



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının $>38\text{ C}^\circ$ veya $<36\text{ C}^\circ$ olması 2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması 3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması 4. Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya $>\%10$ band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve fusobakterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilirülke

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağırsepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanedışında gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücrel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücrel yapı ve toksinlerorganizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücrel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virülans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar veantiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvaryanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisidiğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstriktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkararak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^{\circ}$ veya $<36\text{ C}^{\circ}$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmemektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncellenmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyarını lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

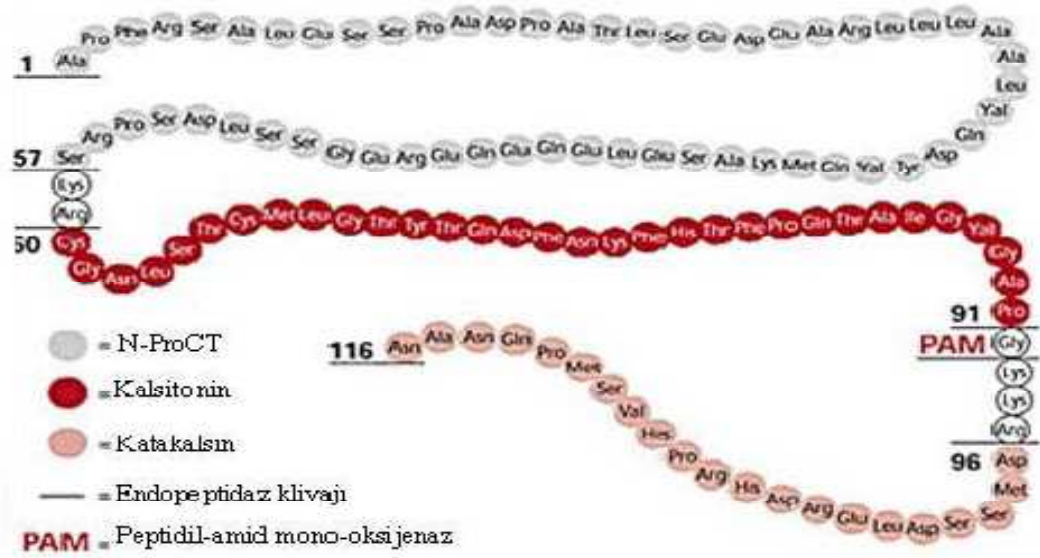
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnekle olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

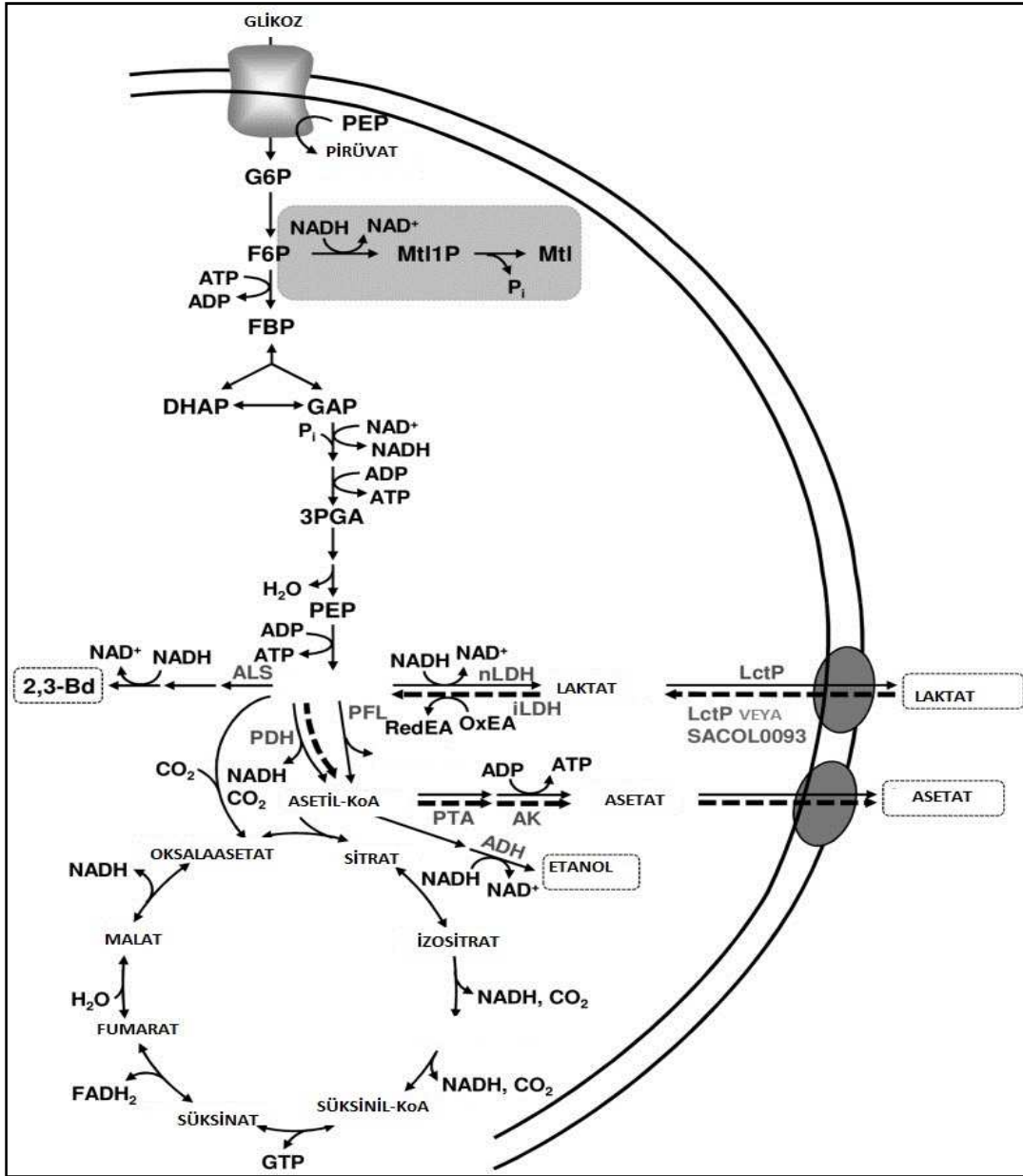
Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülüs hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



Şekil 2. Laktat Oluşumu.

2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nın üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

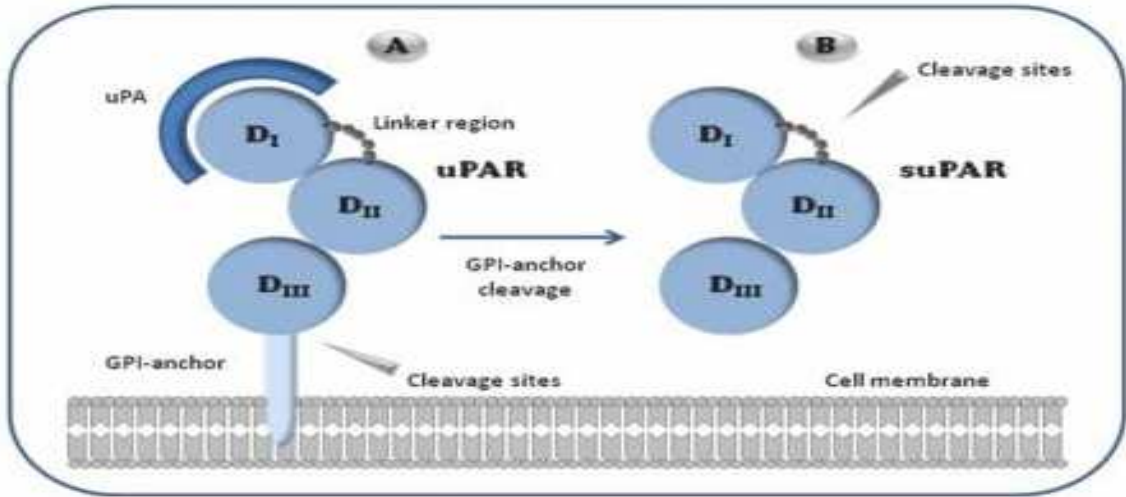
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

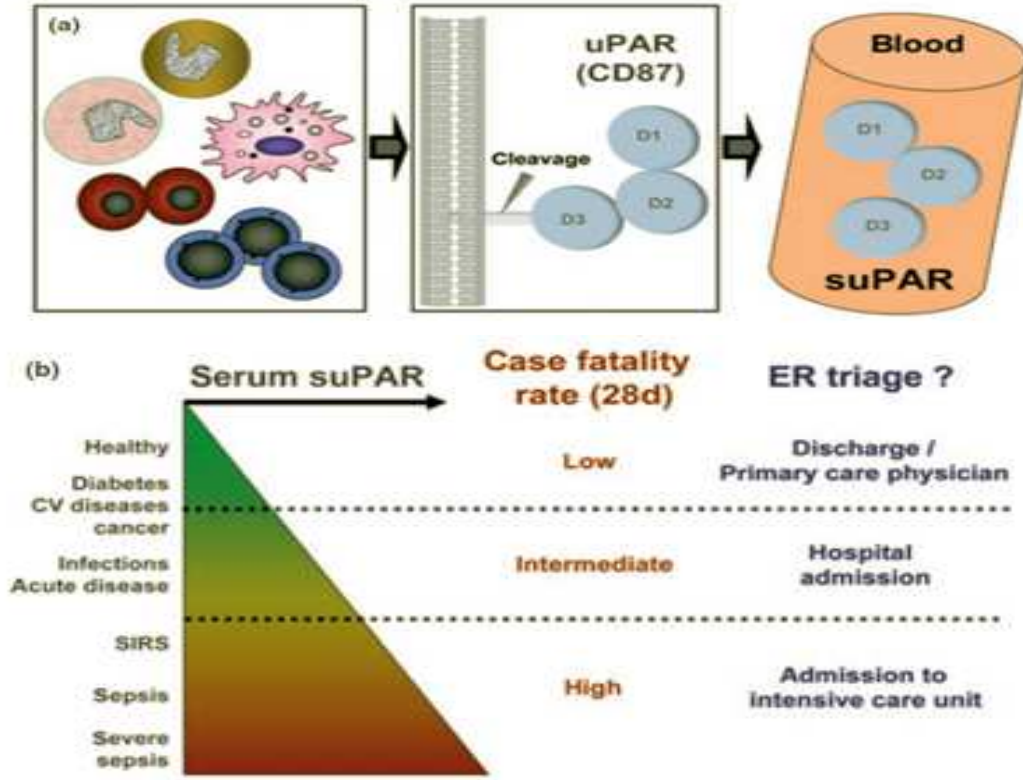
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekülün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünabilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

- a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika
- c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
- d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
		Yok	
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
		Yok	
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
		Yok	
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
		Yok	
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

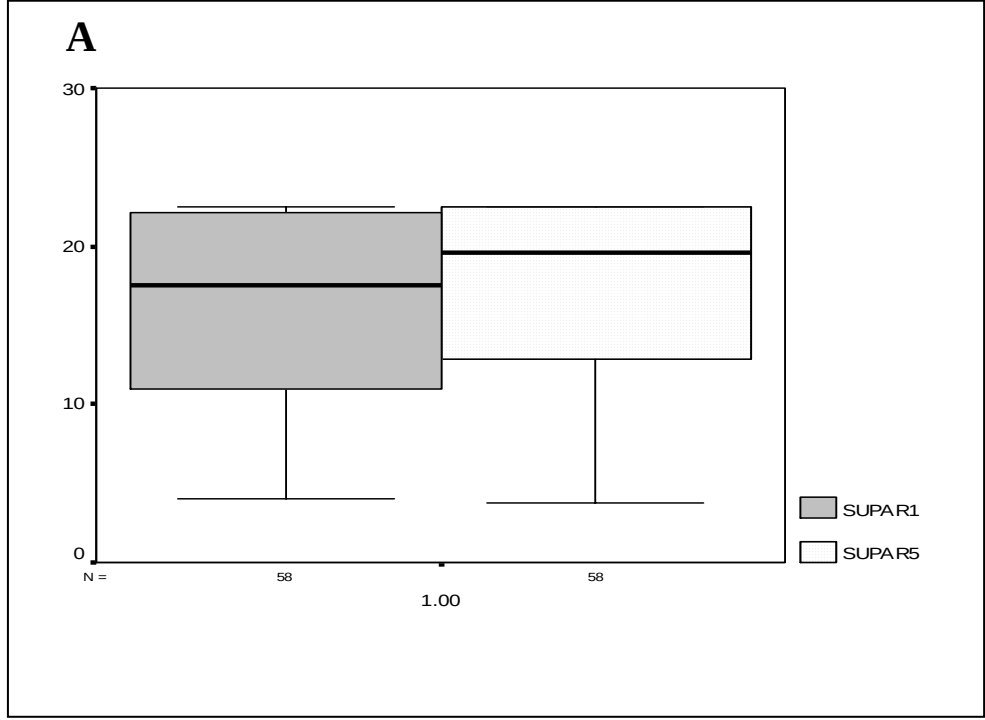
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

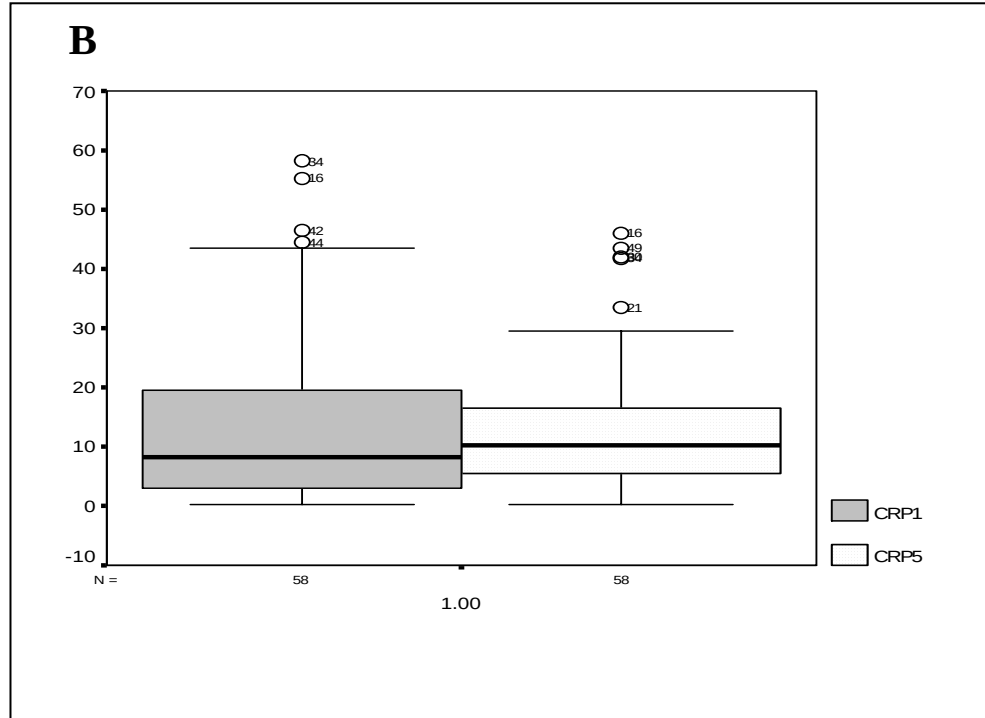
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06 $\pm$ 6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13 $\pm$ 5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16 $\pm$ 14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75 $\pm$ 11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08 $\pm$ 25,48 1,17 (0,04-100)	8,03 $\pm$ 19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07 $\pm$ 2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21 $\pm$ 1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (μ L)	14,13 $\pm$ 8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09 $\pm$ 7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

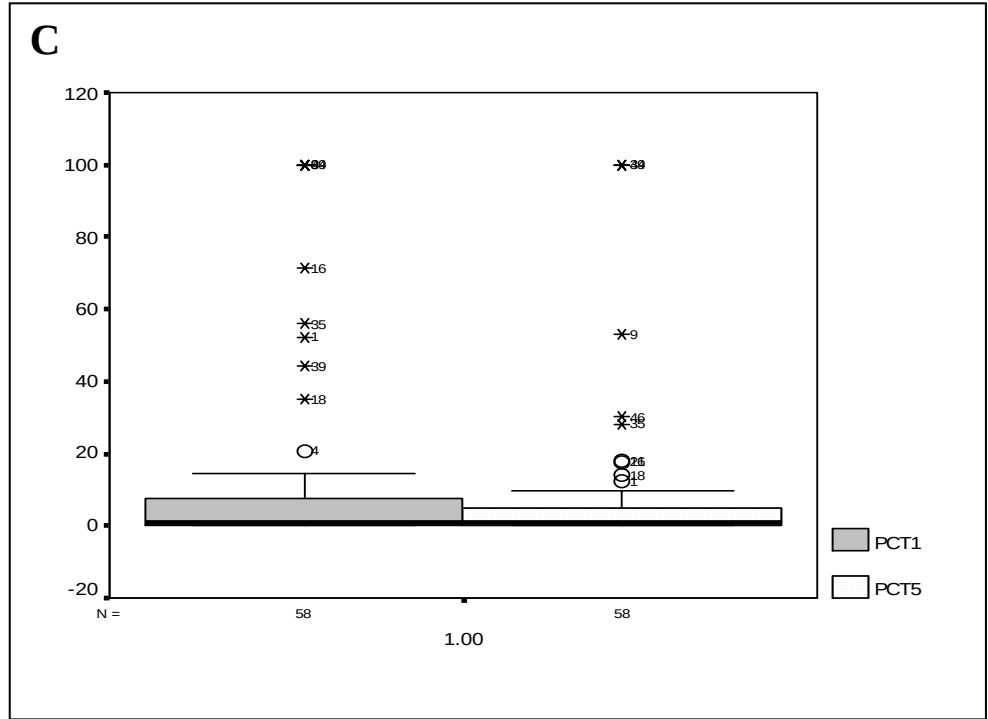
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri Şekil 5’te sunulmuştur.



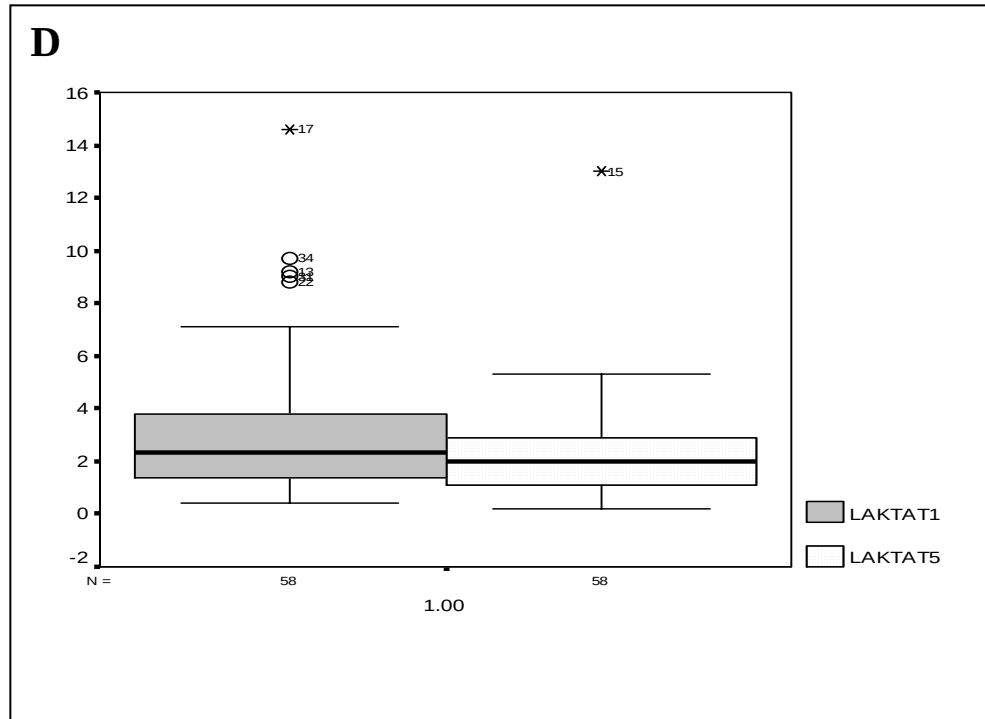
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



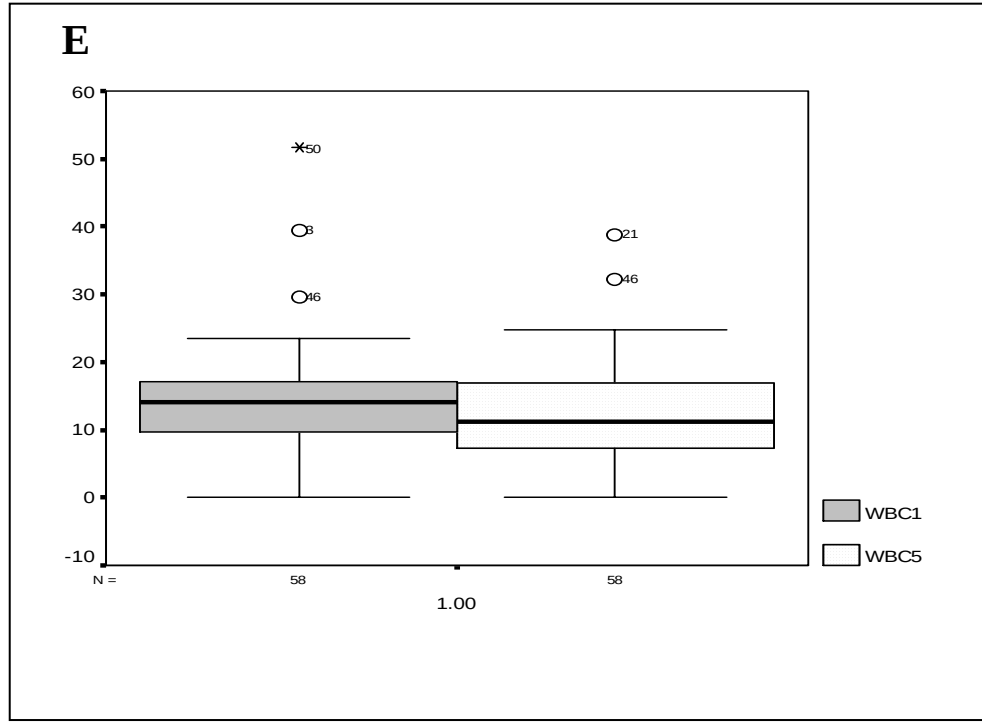
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

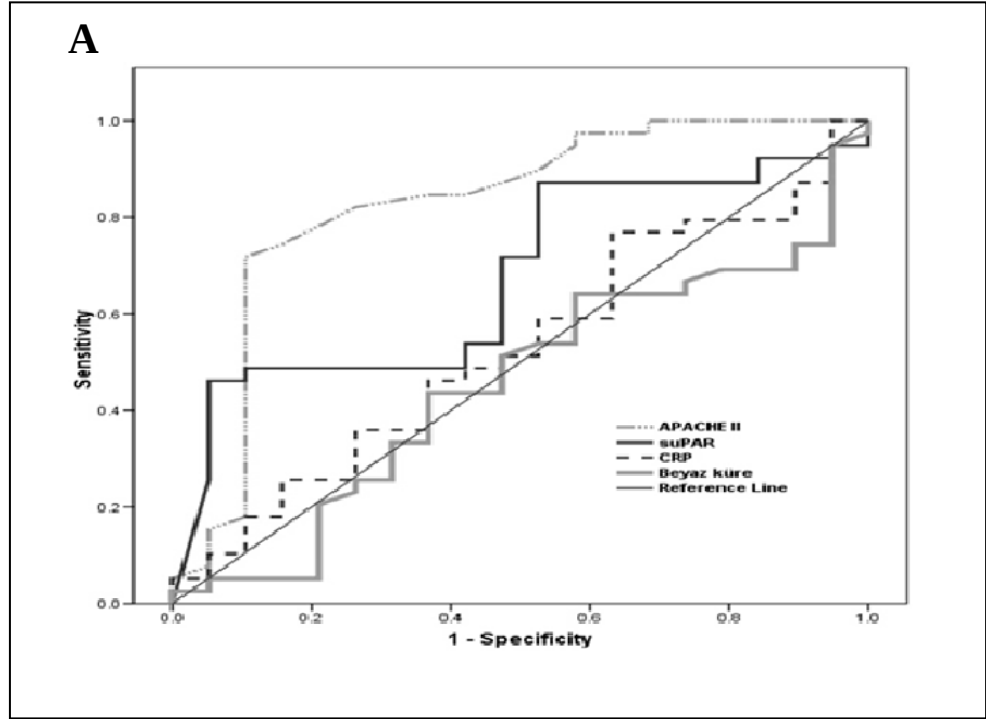
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

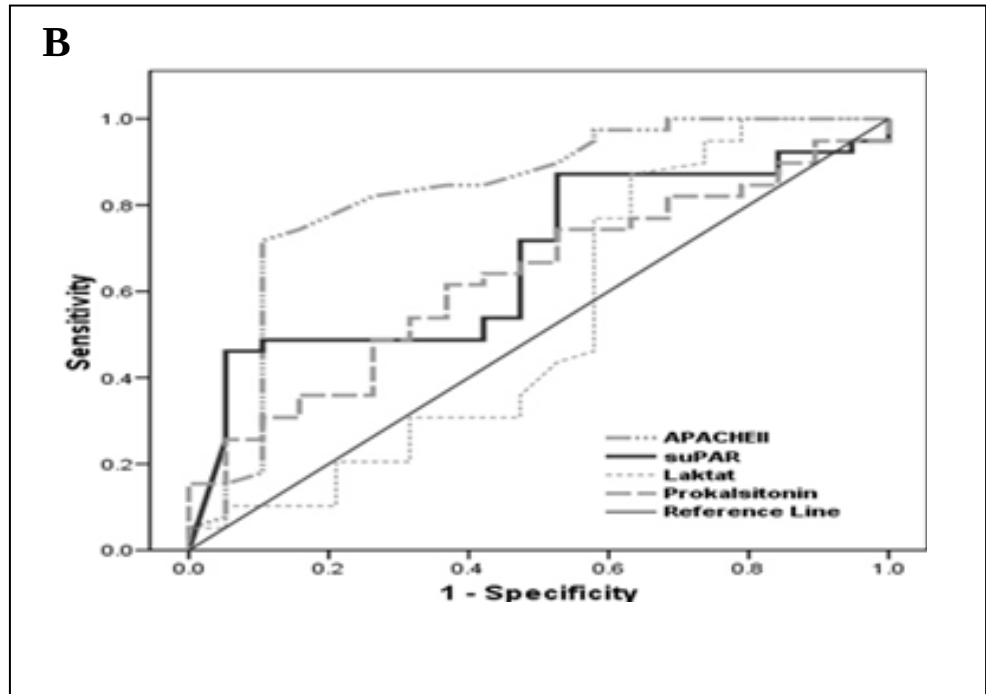
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

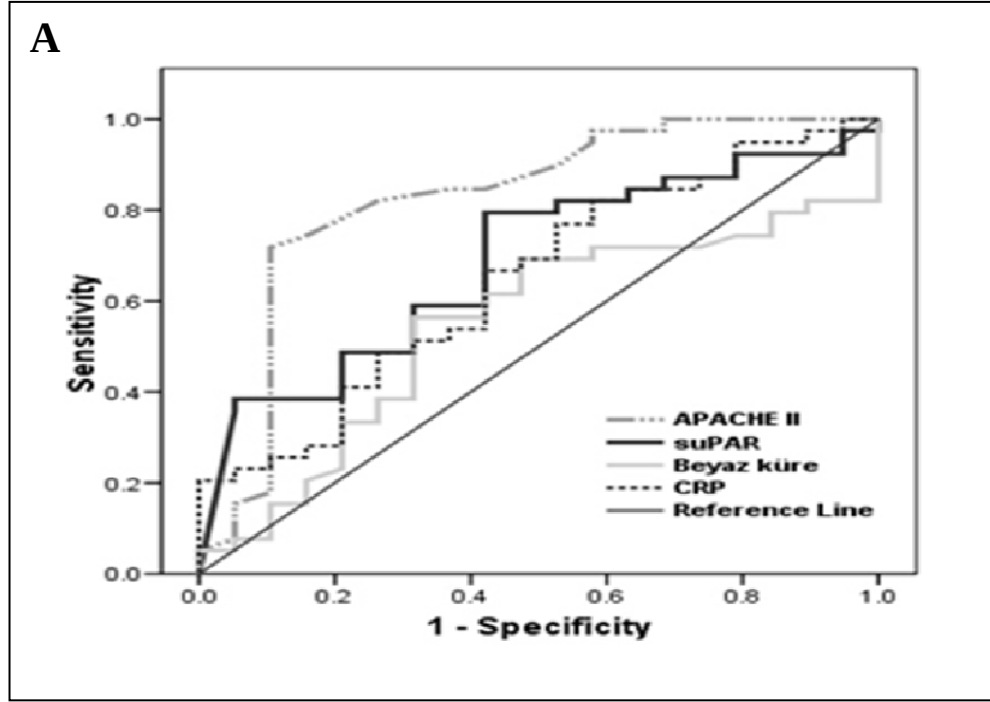
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



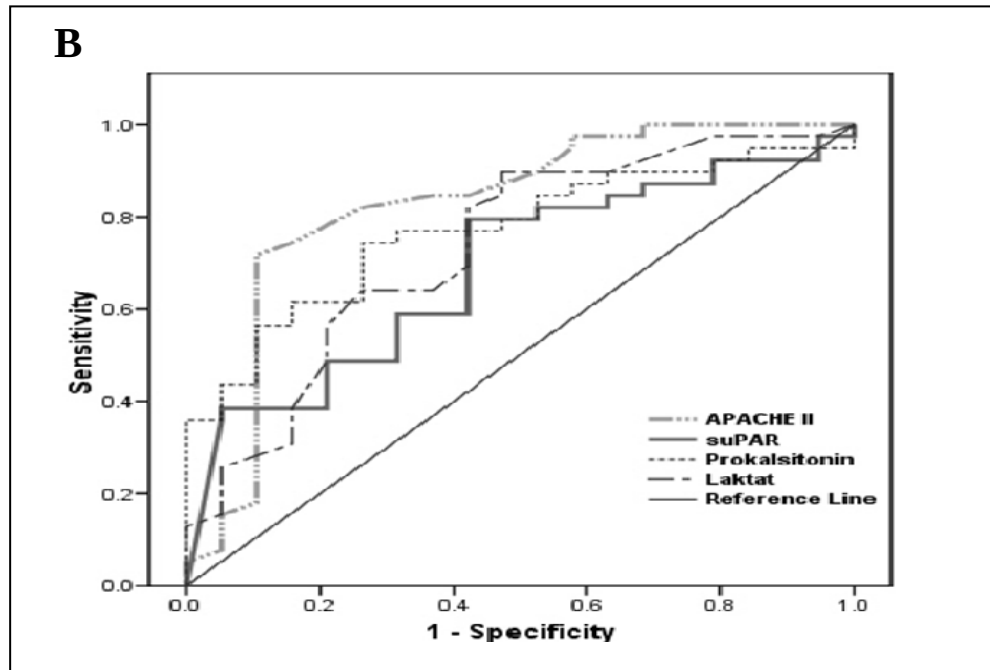
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmede sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offensadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan**; 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep**; 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun**; 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb**; 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep**; 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998**;2:413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002**; 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004**;15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec**; 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug**; 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17**; 331(20):1338-1342.
47. **Korfaç G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağlu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003**; 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974**;2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chioloro R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelenmesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR: suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı : ☐ 1. Kan ☐ 2. Kan
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
- A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
- A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

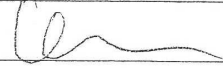
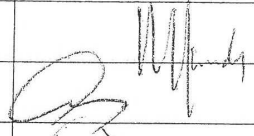
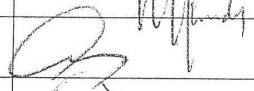
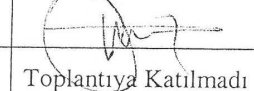
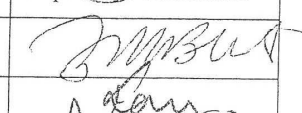
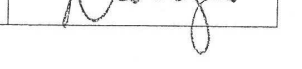
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ PaO2					> 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının >38 C° veya <36 C° olması 2. Kalp atım hızının > 90/dk olması 3. Solunum hızının >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg olması 4. Lökosit sayısının >12000/mm³ veya <4000/mm³ olması veya >%10 band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve fusobakterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilirülke

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağır sepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanedışında gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinlerorganizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virölans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvar yanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisi diğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekele ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediyatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstriktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkararak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstriksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^\circ$ veya $<36\text{ C}^\circ$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyararı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

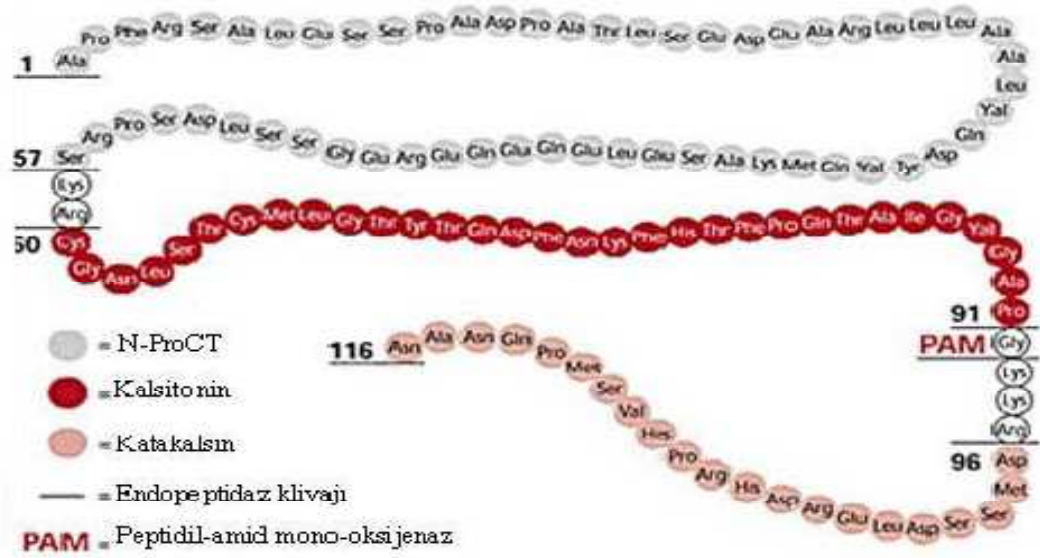
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örneklolarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisiplasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içiproteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülüs hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nin üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

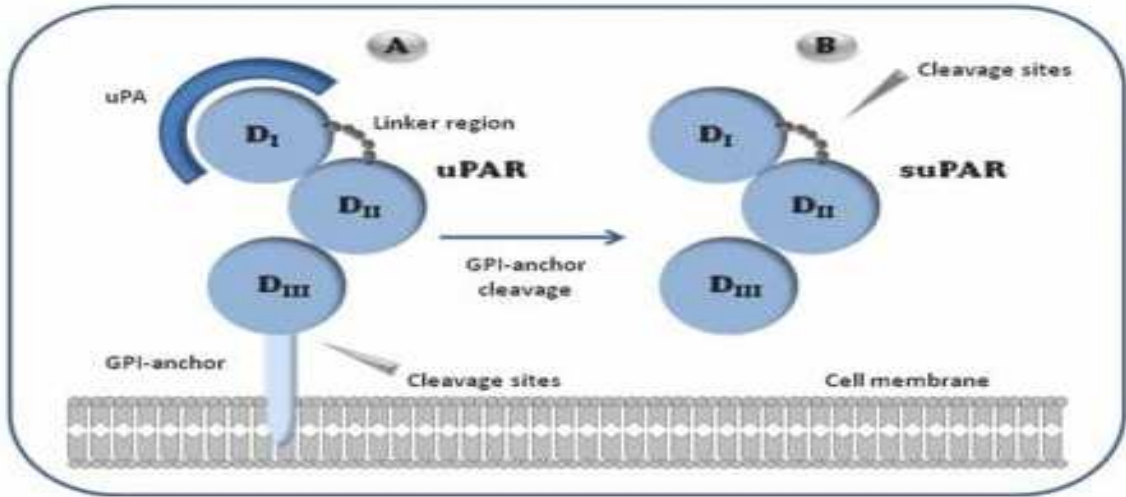
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

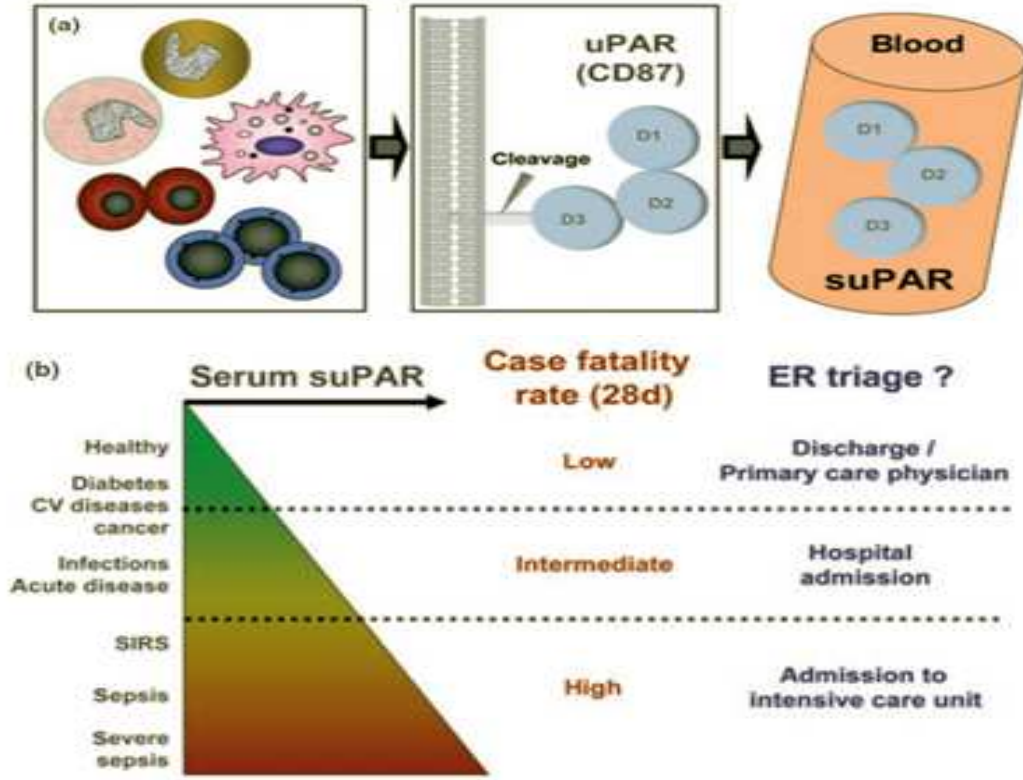
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekülün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünabilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

- a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika
- c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
- d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteryal pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
		Yok	
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
		Yok	
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
		Yok	
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
		Yok	
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

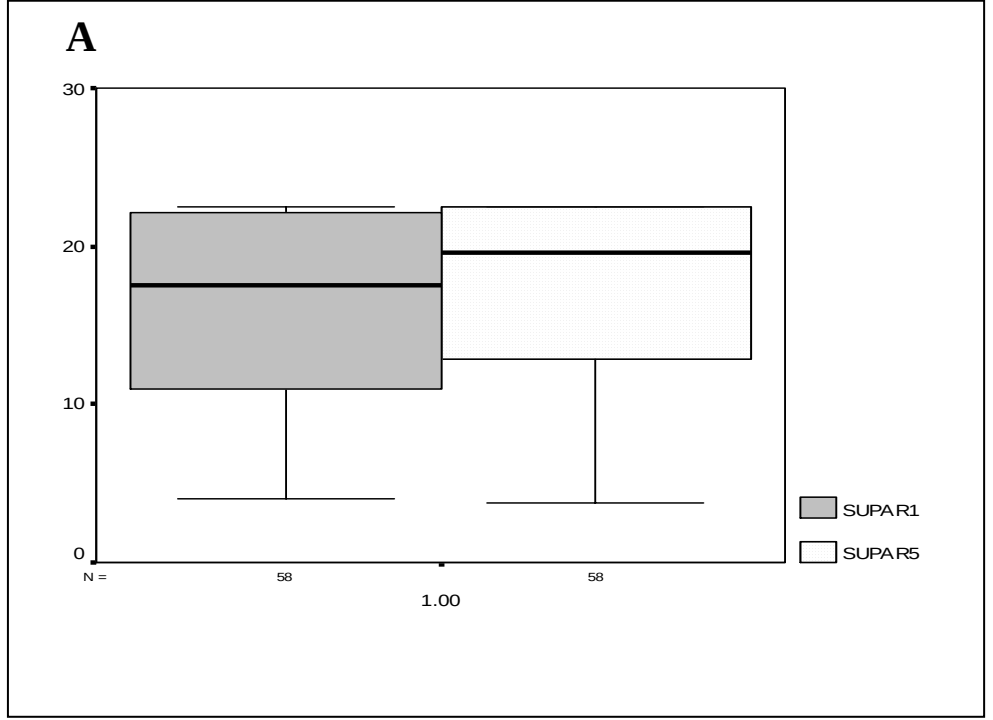
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

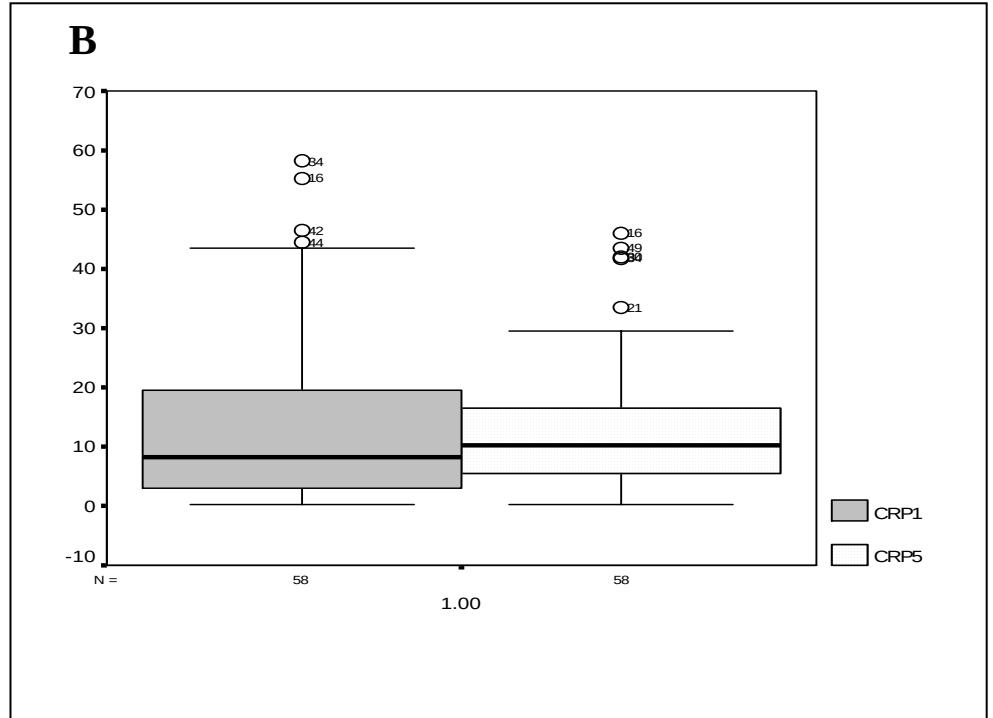
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06 $\pm$ 6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13 $\pm$ 5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16 $\pm$ 14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75 $\pm$ 11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08 $\pm$ 25,48 1,17 (0,04-100)	8,03 $\pm$ 19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07 $\pm$ 2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21 $\pm$ 1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (μ L)	14,13 $\pm$ 8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09 $\pm$ 7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

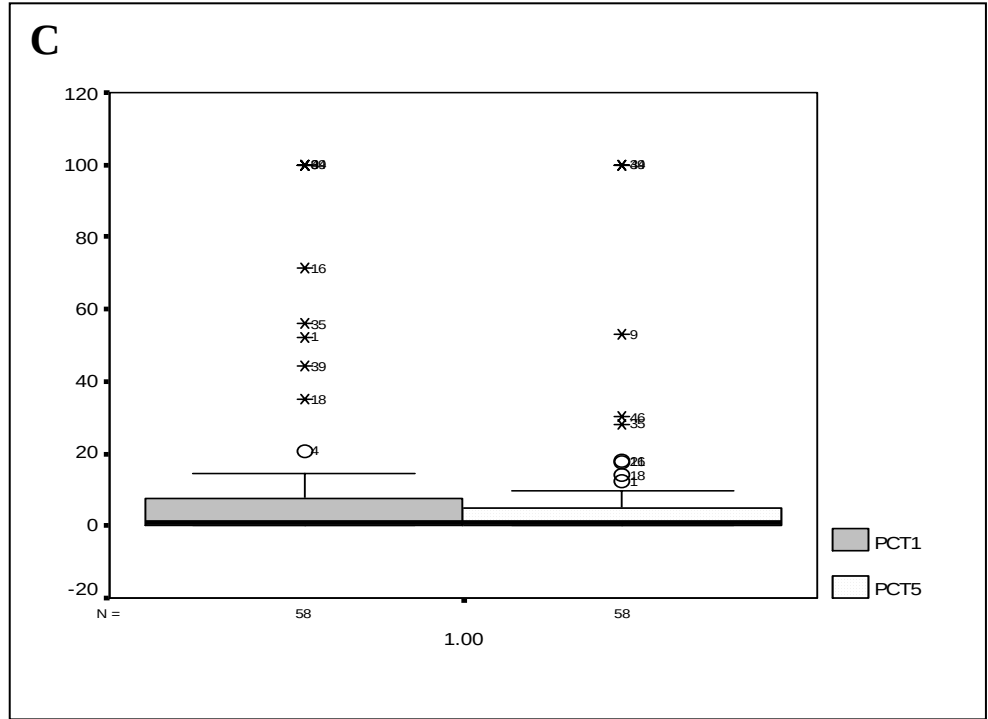
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleriŞekil 5’te sunulmuştur.



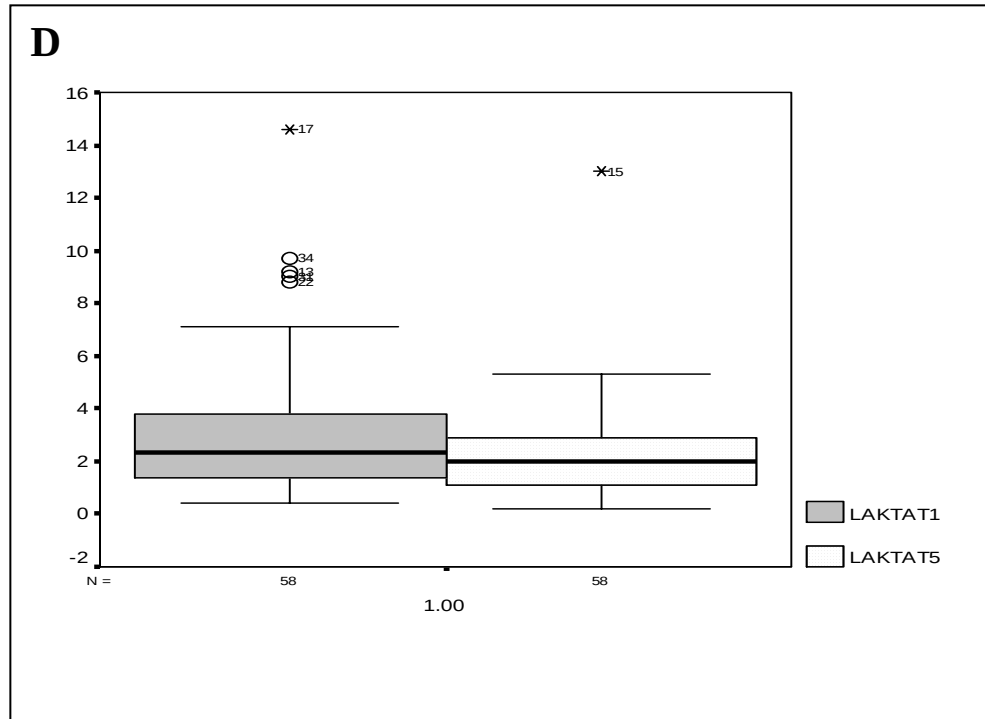
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



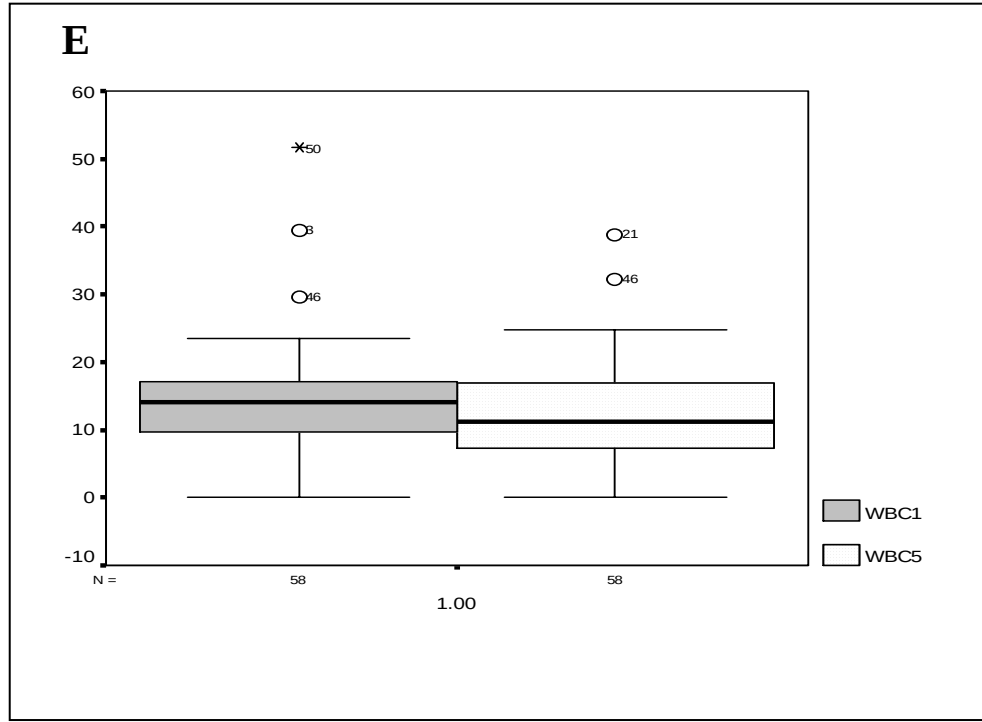
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

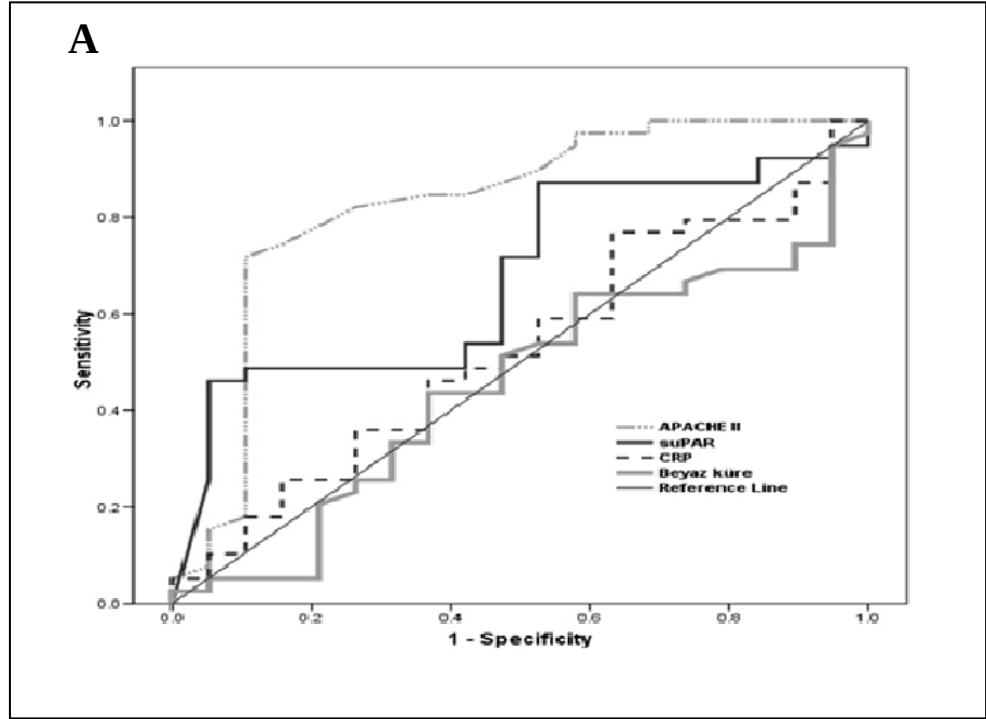
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

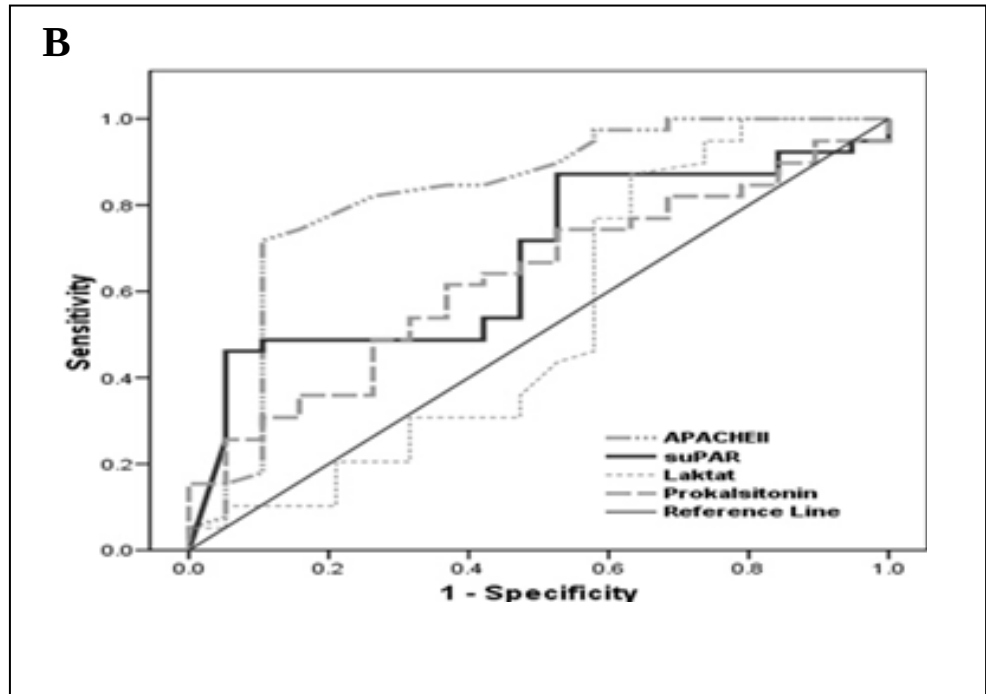
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

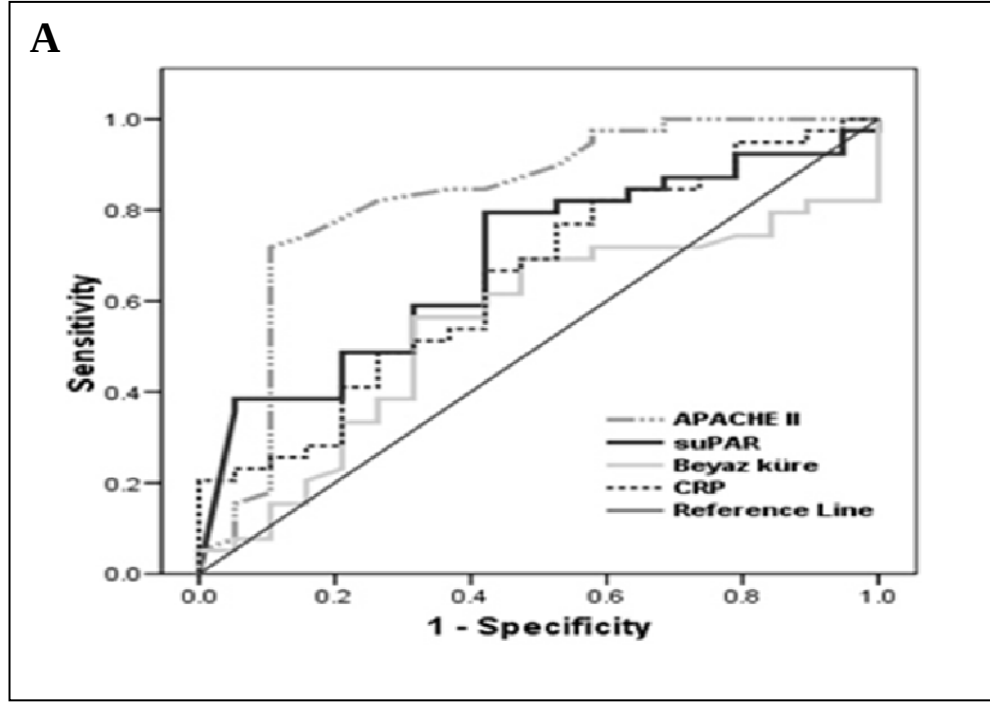
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



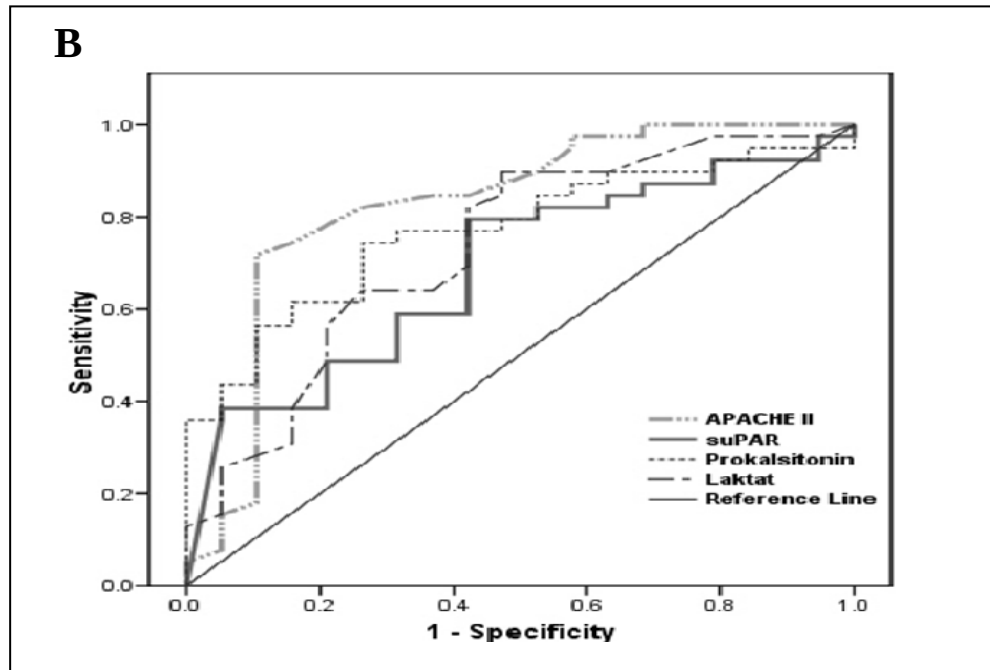
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmeye sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan**; 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep**; 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun**; 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb**; 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep**; 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998**;2:413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002**; 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004**;15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec**; 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug**; 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17**; 331(20):1338-1342.
47. **Korfağ G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağılu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003**; 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974**;2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chiolerio R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelenmesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR:
suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı : ☐ 1. Kan ☐ 2. Kan
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
- A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
- A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

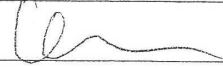
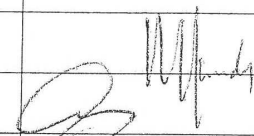
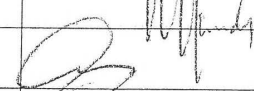
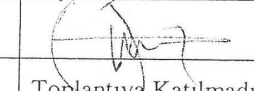
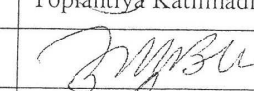
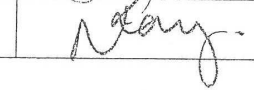
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/ mm^3 x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Ronal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının $>38\text{ C}^\circ$ veya $<36\text{ C}^\circ$ olması 2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması 3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması 4. Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya $>\%10$ band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium* türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilir olurken

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağırsepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanede gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinlerorganizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virülans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar veantiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvaryanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisidiğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstrüktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^{\circ}$ veya $<36\text{ C}^{\circ}$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmemektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncellenmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyararı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

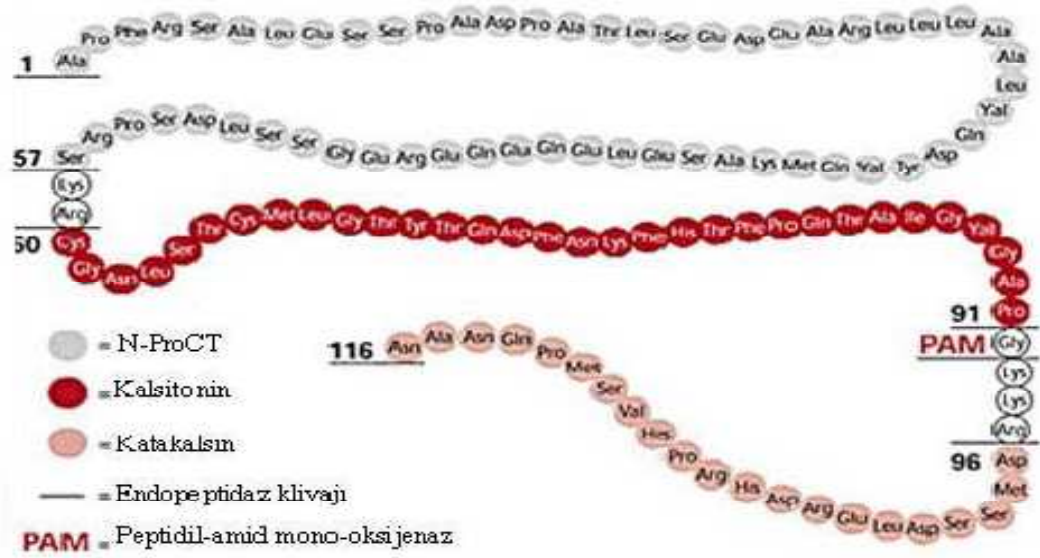
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örneklolarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisiplasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içiproteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülüs hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nin üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

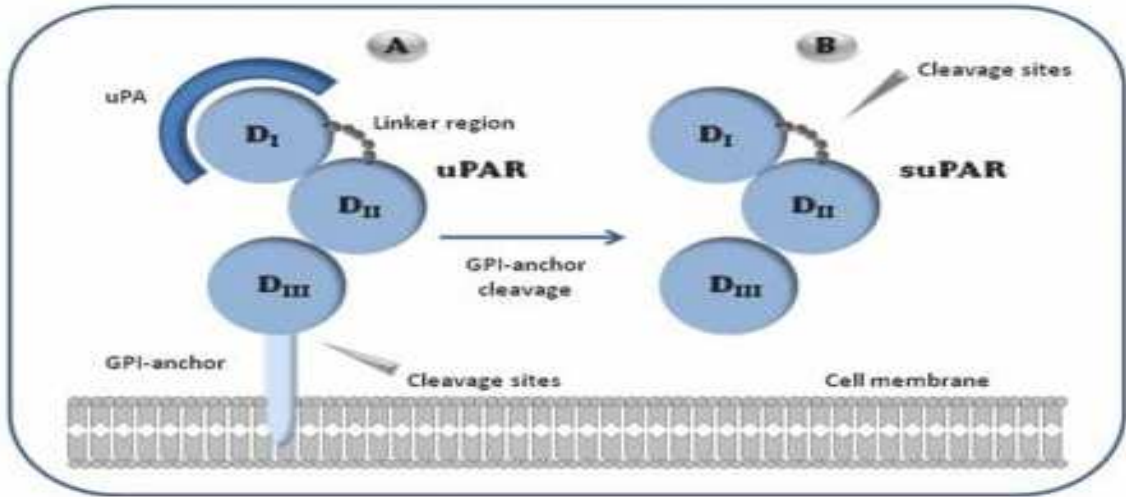
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizis ile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

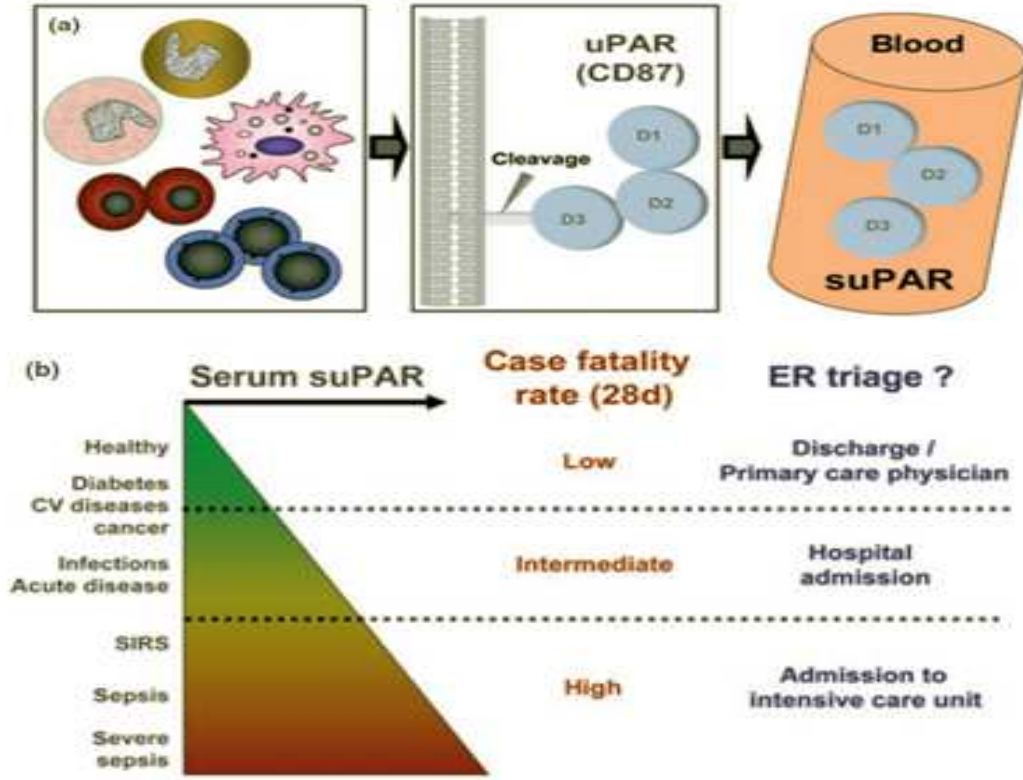
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekülün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünabilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

- a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika
- c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
- d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Seçatif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

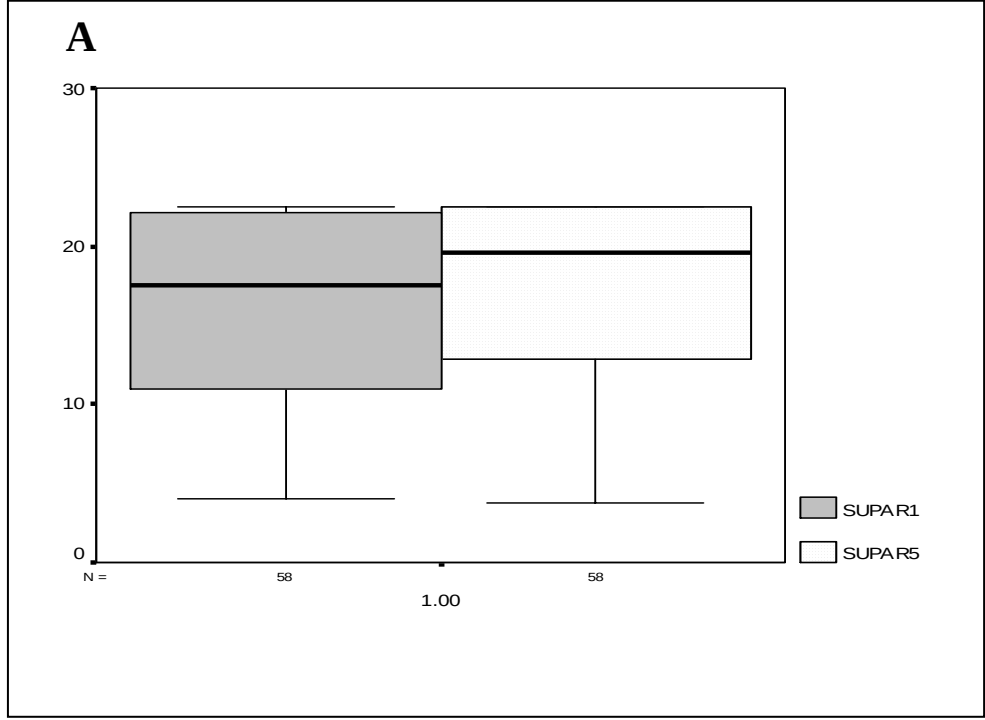
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

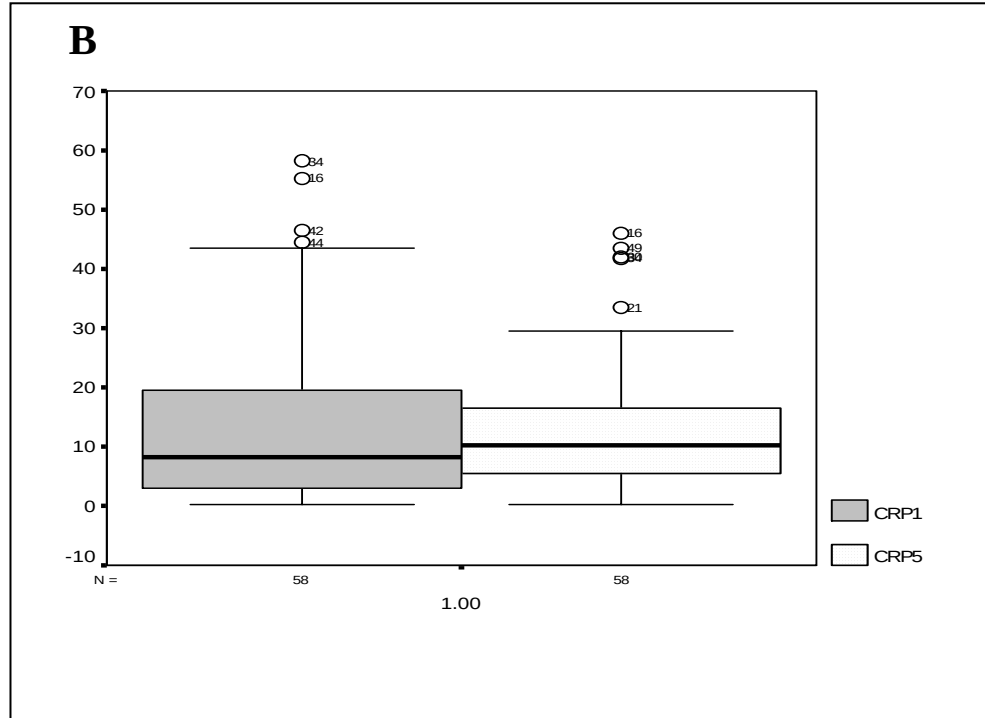
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama±SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama±SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06±6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13±5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16±14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75±11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08±25,48 1,17 (0,04-100)	8,03±19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07±2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21±1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (µL)	14,13±8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09±7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

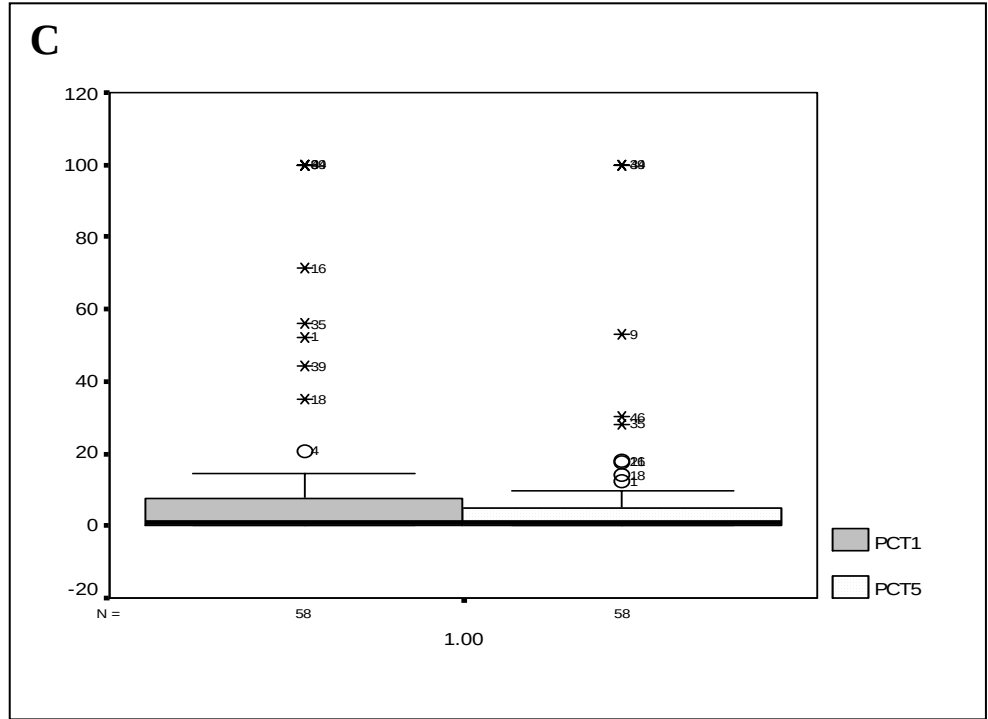
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri Şekil 5’te sunulmuştur.



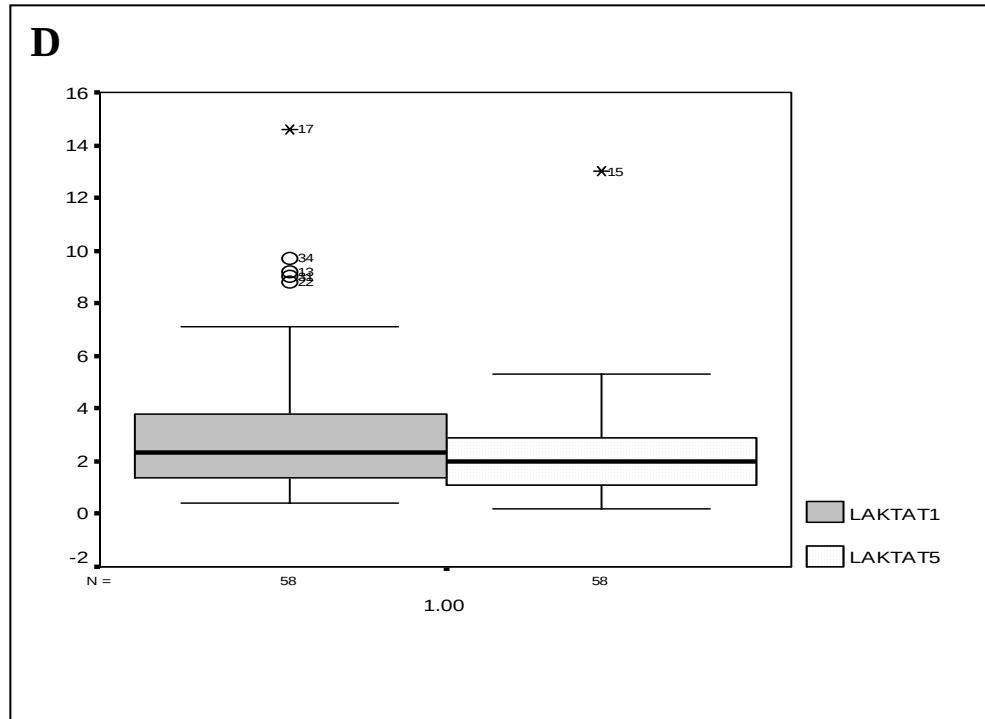
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



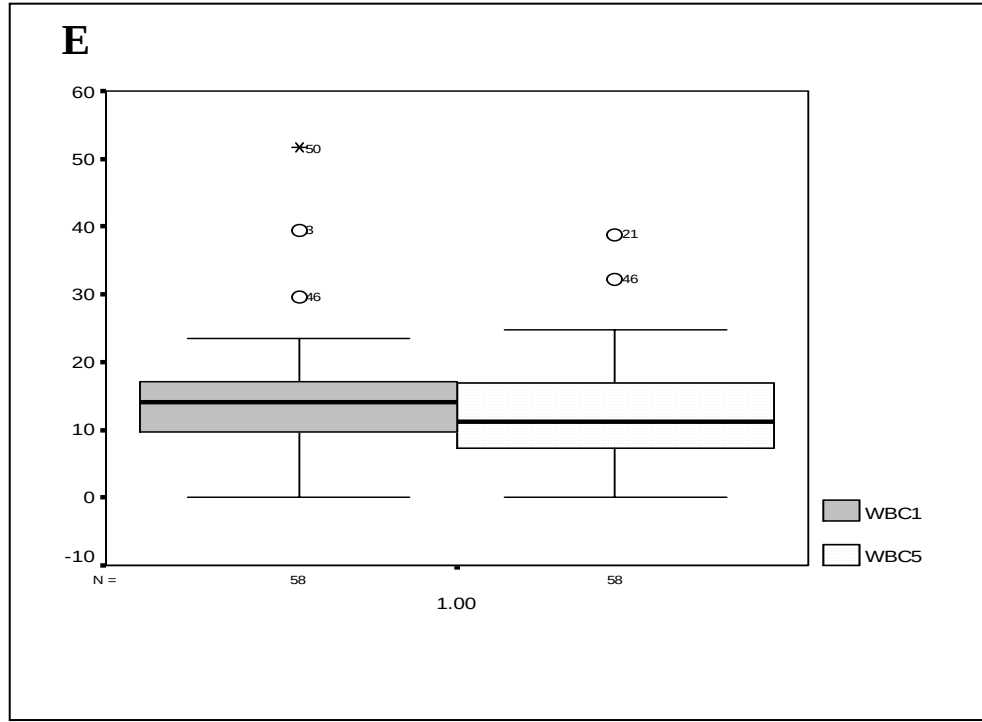
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

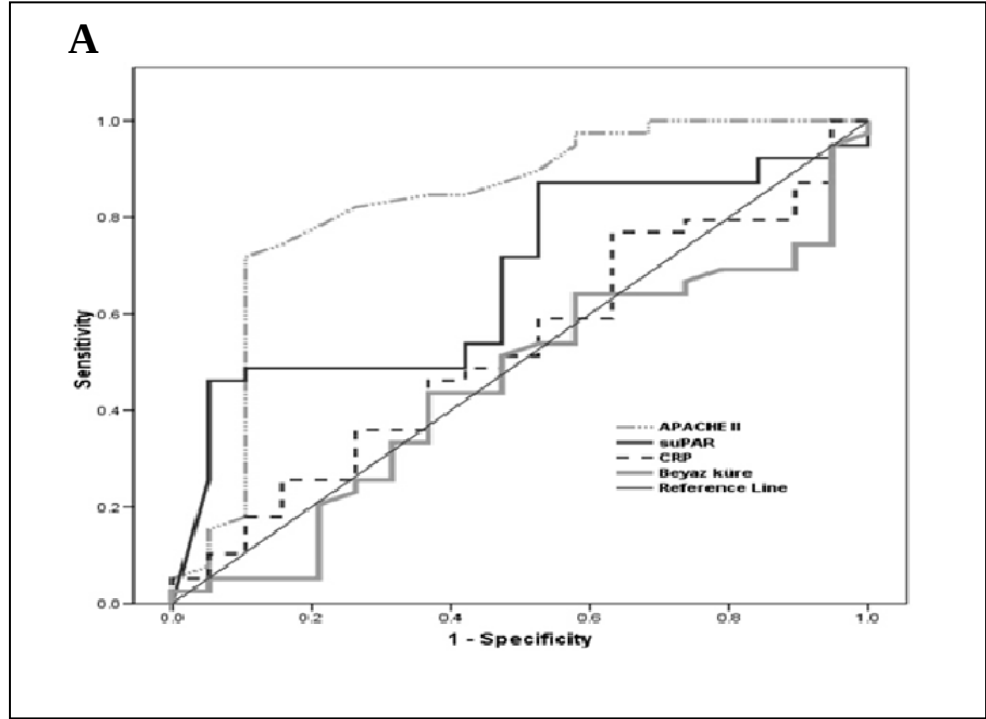
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

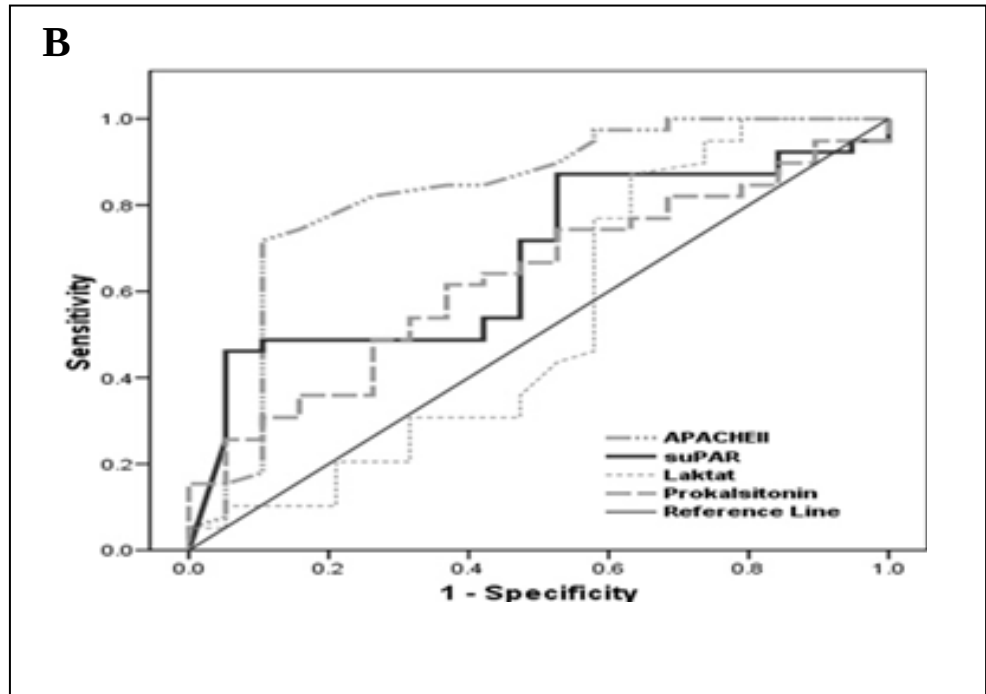
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

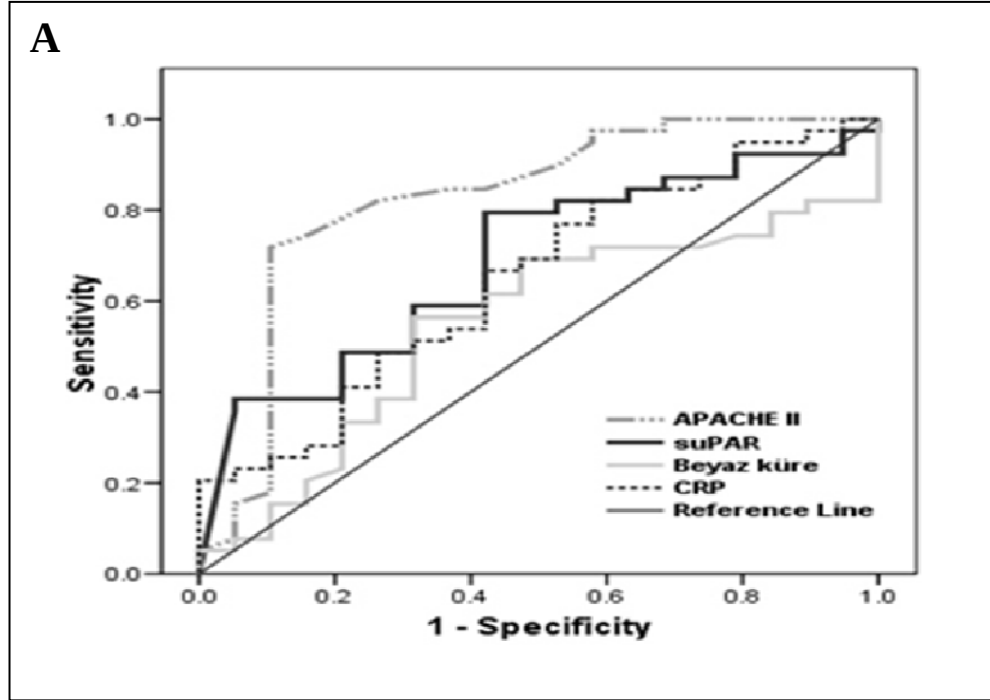
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



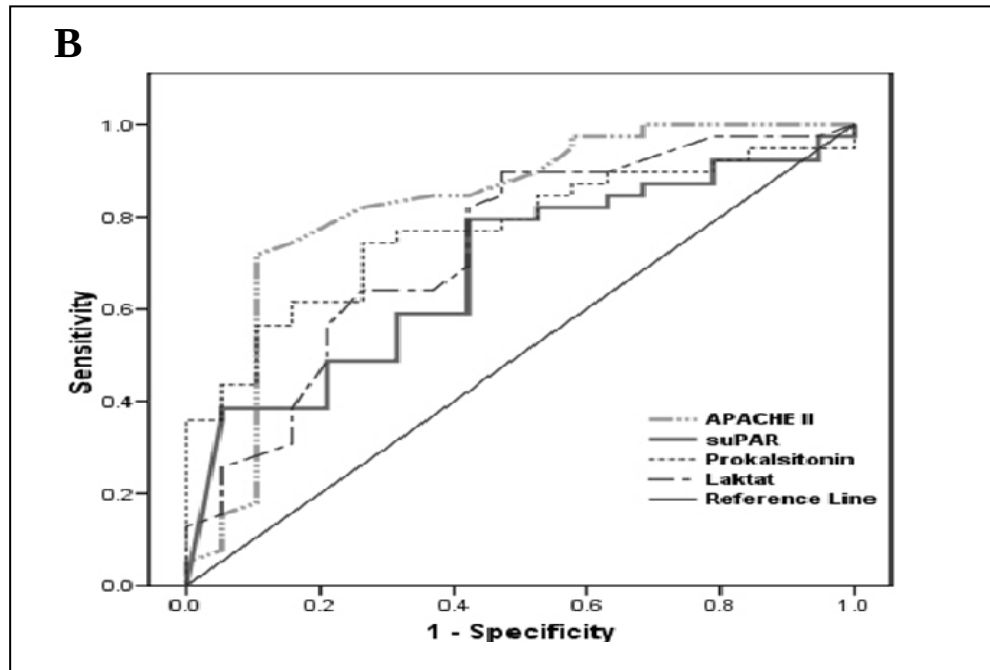
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmede sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirtici olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offensadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan**; 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep**; 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun**; 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb**; 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep**; 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998**;2:413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002**; 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004**;15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec**; 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug**; 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17**; 331(20):1338-1342.
47. **Korfağ G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağılu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003**; 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974**;2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chiolerio R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelenmesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR:
suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı : ☐ 1. Kan ☐ 2. Kan
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
- A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
- A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

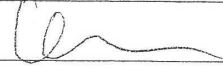
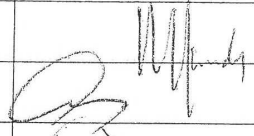
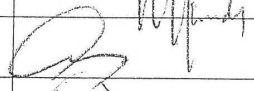
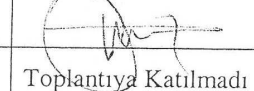
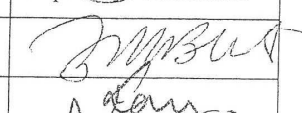
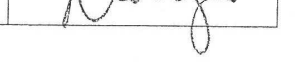
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Ronal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS’a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının $>38\text{ C}^{\circ}$ veya $<36\text{ C}^{\circ}$ olması 2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması 3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması 4. Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya $>\%10$ band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve fusobakterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilir olurken

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağır sepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanede gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücresel yapı ve toksinlerorganizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virülans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanmış gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar veantiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvaryanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisidiğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstrüktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstrüksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^\circ$ veya $<36\text{ C}^\circ$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmemektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyarını lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

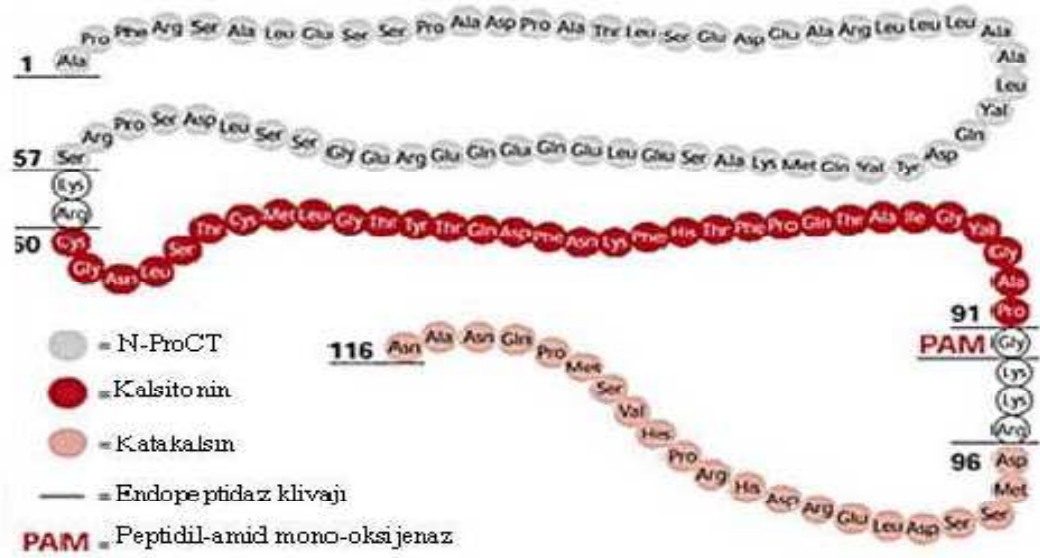
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnekle olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülus hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nin üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

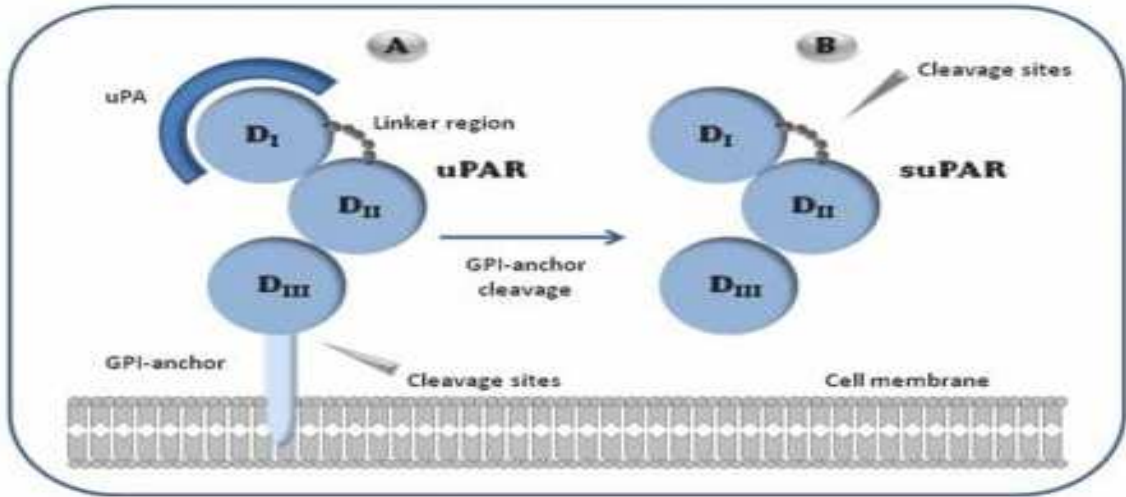
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

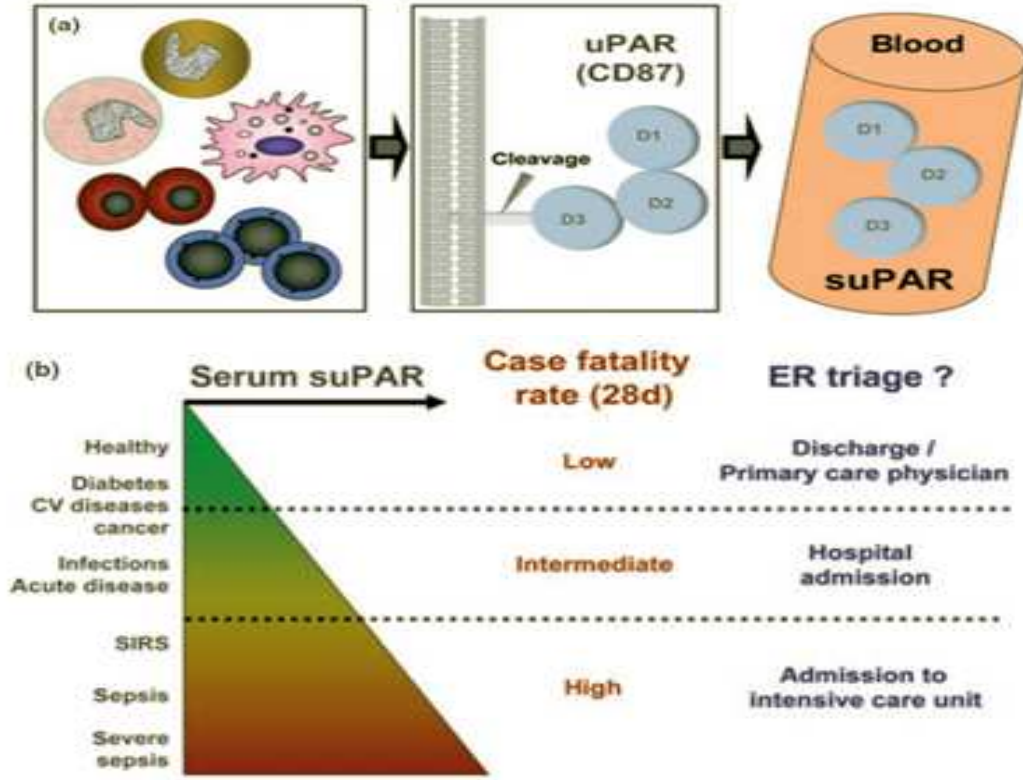
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekölün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünebilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

- a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika
- c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
- d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
		Yok	
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
		Yok	
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
		Yok	
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
		Yok	
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

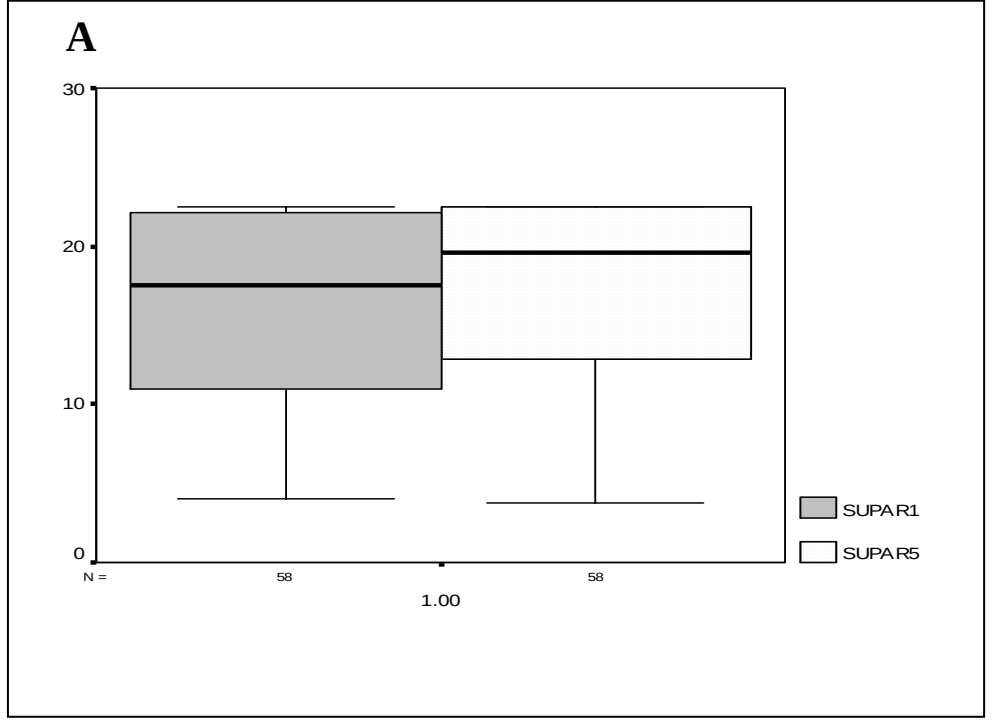
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

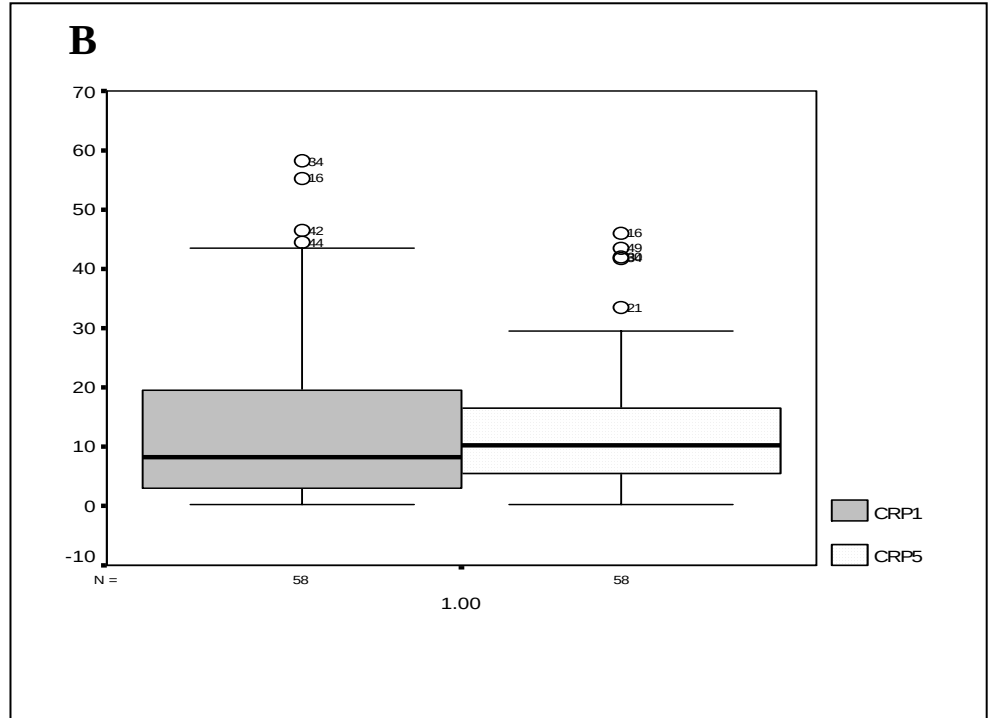
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06 $\pm$ 6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13 $\pm$ 5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16 $\pm$ 14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75 $\pm$ 11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08 $\pm$ 25,48 1,17 (0,04-100)	8,03 $\pm$ 19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07 $\pm$ 2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21 $\pm$ 1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (μ L)	14,13 $\pm$ 8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09 $\pm$ 7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

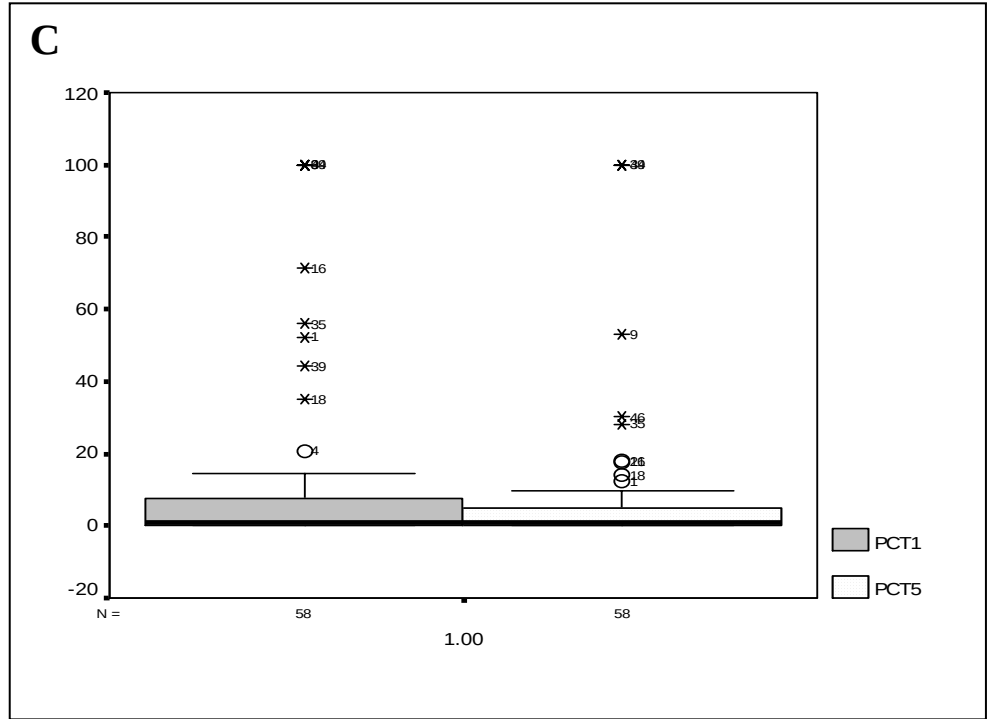
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleriŞekil 5’te sunulmuştur.



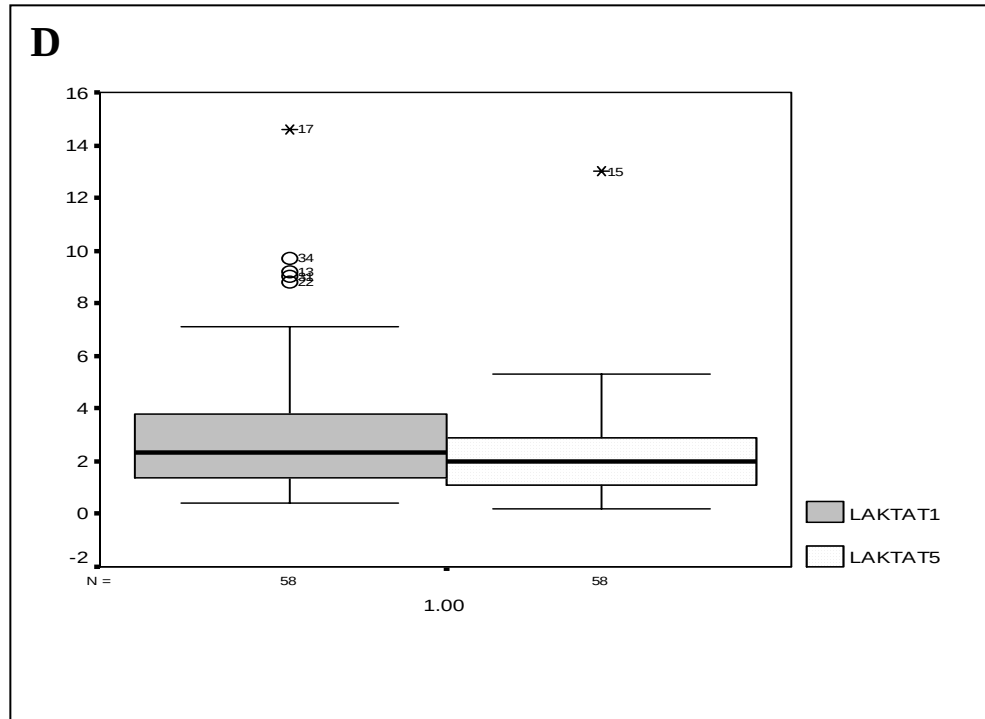
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



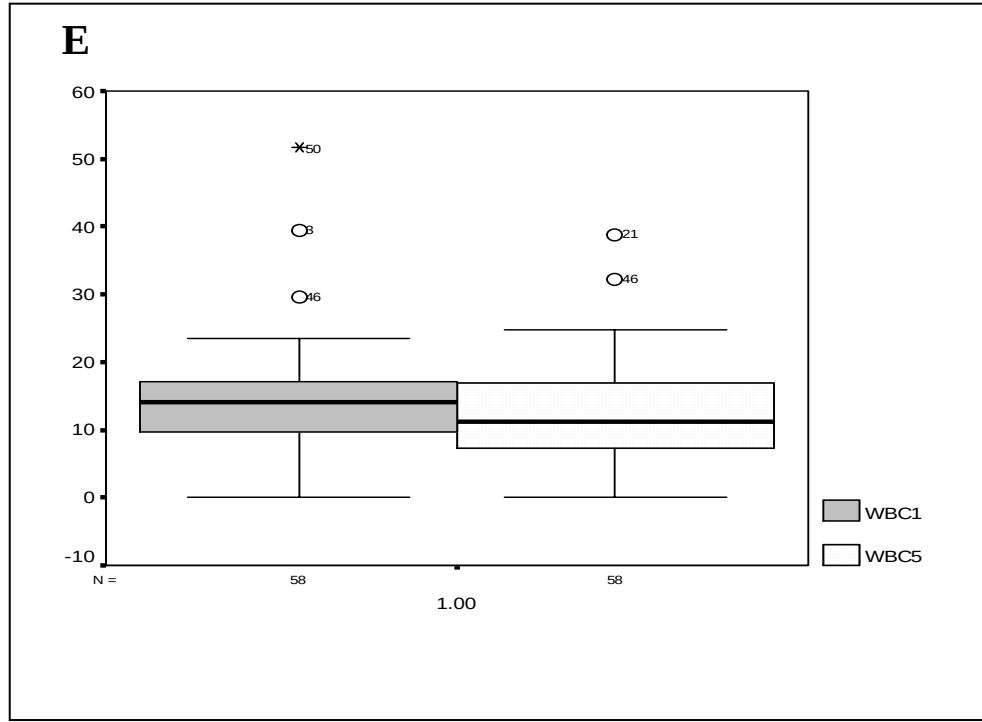
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

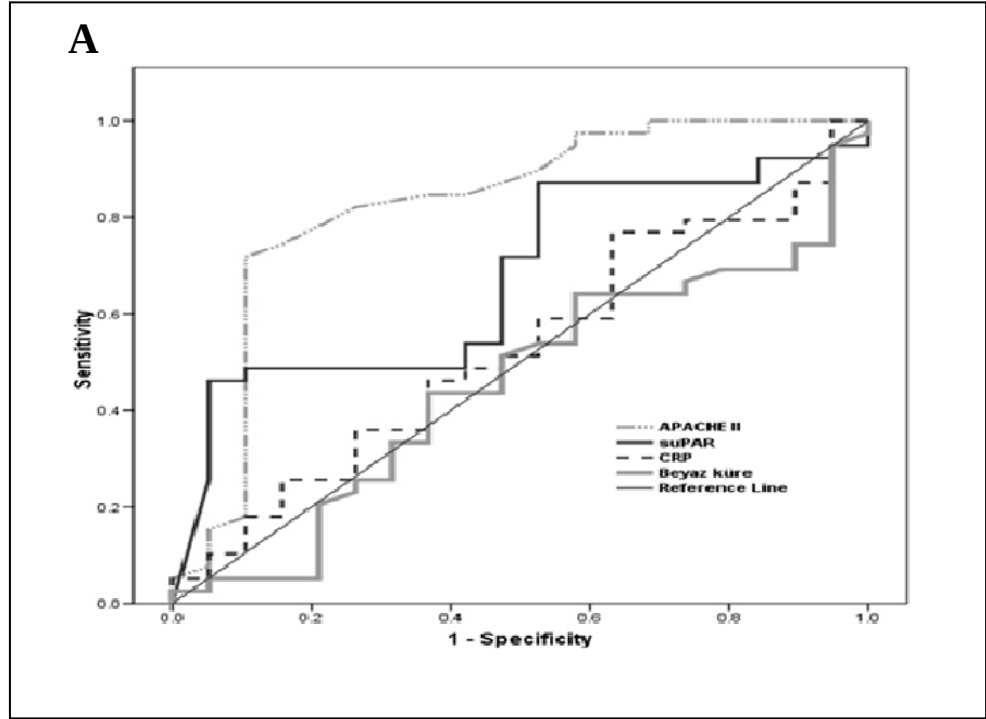
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

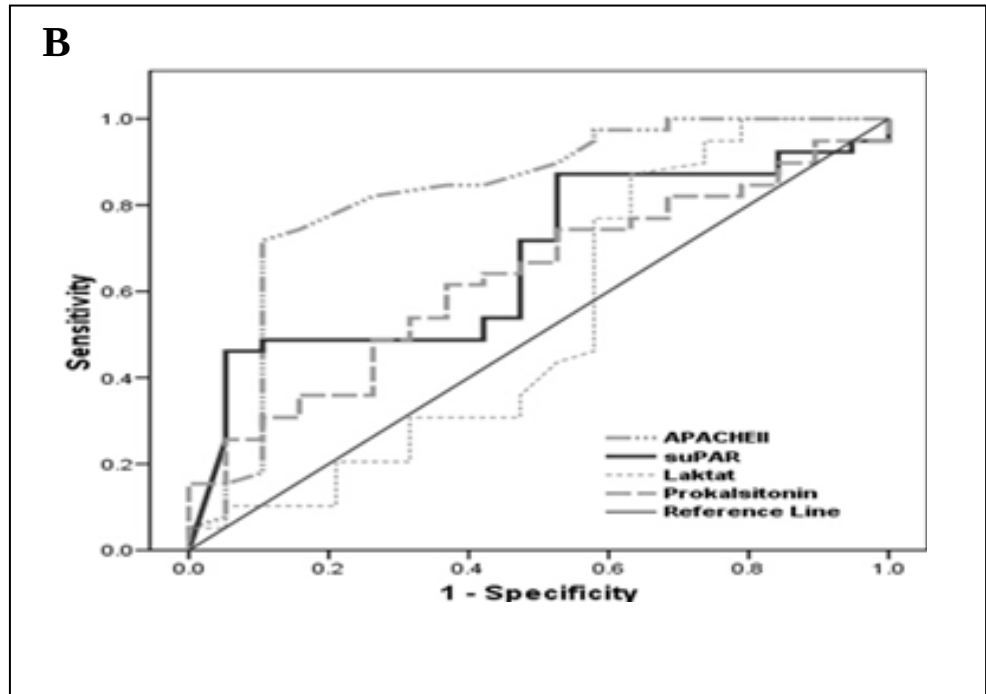
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

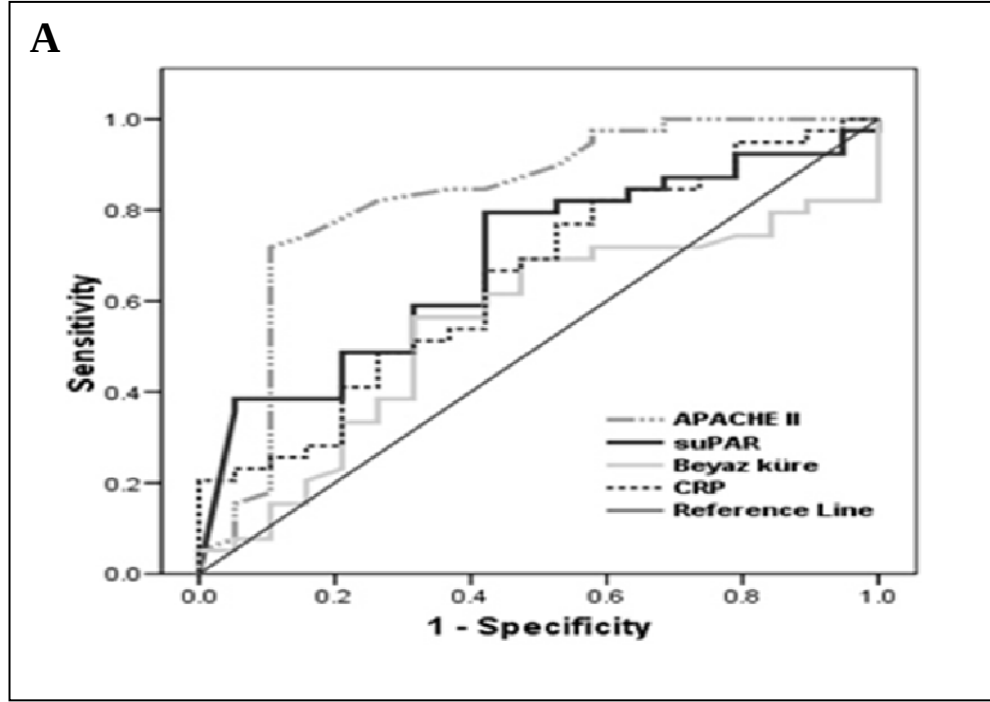
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



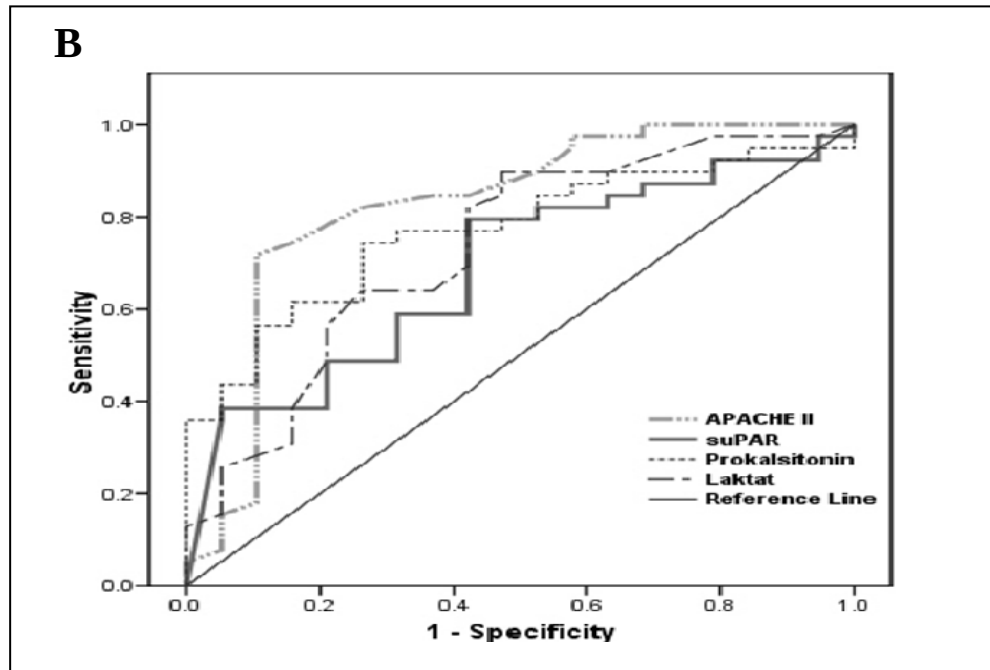
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmede sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisle sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offensadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan;** 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep;** 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun;** 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb;** 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep;** 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998;2:**413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002:** 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004:**15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec;** 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug;** 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17;** 331(20):1338-1342.
47. **Korfağ G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağılu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003:** 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974;** 2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chiolerio R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelenmesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR: suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı :
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
 - A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
 - suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
 - suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
 - A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

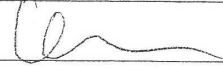
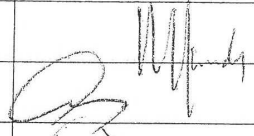
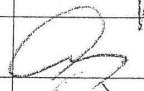
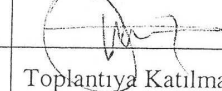
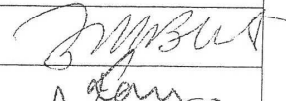
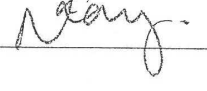
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/ mm^3 x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS’a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması 2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması 3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması 4. Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya $>10\%$ band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium* türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilir olurken

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağır sepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fiziopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanede gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücre sel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücre sel yapı ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücre sel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virülans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökosidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökosidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanan gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar veantiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvaryanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisidiğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstrüktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu arttırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstriksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^{\circ}$ veya $<36\text{ C}^{\circ}$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncelleştirilmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyarını lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

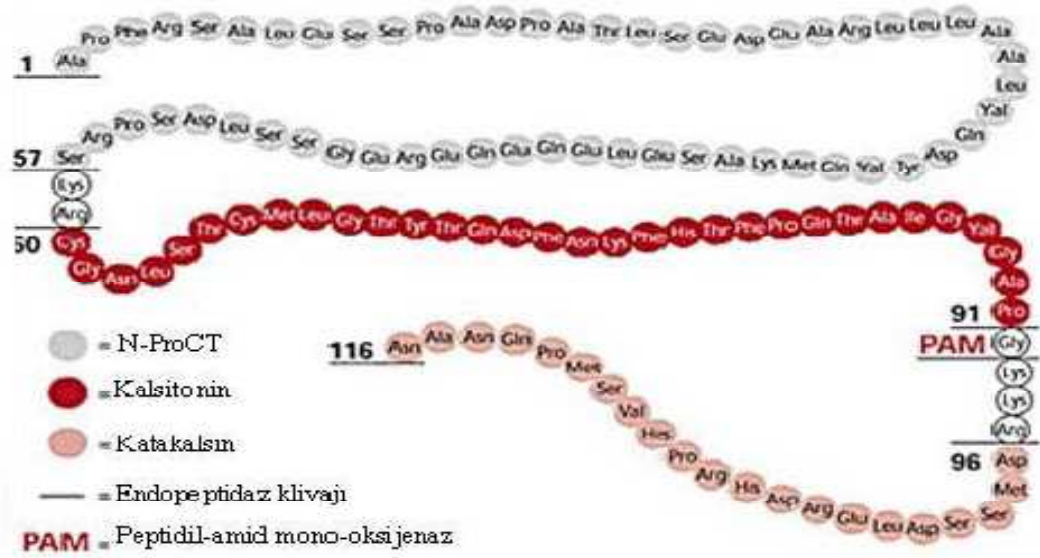
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnekle olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

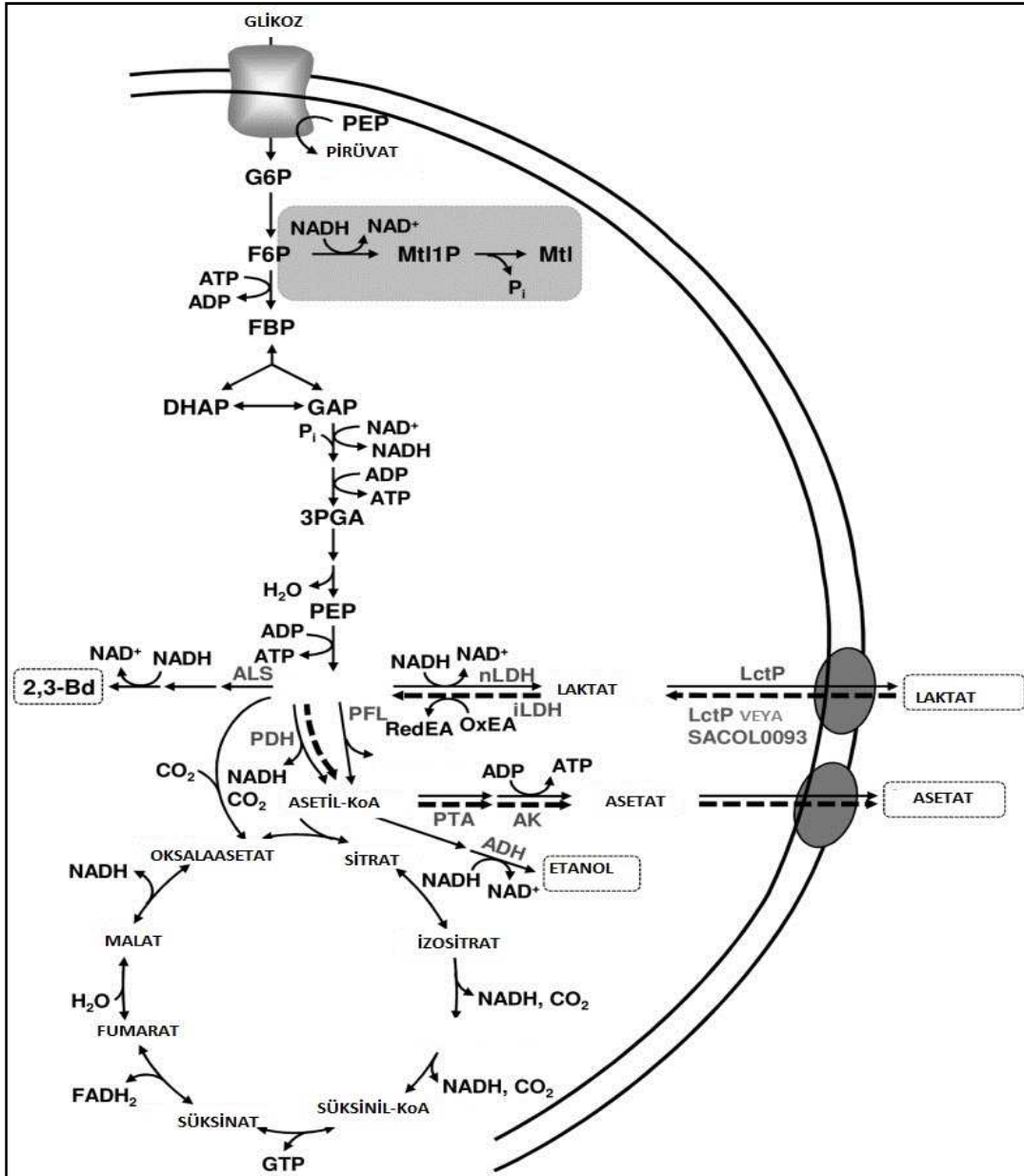
Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülus hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



Şekil 2. Laktat Oluşumu.

2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nın üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

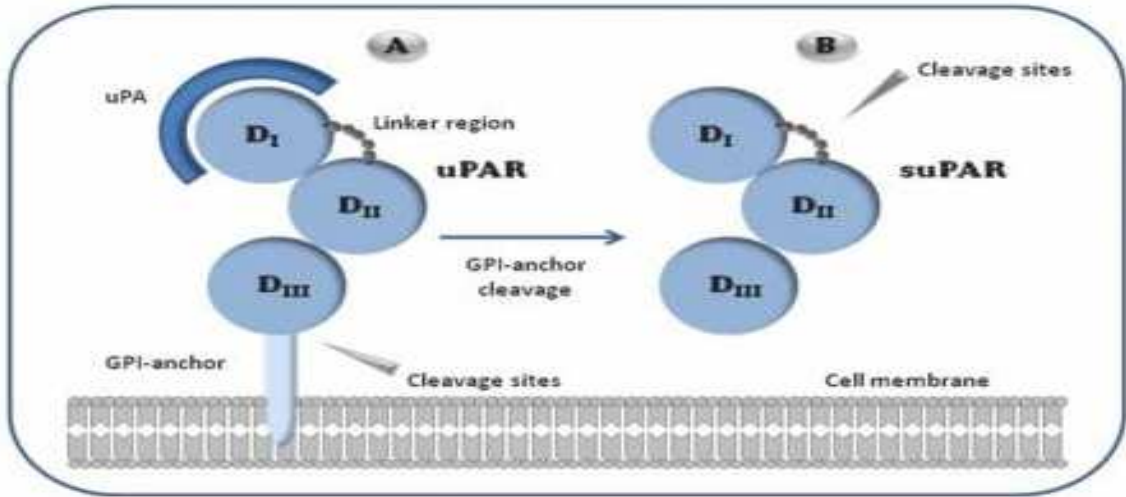
Ürokinaz plazminojen aktivötörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisle sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

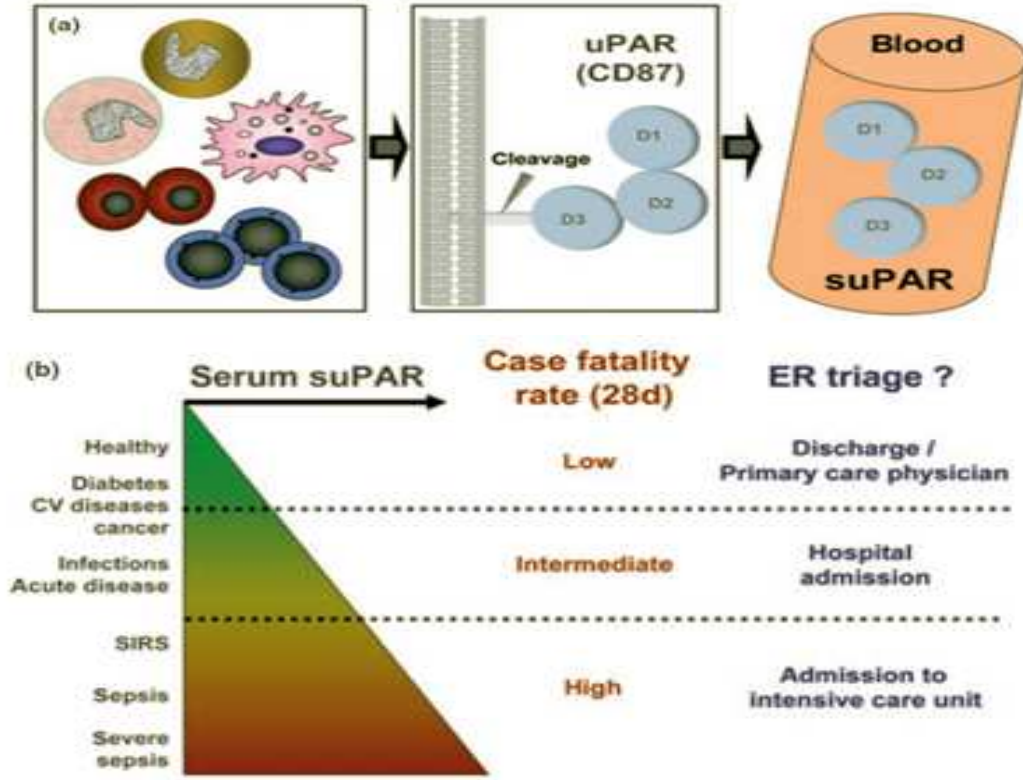
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekülün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünabilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

- a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika
- c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg
- d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
		Yok	
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
		Yok	
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
		Yok	
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
		Yok	
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

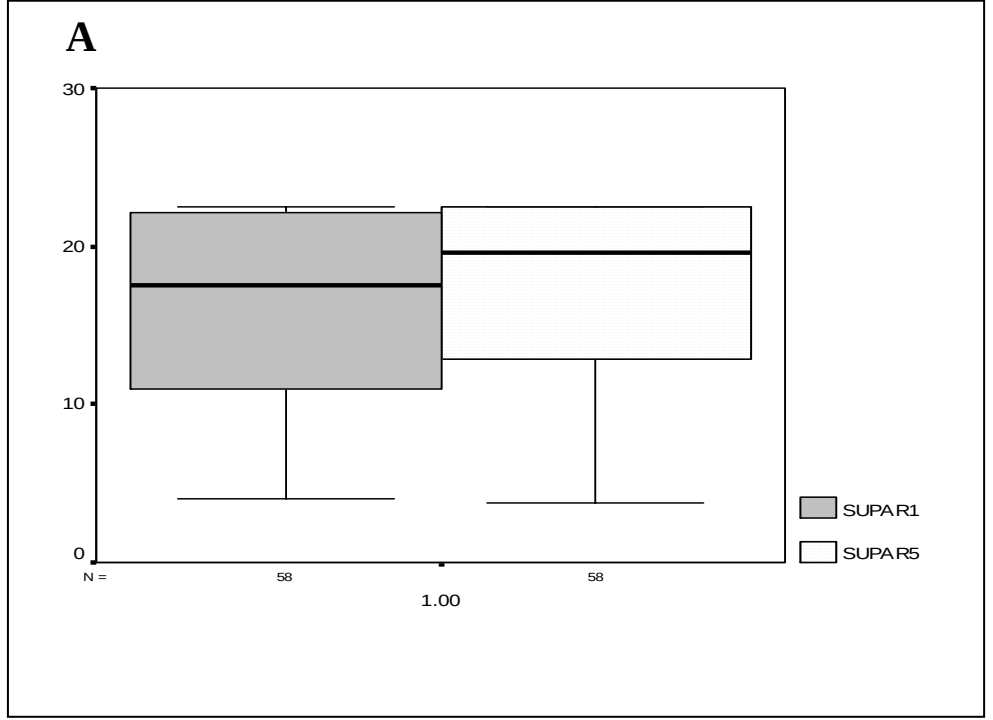
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

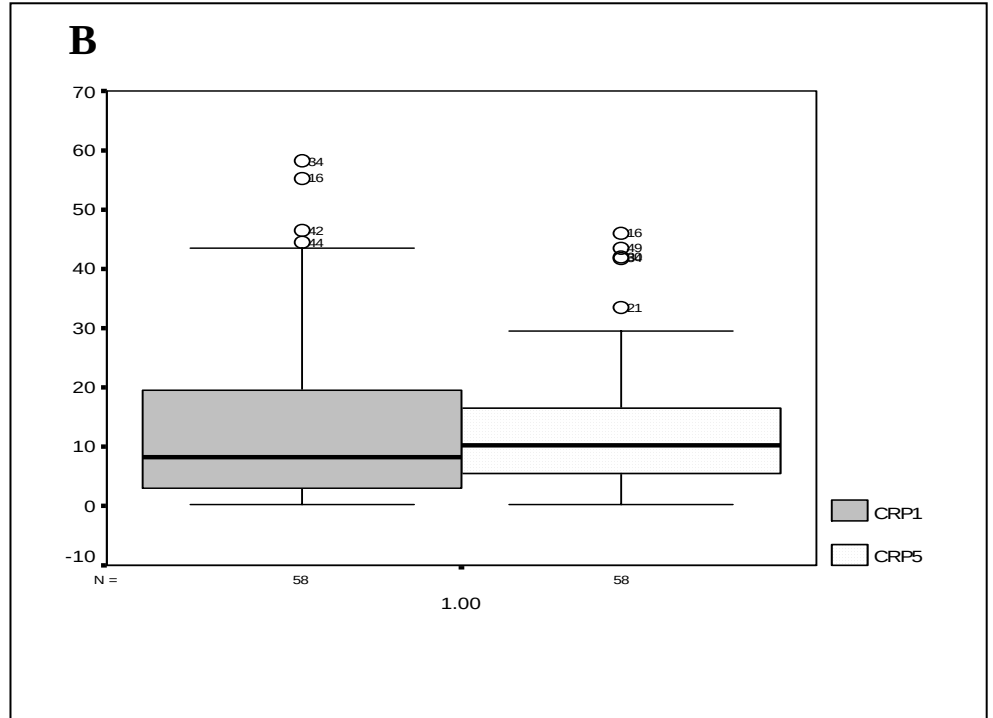
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06 $\pm$ 6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13 $\pm$ 5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16 $\pm$ 14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75 $\pm$ 11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08 $\pm$ 25,48 1,17 (0,04-100)	8,03 $\pm$ 19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07 $\pm$ 2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21 $\pm$ 1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (μ L)	14,13 $\pm$ 8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09 $\pm$ 7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

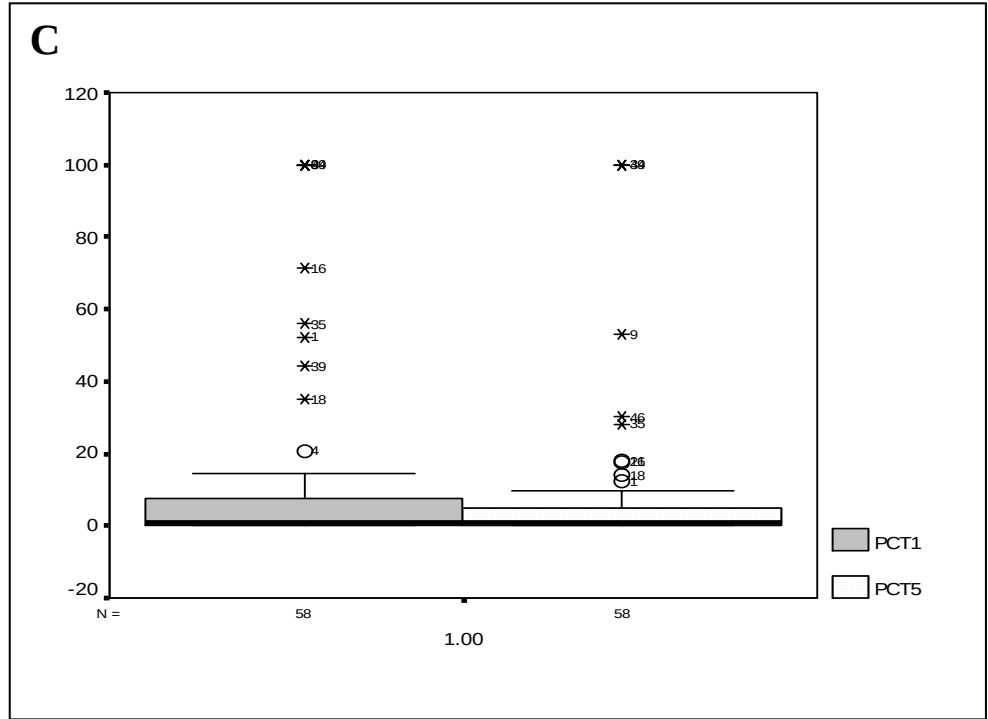
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri Şekil 5’te sunulmuştur.



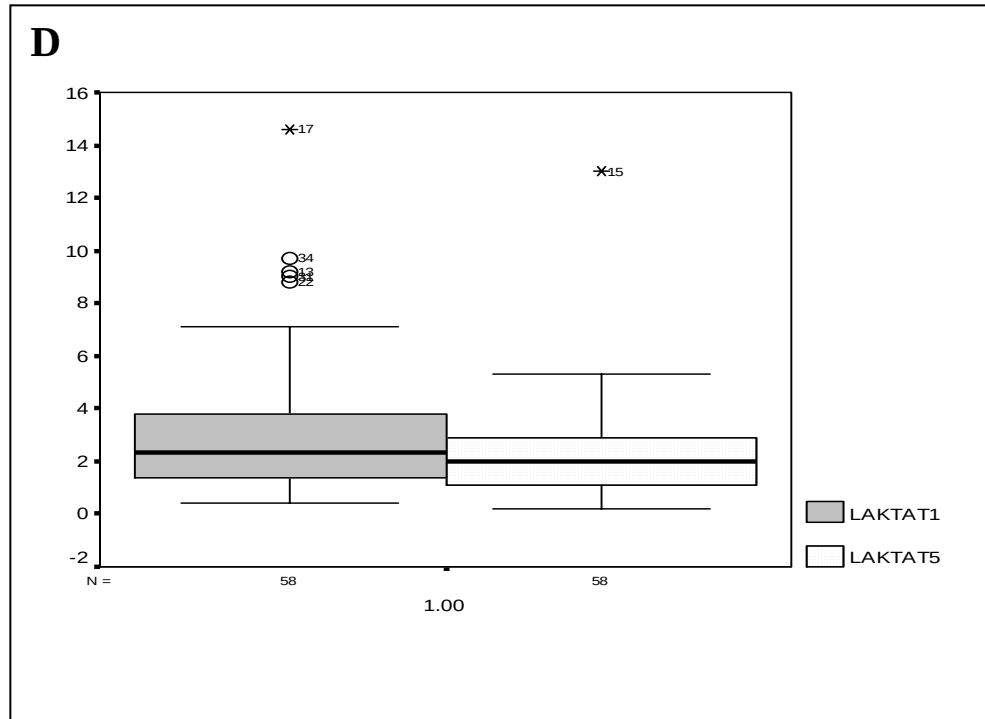
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



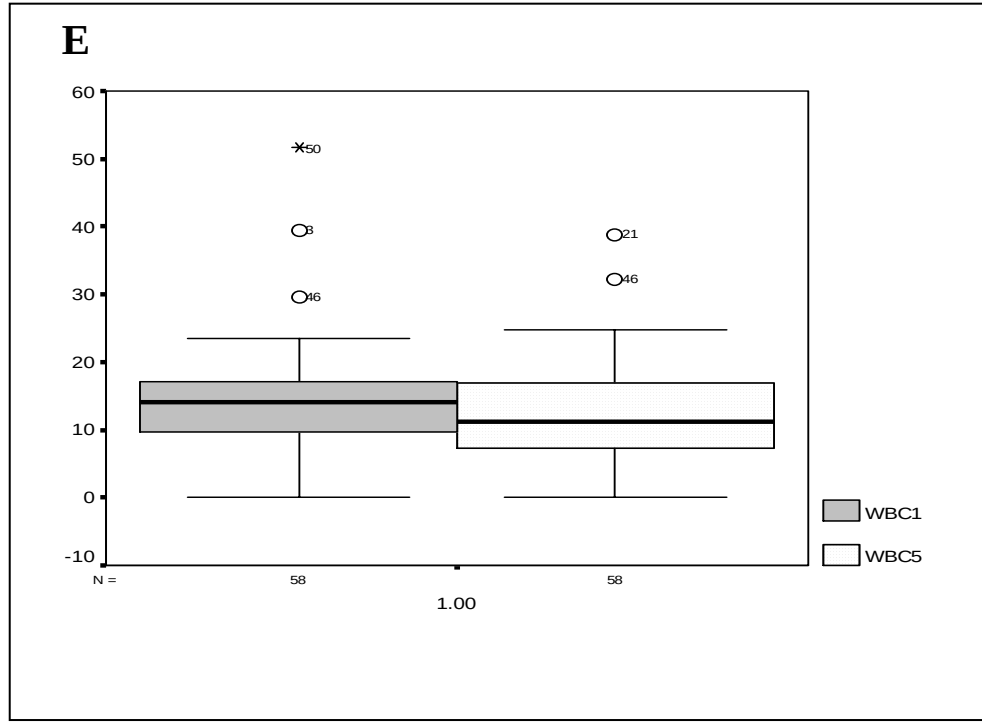
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

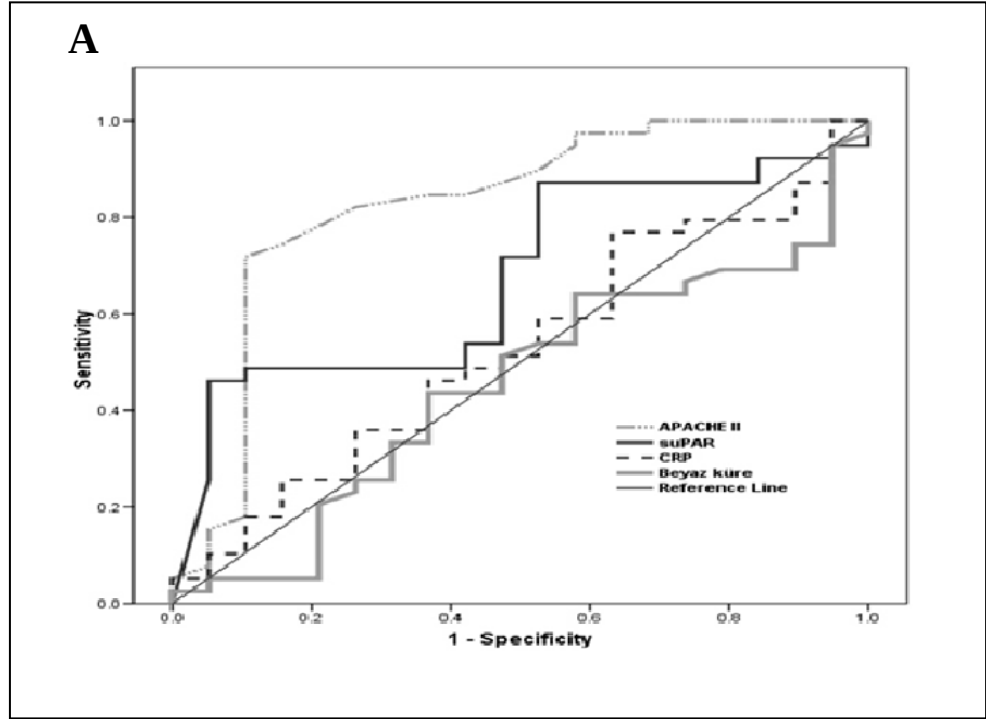
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

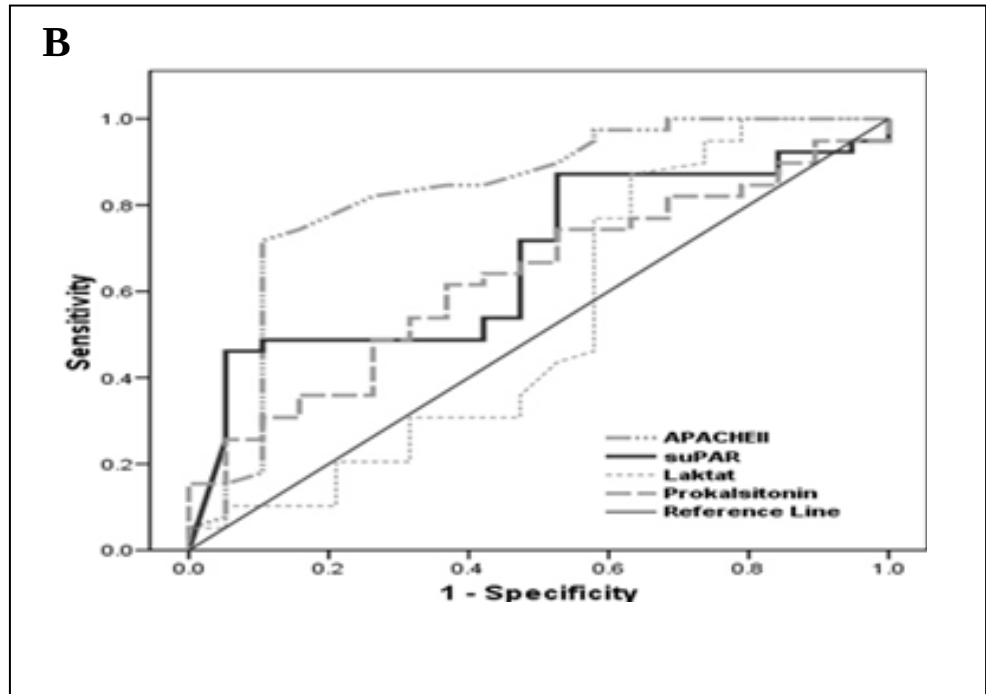
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

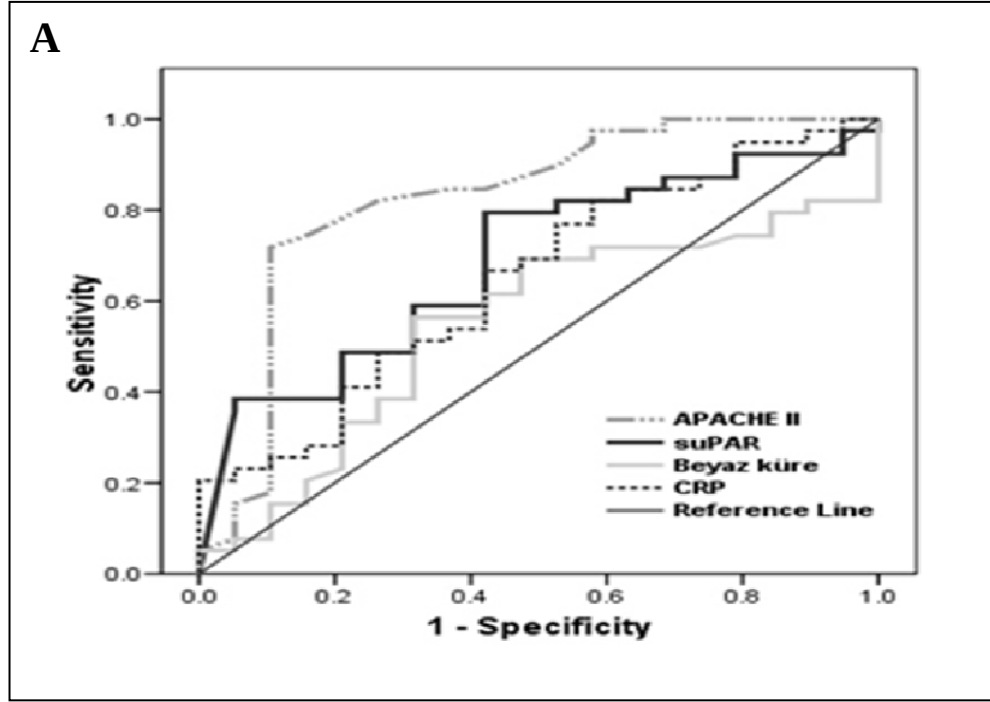
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



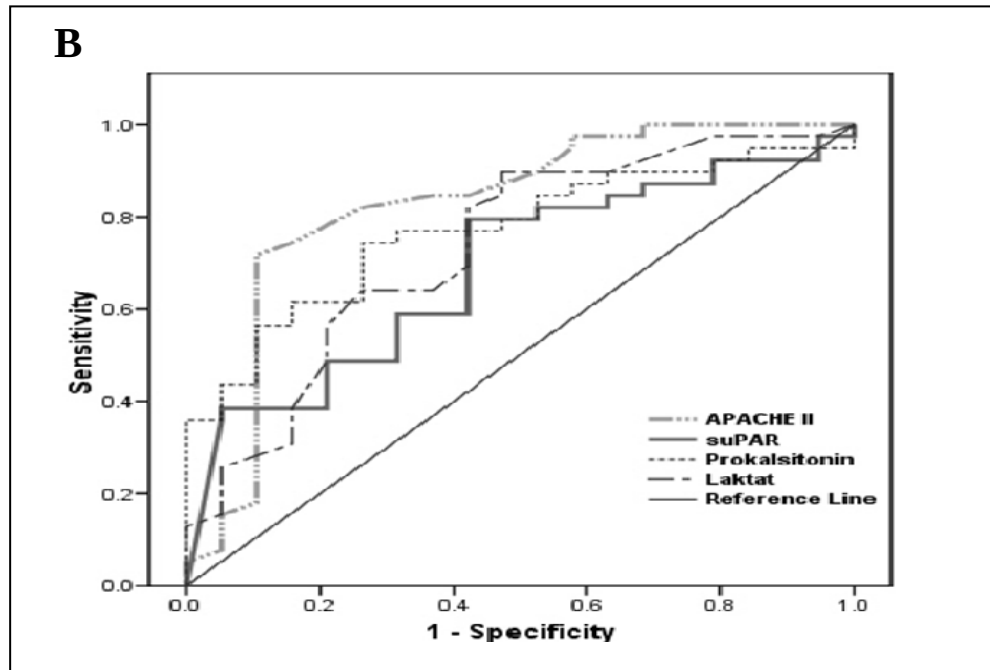
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmeye sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisle sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offensadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan;** 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep;** 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun;** 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb;** 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep;** 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998;2:**413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002:** 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004:**15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec;** 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug;** 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17;** 331(20):1338-1342.
47. **Korfağ G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağılu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003:** 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974;** 2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chiolerio R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Moka M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelenmesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR:
suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı : ☐ 1. Kan ☐ 2. Kan
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
- A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
- A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

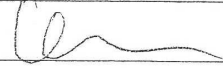
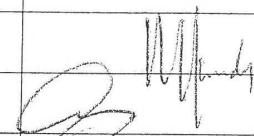
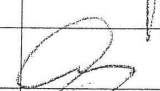
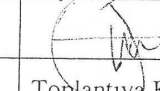
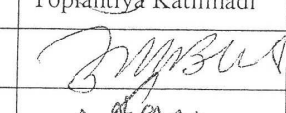
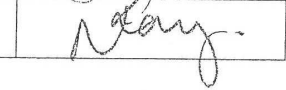
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/ mm^3 x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Ronal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

ADANA - 2014



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİYOMARKIR suPAR

Dr. Selçuk NAZİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2013LTP10 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU'ya

Tezimin yazımında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya

Tıp fakültesi eğitimimde ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli hocalarımla Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. A. Seza İNAL, Doç. Dr. Behice KURTARAN ve Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin başlangıç aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımla Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ ve Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

Tez hastalarımın takip ve veriileri toplamama yardımcı olan DYB ve Reanimasyon ünitelerinin değerli hemşireleri Aysun KOZAK, Havva ERGÖREN, Arzu GİRENTE, Filiz KARAKUŞ, Döne GÜRPINAR, sekreter S. Arzu BALCI, personelimiz Halil UÇAR'a ve özellikle Dr. Alper YILDIRIM ve Dr. Onur TAKTAKOĞLU'na

Beş yıl beraber çalıştığım Enfeksiyon hastalıklarının değerli doktorlarına, hemşirelerine ve personellerine

Dahiliye rotasyonumda bana iyi hekim olmanın ipuçlarını veren ve vizitlerinde bunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a

Bilim ve hayat adına bana her zaman yol gösteren ve tezimin istatistiğini yapan canım, kanım, biricik abim Operatör Dr. Hakan NAZİK ve onun sayesinde tanışma fırsatı bulduğum değerli yengem Doç. Dr. Evşen NAZİK'e

Her zaman yanımda olan bugüne kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan yanlarında huzur bulduğum annem Sema NAZİK, babam (merhum) Ali NAZİK, ağabeylerim Haluk NAZİK, Serkan NAZİK ve ailelerine

On iki yıldır hayatıma renk katan ve bunun son beş yılında eşim olma onurunu bana yaşatan, bu dönemde dünyadaki en güzel hediyeler olan kızım Yaren NAZİK ve oğlum Ali Eren NAZİK'i veren, aramızdaki mesafelere rağmen bana her zaman sevgisini hissettiren canım eşim Uzm. Dr. Hülya NAZİK'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Selçuk NAZİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	viii
ABSTRACT and KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Fizyopatoloji	6
2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı	7
2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler	8
2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler	10
2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu	12
2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	13
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi	13
2.1.4.2. Santral Dolaşım	14
2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım	14
2.1.4.4. Mikrosirkülasyon	14
2.1.4.5. Akciğerler	15
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem	16
2.1.4.7. Karaciğer	16
2.1.4.8. Böbrekler	16
2.1.4.9. Sinir sistemi	17
2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar	17
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.2. APACHE II Skorlama Sistemi	19
2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi	19
2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru	19
2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor	20
2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru	21
2.2.2.3. Yaş Skoru:	22
2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru	22
2.3. Akut Faz Reaktanları	23
2.3.1. CRP	23
2.4. Prokalsitonin	25
2.5. Laktat	27
2.5.1. Normal Laktat Üretimi	27
2.5.2. Normal Laktat Metabolizması	28
2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri	30

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış	30
2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz	30
2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları	30
2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması	30
2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar	31
2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu	31
2.5.3.3. Sepsis	31
2.5.3.4. Kronik Hastalık	32
2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması	32
2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması	32
2.5.4. Laktat ve Sepsis	32
2.5. suPAR	33
2.5.1. suPAR Proteini	34
2.5.2. Biyolojik Fonksiyon	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. KAYNAKLAR	54
EK 1: ANKET FORMU	64
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	66
ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları	3
Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar	4
Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri	5
Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler	7
Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar	8
Tablo 6. Virülans Faktörleri	9
Tablo 7. Endojen Mediyatörler	11
Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor	21
Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi	22
Tablo 10. Yaş Skoru	22
Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi	33
Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler	39
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)	40
Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı	25
Şekil 2. Laktat oluşumu	27
Şekil 3. suPAR proteinin yapısı	32
Şekil 4. a: suPAR'ın oluşumu ve salınımı	34
b:suPAR düzeyi ile hastanın sağlık durumunun fatalite ve triaj ile ilişkisi	34
Şekil 5. Biyomarkırların 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
A:suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
B: CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	41
C: PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
D: Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	42
E: WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri	43
Şekil 6. A: Birinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	45
B: Birinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	45
Şekil 7. A: Beşinci gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC eğrileri	46
B: Beşinci gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADH	: Antidiüretik Hormon
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
Asetil-CoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
AUC	: Area Under The Curve
CRP	: C-reaktif protein
CVP	: Antral Venöz Basınc
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DM	: Diabetes Mellitus
DYB	: Dahiliye Yoğun Bakım
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
EDRF	: Endotelden salınan gevşetici faktör
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ	: Elektron Transport Zinciri
Faktör XII	: Hageman faktör
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GKS	: Glaskow koma skoru
GM-CSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GPI	: Glikosil Fosfatidilinositol
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HLA-DR	: İnsan Lökosit <i>Antikoru</i> -DR
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDS	: Myocardial Depressant Substance
MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MPO	: Myeloperoksidaz
m-RNA	: Messenger-RNA
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilator

NaCl	: sodyum klorür
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PAF	: Plazminojen Aktive Edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PEPI	: Postmenapozal Östrojen/Progesteron Çalışması
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
PHT	: Portal Hipertansiyon
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Pro-ADM	: Pro-Adrenomedulin
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: The Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SID	: Solüsyonun Güçlü İyon Farkı
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SPB	: Streptococcus pneumoniae Bakteriyemisi
suPAR	: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
TBC	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör- β
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: tümör nekrozis faktör-α
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivötörü
uPAR	: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
USA=ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
WBC	: Beya Küre Sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır suPAR

Amaç: Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat değerlerinin mortalite oranları ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden seçilen hastalarda yapıldı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. En az 2 SIRS kriterinin sağlanması, ≥ 18 yaş, yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru, birinci ve beşinci gün suPAR, CRP, PCT, laktat değerleri belirlendi. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

Bulgular: Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2'si) kadın ve genel yaş ortalaması $57,54 \pm 18,15$ olarak tespit edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II'de (AUC:0,824) sonrasında suPAR1 (AUC:0,673), PCT1 (AUC:0,628), laktat1 (AUC:0,528), CRP1 (AUC:0,526) şeklinde idi. Beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT ve Laktat değerlerine ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC PCT5 (AUC:0,769), laktat5 (AUC:0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) ve CRP5 (AUC:0,648) tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite hızını öngörmede en etkili yöntem APACHE II skorlaması iken PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 değerlerinin sırasıyla en etkin olan diğer biyomarkırlar olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: APACHE II, mortalite, Sepsis, SIRS, suPAR.

ABSTRACT

A New Biomarker Supar Used in The Management of Patients in Intensive Care Units

Objective: In this study, follow-up patients in intensive care that provide SIRS criteria, looking at values of suPAR, APACHE II, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), their relationship with mortality rates of patients to reveal intended.

Materials and Methods: In a single-center, prospective study between February 2013- October 2013 patients were selected from the intensive care units. Twenty-nine of the Medical Intensive Care Unit and 29 from the intensive care unit for a total of 58 patients were included in the study. Provision of at least two SIRS criteria, ≥ 18 years, ≥ 72 hours in the intensive care unit inpatients were included in the study. In addition, the terminal stage cancer patients, pregnant women and those made massive blood transfusions were excluded from the study. The worst value consisting of the first 24 hours, APACHE II score, the first and fifth day of the suPAR, CRP, PCT, lactate values were determined. Blood samples were taken in the morning between 8 and 10 hours.

Results: 26 patients (44,8%) males and 32 (55,2%) the females and the overall mean age 57.54 ± 18.15 were identified. Patients in intensive care at the first 24 hours were evaluated APACHE II score, suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined AUC highest APACHE II (AUC: 0,824) after suPAR1 (AUC: 0,673), PCT1 (AUC: 0,628), laktat1 (AUC: 0,528), CRP1 (AUC: 0,526) were determined. On the fifth day looked suPAR, CRP, PCT and lactate values belonging to the ROC curves examined the AUC PCT5 (AUC: 0,769) laktat5 (AUC: 0,733), suPAR5 (AUC: 0,687) and CRP5 (AUC: 0,648) were identified.

Conclusion: The mortality rate of patients hospitalized in intensive care the most effective method to predict APACHE II scoring; respectively PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 other biomarkers were found to be most effective.

Key Words: APACHE II, mortality, Sepsis, SIRS, suPAR.

1. GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalite ve morbitenin en sık nedeni bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir.^{1,2} Sepsise gidişin erken evrede belirlenmesi ve bu sayede mortalite oranlarının azaltılması yoğun bakım hastalarında büyük önem arz etmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların prognozunu belirlemede günümüzde çeşitli biyomarkırlar ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), laktat bunların en önemlileridir.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Bu skorlama hastaların risk sınıflandırmasını yaparak prognozları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bazen yanlış skorlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; genç ve ağır sepsisi olan ancak organ yetmezliği olmayan hastada rölatif olarak APACHE II skoru düşük olarak hesaplanmaktadır.^{3,4}

Yoğun bakımda kritik hastaların takibinde CRP ve PCT sıkça kullanılan iki parametredir.⁵ Ancak CRP ölçümü sepsis takibi için ideal değildir; postoperatif durumlarda, otoimmün, romatolojik hastalıklarda ve miyokard enfarktüsü gibi nonenfeksiyöz durumlarda da yükselmektedir. PCT'nin ise bakteriyemi ve sepsiste anlamlı derece yüksek olduğu gözlenmiştir. PCT ve CRP'nin sepsisli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine prognostik değerleri düşüktür.⁶

Ayrıca SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ve erken sepsise gidişte bir diğer parametre ise laktat düzeyidir. Doku hipoksisine bağlı hiperlaktatemi gözlenir. Sepsis geliştikten sonra hücrelere oksijen sunumu azalacağı için laktat değerlerini yorumlamak oldukça güçleşir.

Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) enfeksiyon hastalıkları için rapor edilmiş, proteinden derive potansiyel bir biyomarkırdır.⁷ uPAR (ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü) nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve malign hücre yüzeylerinden eksprese olur ve suPAR ismini alır.^{8,9} Yüksek suPAR düzeyleri, bakteriyemi, SIRS, sepsis ve septik şoklu, riskli hasta gruplarında mortalite hakkında öngörü sağlamaktadır.⁹⁻¹²

Sepsis ve SIRS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hızlı ve zamanında müdahale şarttır. Bu nedenle bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis Tanımı

Sepsis; sistemik inflammatuar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadar giden bir dizi olayın parçasıdır.¹³ Geçmiş yıllarda sepsis ve ilgili klinik tabloların tanımlanmasında bakteriyemi, sepsisemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) 1991 yılında sepsisle ilgili tanımları güncellemişlerdir (Tablo 1).¹⁴

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM Konsensus Konferans Tanımları.

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonun sonucu gelişen inflammatuar yanıtıdır.
Bakteriyemi: Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik İnflammatuar Yanıt Sendromu (SIRS): SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. 1. Vücut ısısının >38 C° veya <36 C° olması 2. Kalp atım hızının > 90/dk olması 3. Solunum hızının >20/dk veya PaCO₂ <32 mmHg olması 4. Lökosit sayısının >12000/mm³ veya <4000/mm³ olması veya >%10 band formunun bulunması
Sepsis: Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik inflammatuar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyona bağlı SIRS bulgularından iki veya daha fazlasının bulunması durumudur.
Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir.
Sepsise Bağlı Hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına inmesi veya başka bir neden olmaksızın normal sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi durumudur.
Septik Şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik gibi perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesi durumudur.
Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz stabil hemodinami sağlanamaz.

2.1.1. Etiyoloji

Bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar, spiroketler ve riketsiyalar sepsis veya septik şoka neden olabilirler. En sık etyolojik ajan bakterilerdir.¹⁵ Sepsis tablosu bu sayılan patojenlerle oluşabileceği gibi ağır travma veya pankreatit gibi olaylarda da gelişebilmektedir. Sepsis olguların yarısında etken gösterilememesine karşın,

çoğunluğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir.¹⁶ SIRS'a neden olabilecek klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 2. SIRS'a Neden Olabilecek Klinik Durumlar.

1. Enfeksiyon
2. Pankreatit
3. İskemi
4. Multiple travma ve doku zedelenmesi
5. Hemorajik şok
6. İmmünolojik doku zedelenmesi
7. İnflamasyon mediatörlerinin ekzojen uygulanması

Sepsise neden olan mikroorganizmalar, sepsisin hastane içi ya da hastane dışında gelişmiş olmasına göre değişiklik göstermektedir. Toplum kökenli sepsis olgularında en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane içinde gelişen sepsis etkenleri ise yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmesinden önceki 1950'li yıllarda gram pozitif bakteriler ön planda olup sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* etken olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram pozitif bakterilerin neden olduğu hastalıklar tedavi edilebilir hale gelmiştir. Gram negatif bakteriler; 1960, 70 ve 80'li yıllarda gittikçe artan oranda, olguların % 50'sinden fazlasında sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.¹⁸ Bakteriyemi etkenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 3. Bakteriyemi Etkenleri.¹⁹

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane içi (%)
Gram pozitif koklar	34-37	31-41
<i>S. aureus</i>	7-12	10-19
<i>Koagülaz (-) stafilokok</i>	1-3	6-16
<i>Enterokok</i>	1-2	3-9
<i>S. pneumoniae</i>	14-33	1-3
Gram negatif basiller	60	47-58
<i>E. coli</i>	13-25	12-28
<i>Klebsiella</i>	4-6	4-17
<i>Proteus</i>	2-5	1-11
<i>Pseudomonas</i>	1-3	7-13
<i>Haemophilus</i>	1-18	1-2
Anaerob bakteriler	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

Gram negatif bakteriler yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsislerde en sık etken olarak görülmektedir. Alberti ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram pozitif koklar, hastane ve yoğunbakım ünitesi kaynaklı sepsiste en sık etkenin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmektedir.¹⁷ Martin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında Gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında Gram pozitif bakterilerin daha sık (% 52,1) etken olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün sepsis olgularının % 5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve fusobakterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler.¹⁸ Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir. Hastanede sepsis gelişen olguların % 20'sinde ise birden fazla patojen yani polimikrobiyal sepsis saptanmaktadır.²¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını saptamak zordur. Bunda klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında hastalığın bildiriminin zorunlu olmamasının da rolü büyüktür. Bu nedenle gerçek rakamları vermek mümkün değildir. İstatistik verileri en güvenilirülke

olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken, 2000 yılında 100.000 kişide 240 olarak bulunmuştur. ABD'de sepsis insidansının her yıl % 7-8 oranında arttığı bildirilmektedir.²⁰ Ağır sepsis insidansı ve sonuçları üzerine ABD'de yapılan başka çalışmalarda yılda 751.000 ağırsepsis olgusu olduğu (1000 kişide 3 sepsis vakası) vurgulanmaktadır.²² Brun-Buisson ve ark.'larının ABD'de yaptıkları çalışmada her 100 yoğun bakım hastasından 6,3'ünde ağır sepsis geliştiği ve mortalitenin de % 56 olduğunu bildirmektedir.²³ Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13,6'sında sepsis sendromu geliştiği saptanmıştır.¹⁸

Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş kapsamlı çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasındaki yedi yıllık dönemdeki gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, yatan hastalar arasında insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur.²⁴ Yine Türkiye'de yapılan surveyans çalışmasında bir üniversite hastanesi yoğun bakımında nozokomiyal sepsis insidansı %7,6 olarak saptanmıştır.²⁵

Sepsis, hastanede gelişen (nozokomiyal) ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık etkenler; *S.aureus* ve *E.coli*'dir. *S.aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumusak doku ve solunum yollarıdır. *E.coli* sepsisi ise en sık üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.²⁶ Sepsis için predispozan faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir.¹⁸

2.1.3. Fizyopatoloji

Sepsis patogenezi oldukça karmaşık olup patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis mikroorganizmanın dokuda kolonizasyonu ve çoğalması ile başlar. Konakçı özellikleri ve mikroorganizma virülans faktörleri hem invazyonu hem de lokal inflamatuvar cevabın şiddetini belirlemektedir. Çoğalan mikroorganizma birçok ekzojen enzim ve toksin salgılamakta bu da endojen mediyatör salınımını tetiklemektedir. Sonuçta hem lokal hem sistemik inflamatuvar cevap gelişmektedir.¹⁵ Hastalığın ortaya çıkışını konağa ait faktörler ve bakteriyel virülans belirlemektedir.

Tablo 4. Sepsiste Predispozan Faktörler.

1. Konağa Ait Faktörler
1. Altta yatan mortal hastalık
2. Yaş (Yenidoğan, >65 yaş)
3. Primer hastalık (Siroz, Diabetes Mellitus (DM), Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY))
4. Konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (Nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer immunosüpresif tedaviler)
5. Geniş travma ve yanıklar
6. Lokal enfeksiyonlar
7. Septik abortus, lohusalık
8. Yakın geçmişte uygun olmayan antibiyoterapi
Terapötik Faktörler
1. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde bakım
2. İnvaziv damar kateterleri
3. Fazla miktarda parenteral mayi veya kan/kan ürünleri verilmesi
4. Hemodiyaliz
5. Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (Üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
6. Büyük cerrahi girişimler

2.1.3.1. Konağa Ait Faktörler ve Enfeksiyonun Giriş Kapısı

Anatomik bariyerler, hücresel immunité, spesifik ve nonspesifik hümmoral immünite gibi enfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması lokal ve sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.¹⁸

Sepsisli hastalarda bakteriyemi genellikle aşağıdaki mekanizmalarla oluşmaktadır:

a. Lokal Enfeksiyonun Yayılması: İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde peritonit, apse veya kolanjit gibi lokal enfeksiyonun yayılması.

b. İmmün sistem baskılanması: İmmün sistemi baskılanmış olgularda sellülit, follikülit gibi küçük bir enfeksiyon odağından kaynaklanması.

c. Direkt yayılım: Mikroorganizmaların damar içi kateterler, intravenöz sıvılar ile direkt dolaşıma geçmesi.

d. Doğrudan bakteriyemi: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *S.aureus* gibi bazı mikroorganizmaların, genellikle belirlenebilen herhangi bir enfeksiyon odağı olmadan doğrudan bakteriyemi yapabilmesi.

Sepsiste en sık primer enfeksiyon odağı üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastanede gelişen sepsislerde en sık solunum sistemi ve üriner sistem primer odak

olarak saptanırken nozokomiyal sepsislerde en sık rastlanan odaklar damar içi kateter ve üriner kateterlerdir.²¹

Tablo 5. Konak Savunma Mekanizmaları ve Bunları Bozan Durumlar.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damar içi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni DM
Kompleman sisteminin	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünglobulinler	B Lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler

Sepsis etkeni bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesinde adherans, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi bakteriyel virülans faktörleri rol oynamaktadır.

Klinik tablonun oluşmasında bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücrel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bu hücrel yapı ve toksinlerorganizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek, sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlamaktadır.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücrel yapı ve toksinleri Tablo 6’da özetlenmiştir.¹⁸

Tablo 6. Virölans Faktörleri.

BAKTERİ	VİRÜLANS FAKTÖRÜ
<i>S.pneumoniae</i>	Kapsüler polisakkarit, Peptidoglikan (mukopeptid), Lipoteikoik asit, C Substans, M-Protein, Pnömolizin
<i>Grup A streptokoklar</i>	Kapsül (Hyalüronik asit), C antijenler (gruba spesifik), M ve T proteinler (tipe spesifik), Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S, Streptokinaz, NADaz, Deoksiribinükleaz.
<i>S.aureus</i>	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, 'Clumping' faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Hemolizin (alfa, beta, gama, delta), Lökositidal toksin, Eksfoliatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
<i>B.cereus</i>	Serolizin
<i>B.alvei</i>	Alveolizin
<i>C.perfringens</i>	Perfringolizin O (Q-toksin)
<i>C.septicum</i>	Septikolizin (gama-toksin)
<i>C.histolyticum</i>	Histolikolizin (delta-toksin)
<i>L.monocytogenes</i>	Listeriolizin O
<i>E.coli</i>	Endotoksin, Alfa-hemolizin
<i>P.aeruginosa</i>	Slime glikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin, Lökositidal toksin.

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir.

Endotoksin dışında TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, virüs ve mantar antijenleri de sepsis kaskadını başlatabilir.

Septik şoku tetikleyen ilk olay bakterilerin lizisi sonucu LPS veya diğer toksik hücre duvarı komponentlerinin dolaşıma salıverilmesidir. Parçalanan gram negatif bakterilerden dolaşıma salınan LPS'ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Daha sonra bu kompleksin, monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14 reseptörleri ve endotelial hücreler gibi diğer bazı konak hücrelerinin yüzey reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır.

Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle

etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür.²⁷

LPS ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi en az üç mekanizma sağlamaktadır:

1. Monosit, makrofaj ve diğer hücreler tarafından sitokinlerin üretimi (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF) ve bunların da prostaglandin ve lökotrienlerin üretimini uyarması,
2. Kompleman sisteminin aktivasyonu,
3. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.

2.1.3.2.1. Sepsiste Endojen Mediyatörler

Sepsiste rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki etkileşim, zıt etkiler arasında bir denge olarak değerlendirilebilir. Sepsis sendromunun etkileri ile konağın kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtının etkileşiminin sonucunda 3 değişik klinik tablo oluşabilir:

1. Eğer mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyon baskılanabilir ise homeostazis sağlanabilir.
2. Eğer başlangıçtaki etkileşim ve doku zedelenmesi çok şiddetli ise direkt olarak SIRS ve MODS'u indükleyebilir.
3. Kompansatuvar Antiinflamatuvar Yanıt Sendromu: Başlangıçtaki doku zedelenmesinden sonra yaşamını sürdürebilen pekçok hastada ise proinflamatuvar veantiinflamatuvar etkiler arasında bir denge kurulamaz ve masif sistemik inflamatuvaryanıt ve/veya antiinflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Bu iki etkiden hangisidiğerine baskın olursa olsun hem SIRS hem de antiinflamatuvar reaksiyon (immünparalizi ya da immün yetersizlik dönemi) sonucu birçok klinik sekel ortaya çıkabilir.

Bu endojen mediyatörlerin en önemlileri TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve PAF'dır. Bu mediyatörlerin salınımından sonra araşidonik asit; lökotrienler, tromboksan A2, PGE2, PGI2'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive etmektedir. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve GM-CSF oluşmaktadır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan histamin ve aktive trombositlerden salınan serotonin de vazoregülatör maddelerdendir.

Mediyatörlerin çoğunluğu etkisini kan damarları üzerinden göstermektedir. Mediatörlerin bu vazodilatör etkisine sekonder olarak kan basıncında masif bir düşme

sonucu şok tablosu ortaya çıkmaktadır. Endojen mediyatörlerin endotelial hücrelerde hasara, endotel permeabilitesinde artışa ya da endotelial dokunun uygunsuz konstrüksiyon ve relaksasyon tarzında disfonksiyonuna neden oldukları gösterilmiştir. Sepsis patogeneğinde rol oynayan endojen mediyatörler Tablo 7’de verilmiştir.¹⁸

Tablo 7. Endojen Mediyatörler.

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF- α)
Interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8)
Trombosit aktive eden faktör (PAF)
Araşidonik asit metabolitleri: Lökotrien B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄ ; Tromboksan A ₂ , Prostaglandin E ₂ (PgE ₂), PGI ₂ =Prostasiklin)
Gamma-Interferon (IFN- γ)
Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör (GM-CSF)
Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF)
Endotelin-1
Kompleman C3a, C5a
Polimorfonükleer lökositler (PMNL); toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler
Koagülasyon faktörleri
Miyokard deprese eden madde
Fibrin
Plazminojen aktivatör inhibitörleri
Aminoasitler
Isı şok proteinleri
Damar permeabilite faktörü
Transforming growth faktör beta (TGF- β)
Trombositler
Adezyon molekülleri (Endotel-lökosit adezyon molekül-1, Intraseküler adezyon molekül-1=ICAM-1, Damar hücresi adezyon molekül-1), Beta-Endorfin, Bradikinin

Son yıllarda sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediyatörtanımlanmıştır; EDRF ve Endotelin-1. EDRF vasküler düz kası gevşetir, Endotelin-1ise güçlü vazokonstrüktördür.²⁸

Bu vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalmakta; bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sepsisin bir diğer mediyatörü olan miyokardı deprese eden madde [Myocardial Depressant Substance, (MDS)]; ventriküler dilatasyon, miyokardial depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olmaktadır. TNF- α miyokardı deprese etmekte, PAF negatif inotropik etkiye neden olmakta ve arteriyel kan basıncını düşürmektedir.

Lökotrien C₄-D₄-E₄ koroner ve miyokard kan akımını azaltmakta, IL-2de kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.¹⁶ TNF- α ’nın endojen

mediyatörlerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hücre üzerine olan etkinliği aracılığıyla sepsis ve septik şoktaki diğer sitokinlerin oluşumunu uyarmaktadır. Plazma TNF konsantrasyonu hem gram negatif hem de gram pozitif sepsiste artmaktadır. Gram negatif sepsiste endotoksinler TNF üretimini tetiklerken, gram pozitif sepsiste TNF salınımını uyaran faktör ya da mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda endotoksin dışındaki mediyatörlerin, interferon alfa (IFN- α), prostaglandin E2 (PGE2), immün kompleksler ve koloni uyarıcı faktöründe TNF oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Gram pozitif bakteriyel sepsiste patofizyolojik faktörler net tanımlanamamıştır. Toksik şok sendromuna neden olan *S.aureus* suşlarında toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1) temel ekzojen mediyatördür. Bazı virülen grup A beta-hemolitik streptokoklar da benzer toksinleri üretmektedirler.¹⁵

2.1.3.2.2. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu

Aktive kompleman komponentlerinden C3a ve C5a endotelial doku üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle C5a Polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerin endotel duvarına yapışmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda lizozomal enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salınımı artmakta, vasküler hasar oluşmaktadır. PMNL'lerin C5a'ya yanıt olarak damar duvarı boyunca migrasyonu, aynı zamanda vasküler permeabilite artışı sonucu damar dışına sızıntıya da katkıda bulunmaktadır. Tüm bu etkiler sonucunda vasküler mikrotrombüs oluşumu kolaylaşmaktadır.²⁷

2.1.3.2.3. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediyatörler, koagülasyon sistemini aktive etmektedir. Hageman faktör (Faktör XII)'ün aktivasyonu sonucu plazminojen plazmine dönüşmekte ve intrinsik koagülasyonu başlatmaktadır. Fibrinojen fibrine dönüşmekte, bunu da pıhtılaşma izlemektedir. Fibrinolitik aktivite de artmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile çok sayıda mikrotrombüs oluşmakta; oluşan mikrotrombüsler de periferik kan damarlarını tıkayarak periferik dokuya normal kan akımını sınırlamakta, dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır.

Trombüs oluşumu, vasküler sızıntı ve kan damar duvarlarının uygunsuz kontraksiyonları kombine olarak vücuttaki kan kitlesinin ven ve arterler yerine, dolaşım sisteminin küçük damarlarında sekestre olmasına ve kan basıncında belirgin bir

düşmeye neden olmaktadır. Kan basıncındaki bu düşüş akciğer, böbrek ve beyin gibi organlara kan akımını azaltmaktadır. Bu organlara olan kan akımının azalması akciğer ve böbrek yetmezliğine, konfüzyon, deliryum gibi mental semptomlara yol açabilmektedir.²⁷

Genellikle şok ile birlikte kontrol edilemeyen koagülasyon sisteminin aktivasyonu tromboz, trombosit ve koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, V, VII) tüketimi ile sonuçlanan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) tablosuna neden olmaktadır. Bu durum klinik olarak deri ve mukoza kanamaları ile kendini göstermektedir. DIC, sepsisli olgularda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli olgularda mortalite, DIC gelişenlerde %77, gelişmeyenlerde %32 olarak bildirilmektedir.¹⁸

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülmektedir. Benzer klinik sendrom, gram pozitif bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsiyal ve protozoon enfeksiyonlarda da görülebilmektedir. Değişik klinik çalışmalarda etkenlere göre septik şok gelişme oranları; Gram negatif basil ile %26-53, S.aureus ile %20-29, S.epidermidis ile %17, S.pneumoniae ile %14-46, Bacteriodes türleri ile %25 olarak bildirilmektedir.¹⁸

2.1.4. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklik görülebilir. En fazla organ hasarı akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastro intestinal sistemde (GİS) görülmektedir.

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregölasyonda belirgin bir bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler enfeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olmaktadır. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) ön plana çıkmaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.²⁹⁻³² Endotoksin etkisiyle vasküler endotel ve düz kaslarında NO-sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da

yayılması; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonun yavaşlamasına ve oksijen sunumunun baskılanmasına yol açabilmektedir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon'un (ADH=Vazopressin) azalmış kompensatuar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre 1/7'si kadar daha düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz verilen katekolaminlere rağmen kan basıncında yeterli artış gözlenemeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının yükseldiği gözlenmiştir.³³

2.1.4.2. Santral Dolaşım

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak outputu artırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan olgularda bu yolla kardiyak output artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

2.1.4.3. Bölgesel Dolaşım

Sepsisin indüklediği vasküler disfonksiyon, sistemik kan akımının organ sistemleri arasındaki normal dağılımında belirgin heterojeniteye neden olmaktadır. Örneğin kan akımının splanknik organlardan yaşamsal organlara redistribüsyonu, sepsiste baskılanmaktadır.³⁴

2.1.4.4. Mikrosirkülasyon

Mikrosirkülasyon sepsiste en çok etkilenen, bir anlamda hedef alandır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimalsunumunda yetersizlikle sonuçlanmaktadır.^{35,36} Bazen bu kapillerlerde kan akımına hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum doku ödeminin dışarıdankapillerlere bası yapması, endotelyal şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsisteki panendotelial aktivasyon aynı zamanda proteinden zengin yaygın doku ödemeine neden olmaktadır. Sepsisteki endotelial disfonksiyonun diğer olumsuz etkileri; antikoagulan mekanizmalarda azalma ve adezyon moleküllerinin uyarılmasıdır.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum, kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınmasının da etkisi olmaktadır.³⁷ Sepsisin hipotansiyon ile komplike olması durumunda bölgesel dolaşım ve mikrosirkülasyonda kan akımının dağılımında anormalliklere neden olur ve bu da doku zedelenmesinin ilerlemesini hızlandırmaktadır.

2.1.4.5. Akciğerler

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), şoklu hastalarda sık ölüm sebeplerinden birisidir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak da adlandırılabilir. Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır. Bu tablodan koagülasyon ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.^{38,39}

Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. Enfeksiyon, şok ve travmayı içeren farklı klinik durumlar, ARDS'ye neden olan pulmoner vasküler endotelial hasarı başlatabilirler.⁴⁰ Endotoksin, trombin, kompleman, PAF ve araşidonik asit metabolitleri, endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF), NO gibi provake edici ajanlar ARDS gelişimine neden olmaktadır. Akut fazda alveol boşluğunu proteinöz sıvı doldurmakta; nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler ve bunların sitokinleri, hyalen membran oluşumu, tip II pnömositlerde proliferasyon hem endotelial hem de epitel harabiyetine neden olmaktadır. Daha sonra nötrofiller yerlerini lenfosit ve plazma hücrelerine, tip II pnömositler de tip I pnömositlere bırakmaktadır. Dolayısıyla alveolokapiller membran kalınlığı artmakta, diffüzyon bozukluğu oluşmaktadır. Son evrede fibrotik faz gelişmekte ve kollajen birikimi olmaktadır. Klinik olarak takipne, hipoksi, hipokarbi bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayrıca intrapulmoner şant artışına bağlı olarak hipoksemi artar ve oksijen tedavisine yanıt alınamaz. Sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi azalmakta, alveoler kollaps meydana gelir ve sonuçta akciğer

kompliyansı azalmaktadır. Hızlı ve yüzeyel solunumla ventilasyon devam ettirilmeye çalışılır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir.⁴¹⁻⁴³

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, barsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilmektedir. Böylece septik yanıt daha da artmaktadır.^{38,44} Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada oral yoldan verilen laktüloz ve mannozün üriner ekskresyonuna bakılarak saptanan intestinal permeabilite artışının sonrasında MODS geliştiği gözlenmiş ve intestinal permeabilite artışının MODS gelişimi için prediktif değeri olduğu saptanmıştır.⁴⁵

2.1.4.7. Karaciğer

Karaciğerin konak savunmasındaki rolü ve sentez fonksiyonları nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu sepsisin hem başlangıçına hem de ilerlemesine katkıda bulunabilir. Karaciğer retiküloendotelial sisteminin bir parçası olarak barsaklardan portal sisteme giren bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıt oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir.^{38,39}

2.1.4.8. Böbrekler

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) ile birliktedir.^{38,39} Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır. Direkt renal vazokonstriksiyon, TNF- α gibi sitokinlerin salınımında diğer faktörler arasında sayılabilir.

Böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda mortalite artmaktadır. Buna neden olan faktörler arasında hemodiyaliz sırasında, lökosit-diyaliz membran etkileşimleri

sonucu proinflatuvar mediyatörlerin salınması olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak uyumlu membranların kullanımı ile bu etkileşimler önlenerek renal fonksiyonların düzelmesi ve hastanın yaşam süresinin uzatılması mümkün olabilmektedir.⁴⁶

2.1.4.9. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir.^{38,39} Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.5. Tanıda Kullanılan Biyolojik Markerlar

Sistemik inflamatuvar yanıtın en önemli komponentleri; sitokinler ve akut faz proteinleridir. Sepsisin başlaması ile serumda hızla artış gösteren sitokinler; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve bu sitokinlerin “soluble” reseptörleridir. Bu proteinlerçeşitli stimuluslarla hızla indüklenebilirler ve genel olarak kısa ömürlüdürler. Bununla birlikte plazma pik düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddeti ile orantılı değildir. Kısaömürlü ve pahalı olmaları nedeniyle sepsisli hastanın tanı ve izlenmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

Son yıllarda ucuz ve kolay bir ölçüm yöntemi olan (CRP) konsantrasyonunun sepsiste arttığı ve bakteriyel sepsisin düzelmesi ile CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. CRP, bakteriyel sepsis tanısında vücut sıcaklığı ve lökosit sayısına göre daha güvenilir bulunmaktadır. Ancak, CRP’nin travmada, cerrahi girişimlerden sonra, angina pectoriste de yükseldiği bilinmektedir.

K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein C, homeostazisin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive olan protein C antitrombotik, profibrinolitik ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Sepsis ve sistemik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Protein C düzeyindeki azalmanın sepsiste mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Prokalsitonin, kalsitoninin bir propeptididir. Normal olarak tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte olup sağlıklı kişilerde düzeyi çok düşüktür. Sistemik inflamasyon bulguları olan bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri hızla yükselmektedir. Yarılanma ömrü 24 saat olduğu için sitokinlere göre rutin ölçümlerde

daha kullanışlı bir parametredir. Sistemik inflamasyona yol açan şiddetli enfeksiyonlarda, uygun tedavinin sonucunda düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.

Bu nedenle hem enfeksiyonun varlığını göstermek hem de antienfektif tedavinin etkinliğinin takibinde yararlanılabilir.

Sepsisin araştırma aşamasında olan diğer markerları; fosfolipaz-A2, nötrofil elastaz, HLA-DR ve monosit reaksiyonlarının ölçüldüğü fonksiyonel testlerdir.⁴⁷

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Endojen mediyatörler ile enfeksiyona sistemik yanıt sonrası organlarda generalize inflamatuvar reaksiyon oluşmakta, giriş yerinden end-organa varan disfonksiyon ve/veya yetmezliğe kadar ilerlemektedir.⁴¹ Sepsis ateş, taşikardi ve takipneden, şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sepsis, bir enfeksiyon odağı ile birlikte ateş veya hipotermi, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler ve bulguların olması durumudur.¹⁵ Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}^{\circ}$ veya $<36\text{ C}^{\circ}$ olması, kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ olması, lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada % 10'un üzerinde band formu bulgularından en az ikisinin bulunması SIRS tanısı için yeterlidir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması oldukça zor gözükmemektedir. Aşağıdaki bulgular sepsis tanısını düşündürmelidir.

Klinik Bulgular

1. Ateş/hipotermi
2. Nedeni açıklanamayan taşikardi
3. Nedeni açıklanamayan takipne
4. Periferik vazodilatasyon belirtileri
5. Nedeni açıklanamayan şok
6. Mental durum değişiklikleri

İnvaziv hemodinamik ve labotatuvar parametreler

1. Sistemik vasküler rezistansta azalma/kalp debisinde artma
2. Oksijen tüketiminde artma
3. Lökositoz/nötropeni
4. Nedeni açıklanamayan laktik asidoz

5. Hepatik veya renal fonksiyonlarda nedeni açıklanamayan değişiklikler
6. Trombositopeni/DIC
7. CRP artışı
8. Sitokin artışı
9. Prokalsitonin artışı

Bu belirti ve bulguları olan hastalardan kan kültürü, olası enfeksiyon odaklarından kültürler alınmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sepsis klinik tablosundaki hastalar dikkatle incelenmeli; immün durum, klinik tablo ve olguya spesifik epidemiyolojik özellikler göz önüne alınmalıdır. Sepsisteki hastalarda fizik muayenenin amacı enfeksiyon odağını ve şok varlığını araştırmaktır.

Cerrahi drenaj gerektirecek enfeksiyon odağı varlığı araştırılmalıdır, çünkü bu hastalar tek başına antibiyotik tedavisine cevap vermeyecektir.¹⁵

2.2. APACHE II Skorlama Sistemi

2.2.1. Skorlama Sistemi Tarihçesi

TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) 1974 yılında tanımlanan ilk öncü skorlama sistemidir.⁴⁸ Yoğun bakımlarda tanı, tedavi ve izlem için kullanılan 57 adet işlemi ağırlığına göre 1-4 arasında derecelendirir. Sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilip, kullanılan işlemler 57'den 76'ya çıkarılmıştır.^{49,50} 1996 yılında işlemler 28'e indirilerek TISS 28 tanımlanmış ve 1997 yılında işlemler 19'a kadar azaltılabilmektedir.^{51,52}

2.2.2. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-APACHE) II Skoru

İlk olarak 1981 de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilen APACHE surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan modeldir. APACHE II ise basitleştirilip güncellenmiş bir puanlama sistemidir. APACHE II skoru standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik şekilde elde edilebilir.⁵³ Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı ilişki

mevcuttur. APACHE II skoru geniş olarak hasta gruplarını ve hastalığın ciddiyetini karşılaştırmada kullanılmaktadır. APACHE II skoru yoğun bakıma yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılır. YBÜ’de hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır.^{53,54} Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³

Uçgun ve ark.’ları tarafından yapılan çalışmada mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör (MV) gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ APACHE II skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

2.2.2.1. Akut Fizyolojik Skor

12 parametrenin puanları toplamıdır. Rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ve nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Akut fizyolojik skora, Glaskow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15’ten, hastanın GKS’nin çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut Fizyolojik Skor.

APS (puan)	4	3	2	1	0	1	2	3	4	Skor
T°C (rektal)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama kan basıncı	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
Nabız	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
a) FIO ₂ ≥ 0.5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350-499	200-349		< 200					
b) FIO ₂ < 0.5 ise, (PaO ₂) kullan					> 70	61-70		55-60	< 55	
pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Na	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
BK	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
TOPLAM										

2.2.2.2. Glaskow Koma Skoru

Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük GKS artmış nörolojik hasarı yansıtır 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı göstermektedir Nörolojik ve metabolik aksaklıkları olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skorunun değerine bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında fikir verebilir.⁵⁵ GKS Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Glaskow Koma Skoru Değerlendirmesi.

Göz açma		Motor yanıt		Sözel yanıt	
Spontan	4	Spontan, istemli	6	Spontan	5
Sözel uyaranla	3	Uyararı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyaran ile	2	Uyarandan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	Anlamsız sesler	2
		Global ekstensör yanıt	2	Yok	1
		Yok	1		

2.2.2.3. Yaş Skoru:

Yaş skorlamasında hastalar; ≤ 44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥ 75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir. Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Yaş Skoru.

Yaş (yıl)	Puan
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

2.2.2.4. Kronik Sağlık Skoru

(Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immün süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil postop hastalarda=5

II. İmmün supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif postop hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün süpresyon durumu başvuru anından önce mevcut olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış PortalHipertansiyon (PHT).

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: KOAH ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün süpresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

2.3. Akut Faz Reaktanları

2.3.1. CRP

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ilepresipitasyon veren bir akut faz proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir.⁵⁶

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlerebağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır.⁵⁷

CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir.⁵⁸ Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.⁵⁹

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değışiklik göstermez.⁶⁰ Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değeriye ulaşır.⁶¹ Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.^{57,62}

CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir.⁵⁷ Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır.^{57,58} Aynı zamanda literatürde belirtildiği gibi, CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) göre çokdaha az faktörden etkilenmektedir.⁵⁸

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştii zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.

CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.^{63,64}

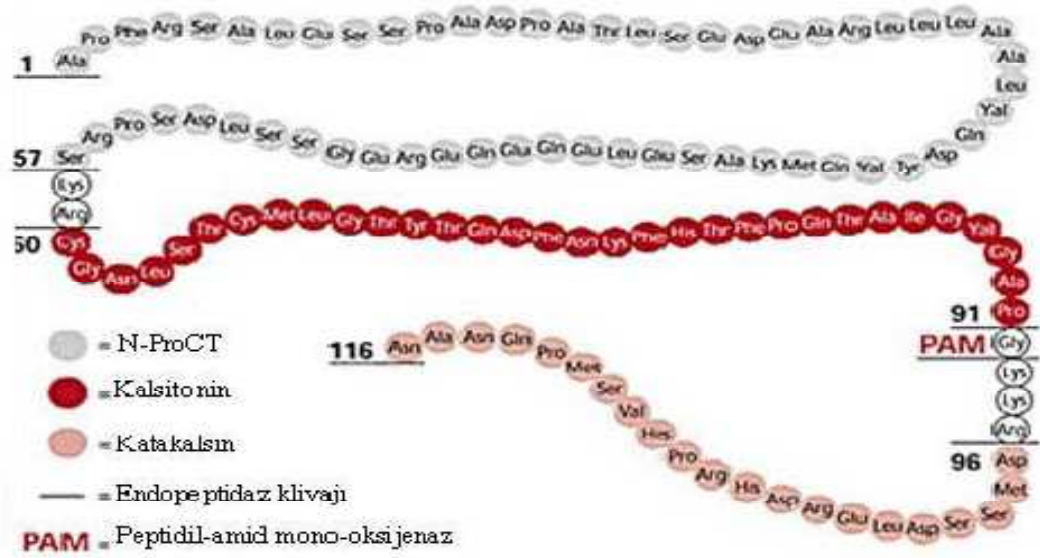
İn-vitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir.⁶⁵

CRP düzeyleri Akut MI, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır.⁶⁶

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnekle olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak CRP düzeyinde artışı yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁶⁷

2.4. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13kD olan bir proteindir. Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} PCT'nin yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Prokalsitonin molekülünün yapısı.⁷⁰

Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir (<0,05ng/ml).^{72,74} Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir.

Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCTsentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir.^{75,76} Nijsten ve Olinga tarafından^{77,78} maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir.

Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT m-RNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF alfa'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan m-RNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu m-RNA bulunmaktadır ve in-vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn-vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz.^{75,79} Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar. Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri hala anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, katakalsin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir.⁸⁰ Bazıları da

muhtemel üretim yerinin akciğerlerdeki nöroendokrin hücreler olduklarını tahmin etmektedirler.⁸¹

Prokalsitonin ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir. Bunun, özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır.⁸²

2.5. Laktat

Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade ediyor. İnsanda laktat L-isomeri halinde bulunuyor.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Bununla beraber fizyolojist görüşüne göre karbonhidratların metabolizmasının en önemli ara maddelerinden biri olup esansiyel olmayan amino asitlerin metabolizmasında da yer almaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} Buna rağmen yapılan birçok çalışmada dışarıdan laktat verilmesi güvenli olarak görülmüştür.^{85,86}

2.5.1. Normal Laktat Üretimi

Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik şartlarda piruvat asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülüyor ve krebs siklusüne giriyor (Şekil 2). Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevriliyor. Her organ laktat salınımı yapabilir çünkü içerdikleri hücrelerde değişik enzimlerle glikoz laktata dönüştürülebilir. Yalnız pankreatik ada hücrelerinde LDH mevcut değildir.⁸⁷ Akküz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye oluyor (pH 7,4'te pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri

birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO_3 tarafından tamponlanıyor.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve deridir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saat'tir.

2.5.2. Normal Laktat Metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemli). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogeneze ve daha az olarak da CO_2 ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalpkası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübülüs hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir. Laktatın % 5'ten azı ise renal yolla atılır.



2.5.3. Hiperlaktatemi Nedenleri

2.5.3.1. Laktat Üretiminde Artış

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı), B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu klasifikasyon olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastadaki problem genellikle multifaktöryeldir.

2.5.3.1.1. Artmış Glikoliz

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için pirüvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda adenosin tri-fosfat (ATP) miktarının azalması, adenosin mono-fosfat (AMP) miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve ekzojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

2.5.3.1.2. Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal metabolik bozukluklar, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrogenaz aktivitesi bozulur. Kritik hastalık veya malignitede oluşan protein katabolizması alanin üretir ve bu da piruvata dönüşür. Krebs siklüsünün veya elektron transport zincirinin (ETZ) herhangi bir defekti piruvat birikimine neden olur.

2.5.3.2. Hepatik Laktat Klerensinin Azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven, hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin %50-60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme

veya intrensek karaciğer hastalığı karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler.

Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klerensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir.

2.5.3.2.1. Oral Hipoglisemik İlaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yı glukoneogenez sağlar. Biguanid oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezi inhibe eder (metformin sadece renal yetersizlikte laktat metabolizmasını etkiliyor gibi görünmektedir). Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. NAD^+ sunumu alkol dehidrojenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimine hassastır (etanol intoksikasyonunda bu enzimin aktiflenmesi ile belirgin hale gelir). Tip I diabette glukoneogenez bozulur.

2.5.3.2.2. Hartmann Solüsyonu

Bu solüsyonun güçlü iyon farkı (SID) 28 mEq/L'dir. SID değerinin 0 olduğu % 0.9 NaCl solüsyonuna göre normal değer olan 40-42 mEq/L'ye daha yakındır. Bu nedenle %0.9 NaCl'e göre daha az hiperkloremik asidoza yol açar. Laktat (29 mmol/L) güçlü iyon olarak etki gösterdiğinden karaciğer tarafından metabolize edilene dek geçici olarak asidoza yol açar.

2.5.3.3. Sepsis

Sepsis her ne kadar endotoksine veya travmaya cevap olarak fagositik hücrelerde aşırı laktat üretimi hiperlaktatemiye neden olsa da, hepatik laktat ekstraksiyonu ve ütilizasyonundaki azalma da olaya katkıda bulunmaktadır.

2.5.3.4. Kronik Hastalık

Kronik hastalıklı karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir.

2.5.3.5. Ekstrahepatik Metabolizmanın Azalması

Oksijen sunumunda azalma veya oksidatif yollarda intrensek bir problem olduğunda mitokondriden zengin dokuların laktatı metabolize etmesi azalacaktır. Bu durumda laktat tüketen değil üreten organlar haline geleceklerdir.

2.5.3.6. Renal Atılımın Azalması

Böbrekler laktatı ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon biçiminde işlerler. Renal eşik 6-10 mmol/l'dir. Renal ekskresyon sadece hiperlaktatemide önemli hale gelir.

2.5.4. Laktat ve Sepsis

Hiperlaktatemi kan laktat seviyesinin 2 mmol/l'tnin üzerinde olmasıdır. Sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi sonucu iyileştirebilir. Sepsis tablosu oturduktan sonra bakılan laktat düzeylerinin yorumlanması zordur. Stabil septik hastaların oksijen sunumu artmıştır; doku oksijen düzeyleri genellikle anaerobik metabolizmayı tetikleyen düzeyin üzerindedir.

Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında değişik hasta gruplarında bağımsız bir mortalite belirteci olarak gösterilmiştir Özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir. Surviving sepsis campaign de amaç tedavisinde erken kurtarıcı olarak rol almaktadır.⁹⁶ Sepsis hastalarının laktatı 4 mmol/l'tnin üzerinde ise resüsitasyona başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte resüsitasyona başlamak için kullanacağımız laktat tetik seviyesi hakkında halen yeterli veri yoktur. Klinik pratikte laktat seviyelerine 2 mmol/l'tnin altında olduğu durumlarda daha az müdahale edilmekle birlikte klinik olarak önemi tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperlaktateminin hastalarda septik şok durumlarında mortaliteyle ciddi oranda ilişkili olduğunu

göstermektedir.^{97,98} Bunun resüsitasyon sırasında ve öncesinde de laktat seviyelerinin hala önemli olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Sepsisle olan doku hipoperfüzyonunda (yeterli sıvı verilmesine rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde olan hipoperfüzyon durumunda) kantitatif sıvı resüsitasyonu protokole göre uygulanmalıdır ve bu da klavuza göre yapılmalıdır. 2013 surviving sepsis campaign'da belirtildiği üzere laktat seviyesi ölçümü sepsis düşünülen bir hastada ilk 3 saatte yapılması gerekenler arasında gösterilmektedir (Tablo 11).⁹⁹

Tablo 11. Sepsiste Hayatta Kalma Önerisi.

İlk üç saatte yapılması gerekenler; 1. Laktat seviyesini ölç 2. Antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerini al 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla 4. 30 ml/kg kristaloid olacak şekilde hipotansiyonu önleyecek şekilde sıvı ver veya laktat 4 mmol/lit'nin üzerinde ise sıvı vermeye devam et
İlk altı saat içerisinde yapılması gerekenler; 5. Vasopresörleri başla (hipotansiyon başlangıç sıvı resüsitasyonuna cevap vermediyse başla ve ortalama arteriyel basıç 65 mmhg'nın üzerinde olacak şekilde devam et) 6. Arteriyel hipotansiyon sıvıya rağmen hala düşük ise septik şok varsa veya başlangıç laktatı 4 mmol/lit'nin üzerinde veya eşit ise santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO ₂) ölç 7. Başlangıç laktat yüksekse laktat ölçüm tekrarı * Hedef olarak CVP ≥8 mmHg, ScvO ₂ ≥%70 ve normal laktat seviyesi hedeflenmelidir.

2.5. suPAR

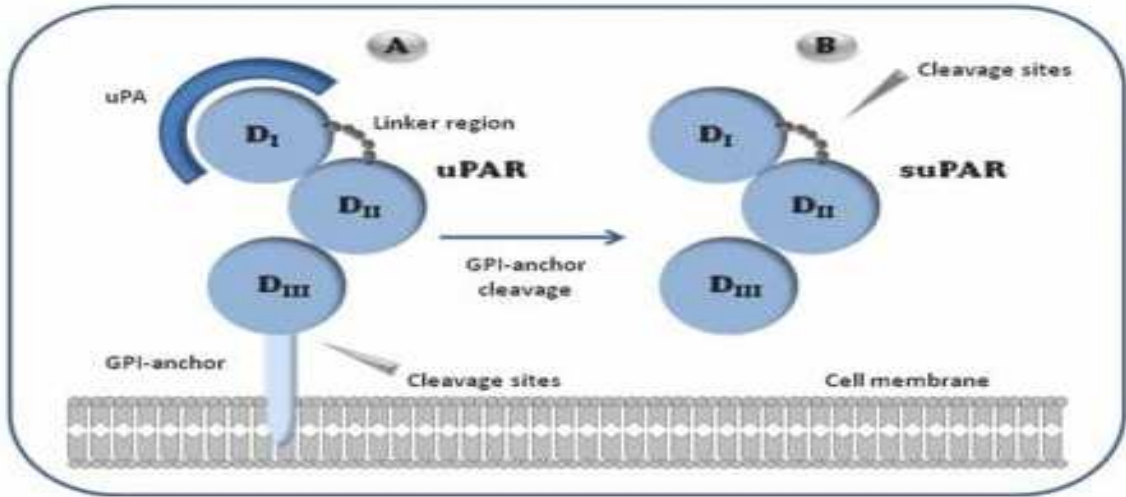
Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktif T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'ne bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisile sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) salınmaktadır.¹⁰⁰

Hayvan çalışmalarında uPA kaybı ile T hücre, granülosit ve makrofajların inflame dokuya toplanmasının daha az olduğu, bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı ve malign tümörlerde yavaş büyüme ve bozuk metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve kırım Kongo kanamalı ateşi gibi durumların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Diğer taraftan romatoid artrit, ateroskleroz ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda uPA aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.^{9,101-108}

2.5.1. suPAR Proteini

suPAR (CD87) kanda bulunan bir proteindir. Nötrofiller, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri yüzeyinden eksprese edilen, 3 parçalı bir reseptördür. suPAR molekül yapısı Şekil 3'te sunulmuştur.

Plazma suPAR seviyesi, bağışıklık aktivasyonunu yansıtmaktadır ve ağır enfeksiyonlarda artar; HIV-1 enfeksiyonu, malarya, tüberküloz, *Streptococcus pneumonia* bakteriyemisi, sepsis, bakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonunda artar. Ayrıca, yüksek suPAR seviyeleri, artmış inflamasyon, hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilidir.



Şekil3. suPAR Proteinin Yapısı.¹⁰⁹

A: uPAR bir glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağı ile hücre membranına bağlıdır.

uPAR ile uPA'nın bağlanması hücre membranından ayrılmayı kolaylaştırır.

B: uPAR membrandan ayrıldıktan sonra suPAR oluşumu.

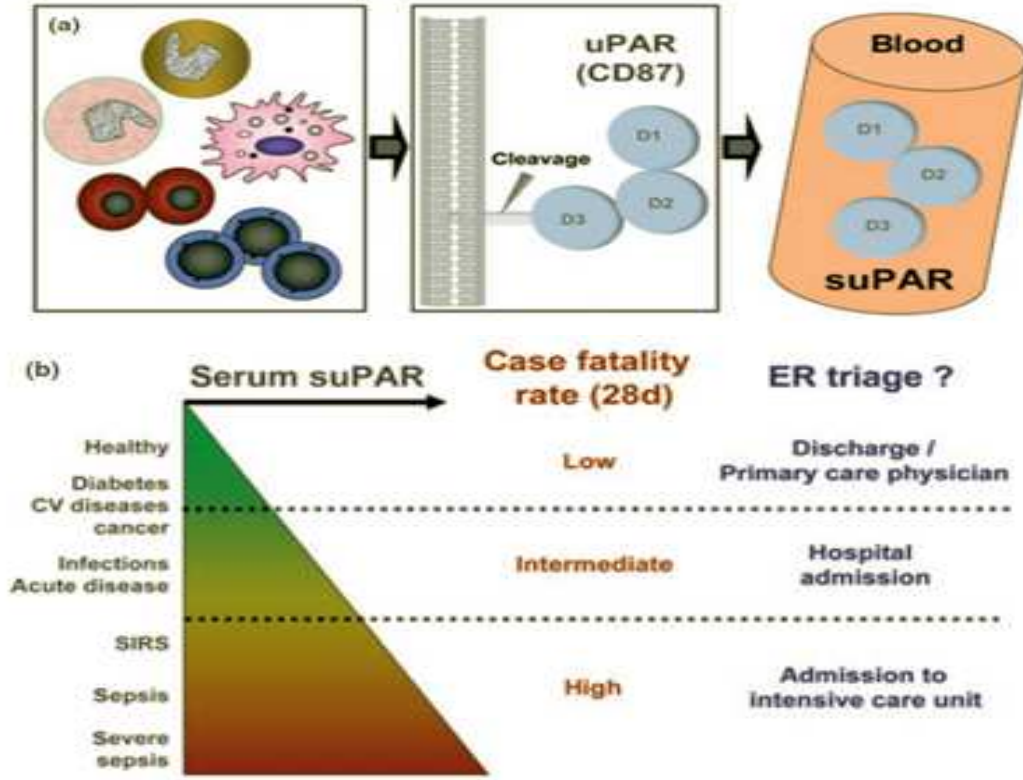
uPA:ürokinaz plazminojen aktivatörü uPAR: uPA reseptörü suPAR: solubl uPAR

D_I:Domein1, D_{II}: Domein 2, D_{III}: Domein 3

2.5.2. Biyolojik Fonksiyon

uPAR ve ligandı; plazminojen aktifleştirici yolda, periselüler proteoliz regülasyonunda, hücrenin adezyon, göç ve çoğalmasını modülasyonu dahil çok sayıda fizyolojik ve patolojik yollara katılmaktadır. Molekölün gerçek biyolojik fonksiyonu hala açık değildir, ancak iltihap sürecinde reseptörünün çözünebilir formunun katılımı iyi belgelenmiştir. Çalışmalar suPAR'ın uPAR/uPA için bir düzenleyici olduğunu göstermektedir ve çeşitli çalışmalar ayrılmış reseptörün bağışıklık sistemini teşvik eden bir kemotaktik madde olduğu sonucuna işaret etmektedir.¹⁰⁹

suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir. Erişkin yoğun bakım ünitesinde bir grup sepsisli hastada yapılan bir çalışmada, akut inflamasyon boyunca suPAR sekresyonunda artış olduğunu gösterir şekilde plazma suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. *E.coli* sepsisi ve pnömokok bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmalarda ise oldukça yüksek saptanan suPAR düzeyleri, ağır enfeksiyonlara immünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıttığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeylere inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği öne sürülmektedir. Over ve kolorektal kanser gibi farklı malignitelerde serum suPAR düzeyinin arttığı ve sağkalım için prognostik bir değere sahip olduğu gösterilen çalışmalarda mevcuttur.¹⁰²



Şekil4. a: suPAR'ın Oluşumu ve Salınımı.¹¹⁰

b: suPAR Kan Düzeyi ile Hastanın Sağlık Durumunun Fatalite ve Triaj ile İlişkisi.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak Şubat 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

Olgulardan veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu ile çalışma izni alındı. ÇÜTF Etik kurulundan; 14 Şubat 2013 tarihinde "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biyomarkır: suPAR" başlığı ile çalışma izni alındı. Yirmi dokuzu Dahiliye Yoğun Bakım (DYB) ünitesinden ve 29'u Reanimasyon ünitesinden olmak üzere toplam 58 hasta çalışmayadahlil edildi. Hastalar için anket formu oluşturuldu. Gerekli bilgiler anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. SIRS kriterlerinden en az 2 tanesinin sağlanması

a. Vücut sıcaklığı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$

b. Kalp hızı > 90 vuru / dakika

c. Solunum hızı > 20 / dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm-Hg

d. Beyaz küre sayısı $> 12000 / \mu\text{L}$ veya $< 4000 / \mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür nötrofil

2. ≥ 18 yaş

3. Yoğun bakım ünitesinde ≥ 72 saat yatmak.

Bu üç kriteri sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda genel değerlendirme (yaş, cinsiyet, hastanın tanısı, ek hastalıkları) ile birlikte kan biyokimyası, tam kan sayımı, arter kan gazı ve yoğun bakıma kabulün ilk günü içerisinde APACHE II skoru hesaplanarak kaydedildi.

İlk 24 saatteki en kötü değerlerden oluşan APACHE II skoru; akut fizyolojik skor [vücut ısısı, kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel pH, sodyum, potasyum, kreatin, hemotokrit, lökosit sayısı, nörolojik puan (15- Glaskow Koma Skalası)], yaş ve kronik sağlık durumunun birlikte değerlendirilmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde suPAR düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 3cc kan alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3000

rpm’de 10 dakika çevrildikten sonra plazma kısmı pasteur pipeti yardımı ile ayrıldı. Örnekler suPAR düzeyi çalışmak üzere -80C° de saklandı. Toplanan plazma örnekleri üretici firmanın (ViroGates A/S, Denmark) önerileri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Prokalsitonin ve CRP düzeylerini belirlemek için yoğun bakımdaki 1. ve 5. günlerde periferik venden biyokimya tüpüne 5cc kan alındı. Alınan örnekler, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve hemen çalışıldı. Elde edilen serum örneğinden SNIBE MAGLUMI 1000 otoanalizatöründe Kemiluminesan yöntemiyle PCT testi ve BECKMAN Coulter IMAGE 800 otoanalizatöründe Nefelometrik yöntemle CRP testi çalışıldı. PCT için 0,5 ng/mL, CRP için 0,8 mg/dL üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Yoğun bakıma alındıktan sonraki 1. ve 5. günde laktat düzeyi ölçümü için arterden heparinli enjektöre 1cc kan alındı. Alınan örnekler ABL 800 kan gazı Analizatöründe İyon Selektif Elektrot (Amperometrik) yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri sabah 8 ile 10 saatleri arasında alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Birinci ve 5. gün bakılan biyomarkırların ortamlarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağılmaması üzerine nonparametrik Wilcoxon Rank Testi kullanıldı. Bu değerlerin 1. ve 5. gün değerleri arasındaki farkın grafik ile gösteriminde kutu grafiği kullanıldı. suPAR testinin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifisite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $P < 0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifisite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P < 0,05$ değeri alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%50) dahiliye yoğun bakım ünitesinden, 29'u (%50) reanimasyon ünitesinden 58 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%44,8) erkek, 32'si (%55,2) kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 57,54±18,15, yoğun bakıma giriş APACHE II skoru median (min-max) değerleri 23 (3-39) idi.

Çalışmada, hastaların komorbid durumları değerlendirildi ve sıklık sırasına göre 40 hastada enfeksiyon (%69), 21 hastada malignite (%36,2), 17 hastada hipertansiyon (%29,3), 15 hastada böbrek yetmezliği (%25,9), 13 hastada operasyon (%22,4) ve 2 hastada travma (%3,4) şeklindeydi.

Hastaların son durumu yaşıyor ve exitus olarak değerlendirildi ve hastaların 39'u (%67,2) exitus olarak sonlandı. Katılımcıların temel karakteristik özellikler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Temel Karakteristik Özellikler.

Hasta sayısı n	58	Malignite n (%)	21 (%36,2)
		Var	37 (%63,8)
Yaş		Diabetes Mellitus n (%)	11 (%19)
Ortalama±SD	57,54±18,15	Var	47 (%81)
Median (min-max)	59 (20-87)	Yok	
Cinsiyet		Hipertansiyon n (%)	17 (%29,3)
Erkek	26 (%44,8)	Var	41 (%70,7)
Kadın	32 (%55,2)	Yok	
APACHE II		Böbrek Yetmezliği n (%)	15 (%25,9)
Median (min-max)	23 (3-39)	Var	43 (%74,1)
Yattığı gün		Travma n (%)	2 (%3,4)
Median (min-max)	13 (5-110)	Var	56 (%96,6)
MV günü		Operasyon n (%)	13 (%22,4)
Median (min-max)	13,71 (1-110)	Var	45 (%77,6)
Son durum n (%)		Enfeksiyon n (%)	40 (%69)
Yaşayan	19 (%32,8)	Var	18 (%31)
Exitus	39 (%67,2)	Yok	

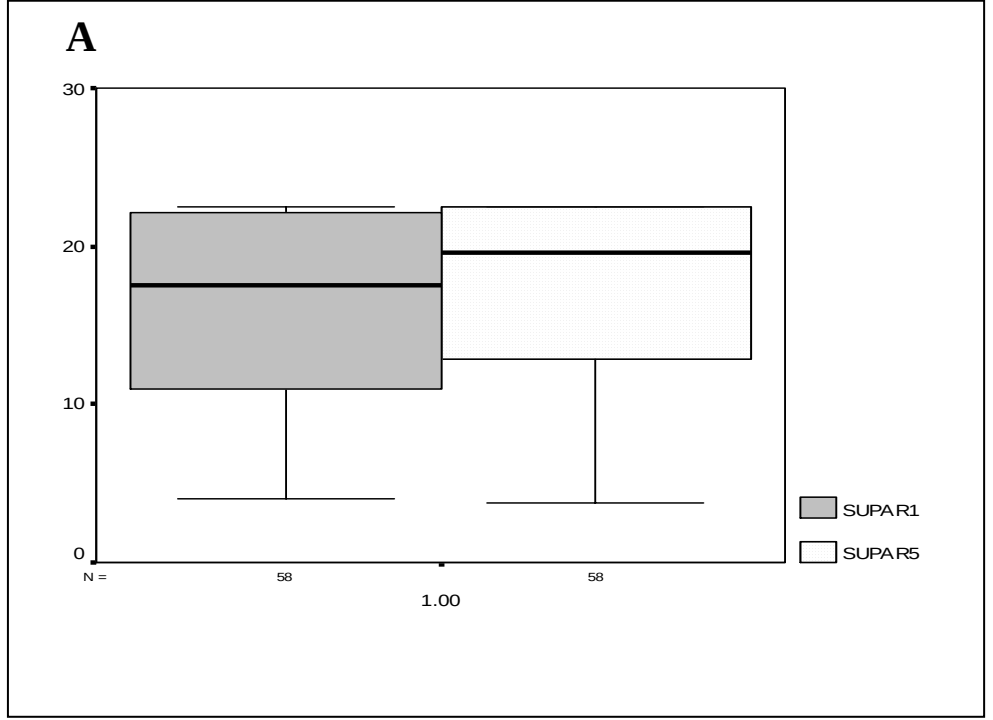
Tüm hastaların ilk 24 saat ve 5. günde suPAR, CRP, PCT, laktat ve kan lökosit sayılarına bakıldı. Lökosit sayısı ve PCT değerlerinin birinci ve beşinci gün ortalama±SD değerleri karşılaştırıldığında birinci gün değerleri istatistiki olarak daha

yüksek bulundu (Lökosit sayısı $p=0,019$; PCT $p=0,012$). Ancak suPAR ($p= 0,518$) , CRP ($p= 0,079$) ve laktat ($p= 0,134$) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

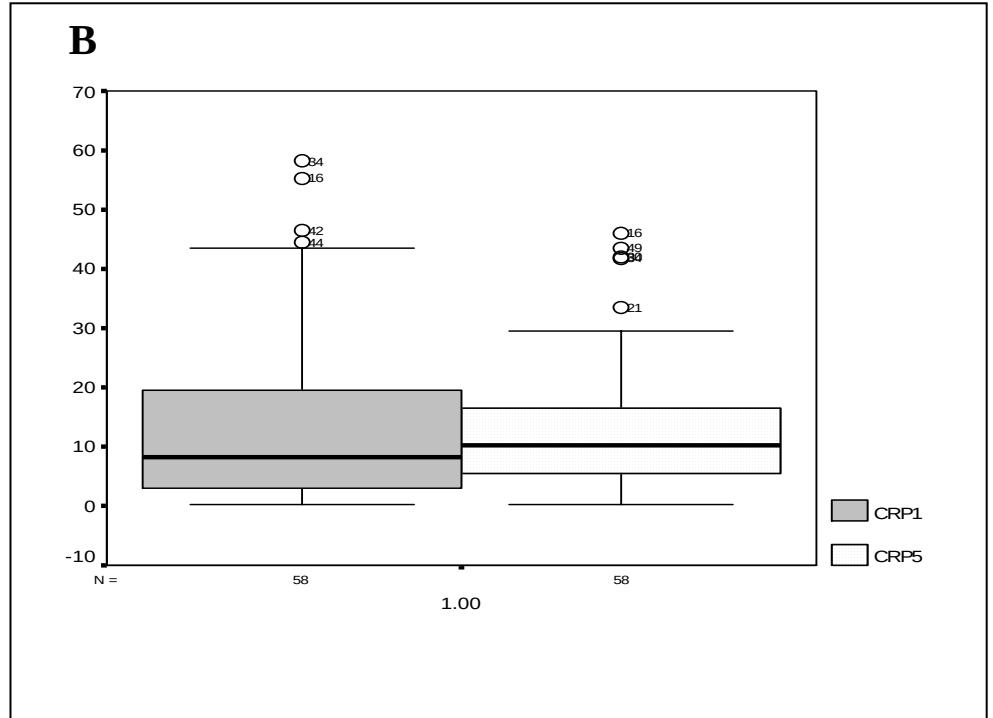
Tablo 13. Yaşamsal Biyomarkırların 1. ve 5. Gün Değerleri (Wilcoxon Rank Test)

	1.gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	5. gün Ortalama $\pm$ SD Medyan(Min-Max)	Z	p
suPAR (ng/dL)	16,06 $\pm$ 6,06 17,52 (3,99-22,50)	17,13 $\pm$ 5,82 17,13 (3,77-22,50)	-0,646	0,518
CRP (mg/dL)	14,16 $\pm$ 14,76 8,29 (0,14-58,20)	12,75 $\pm$ 11,03 10,20 (0,18-46)	-1,754	0,079
Prokalsitonin (ng/mL)	12,08 $\pm$ 25,48 1,17 (0,04-100)	8,03 $\pm$ 19,74 1,05 (0,02-100)	-2,507	0,012
Laktat (mmol/L)	3,07 $\pm$ 2,70 2,35 (0,40-14,60)	2,21 $\pm$ 1,84 2,00 (0,20-13)	-1,497	0,134
Lökosit sayısı (μ L)	14,13 $\pm$ 8,79 14,10 (0,10-51,60)	12,09 $\pm$ 7,74 11,20 (0,10-38,80)	-2,349	0,019

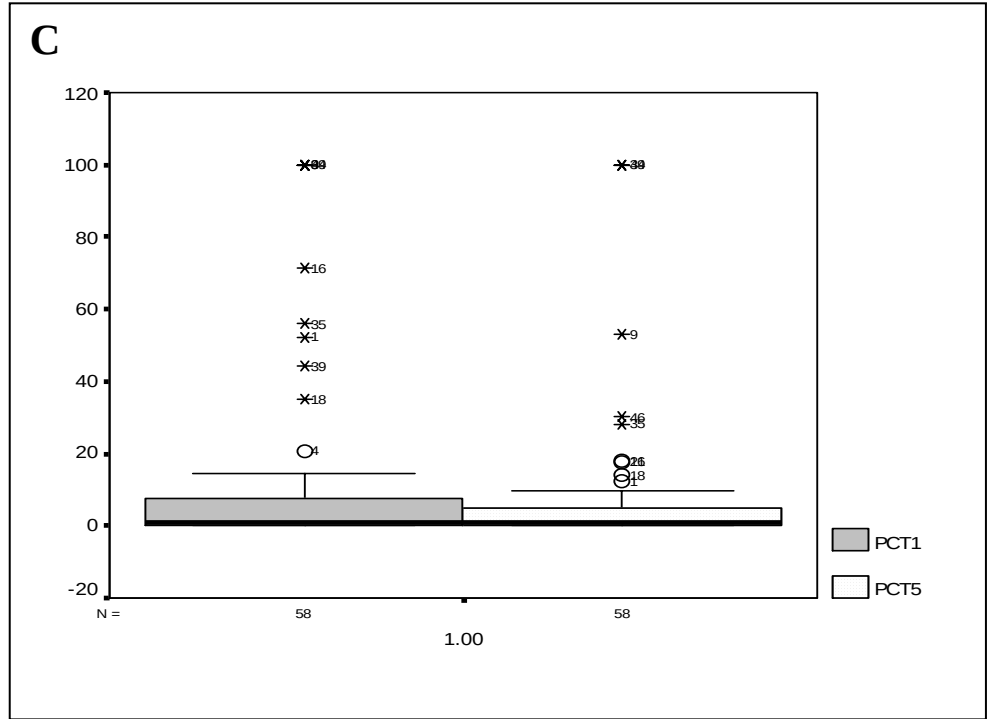
Birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların dağılımlarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri Şekil 5’te sunulmuştur.



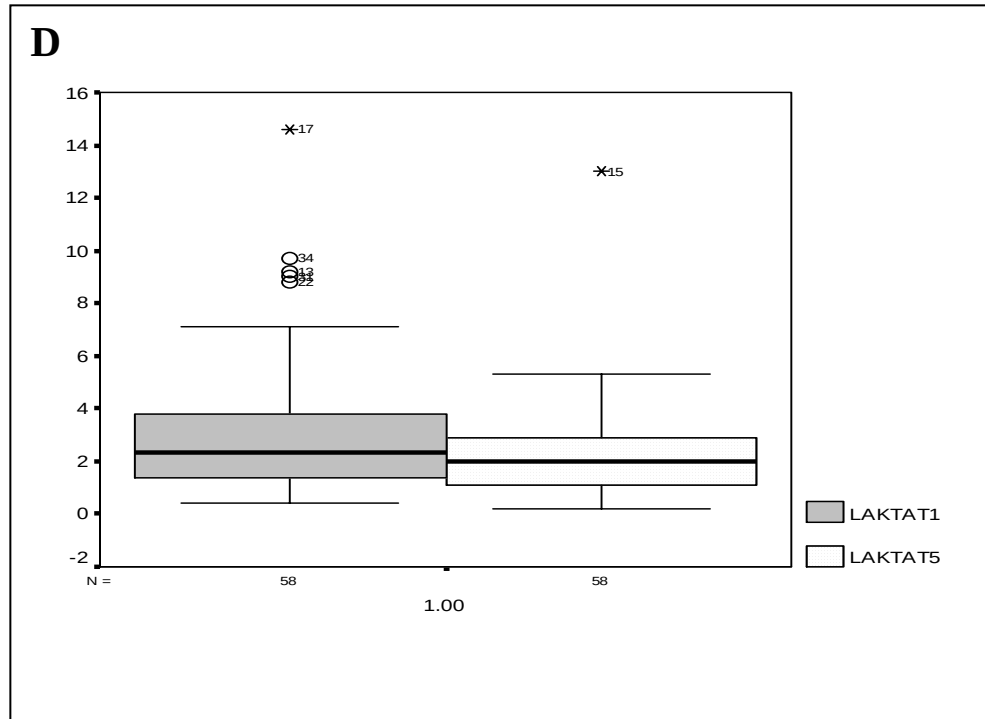
Şekil 5A. suPAR 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



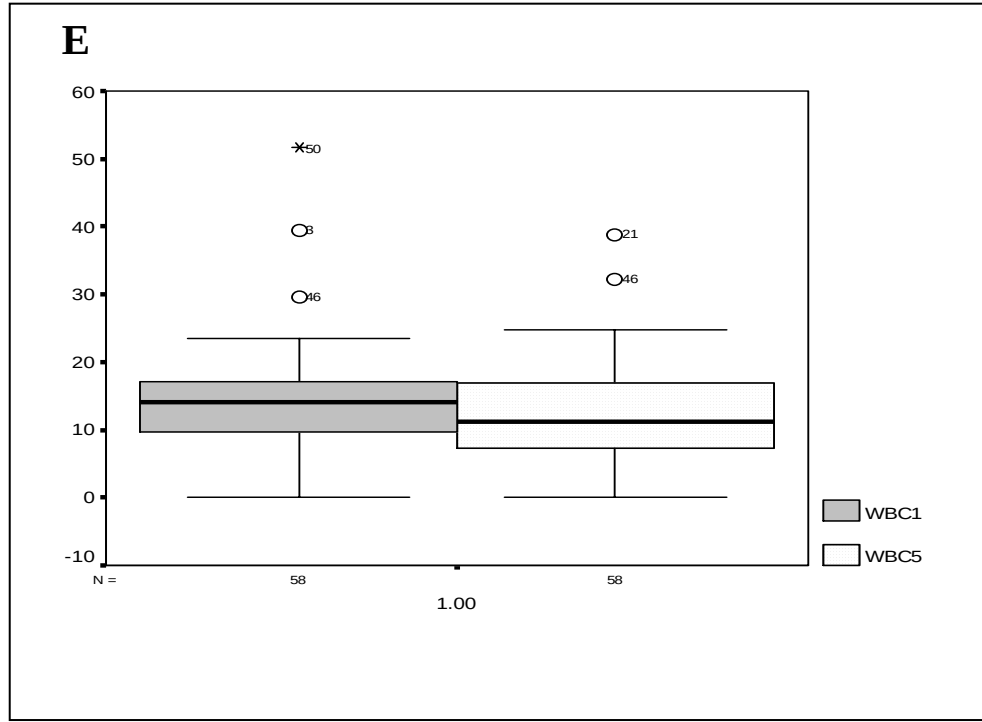
Şekil 6B. CRP 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 7B. PCT 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 8D. Laktat 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri.



Şekil 9E. WBC 1. ve 5. gün değerlerinin karşılaştırıldığı kutu grafikleri

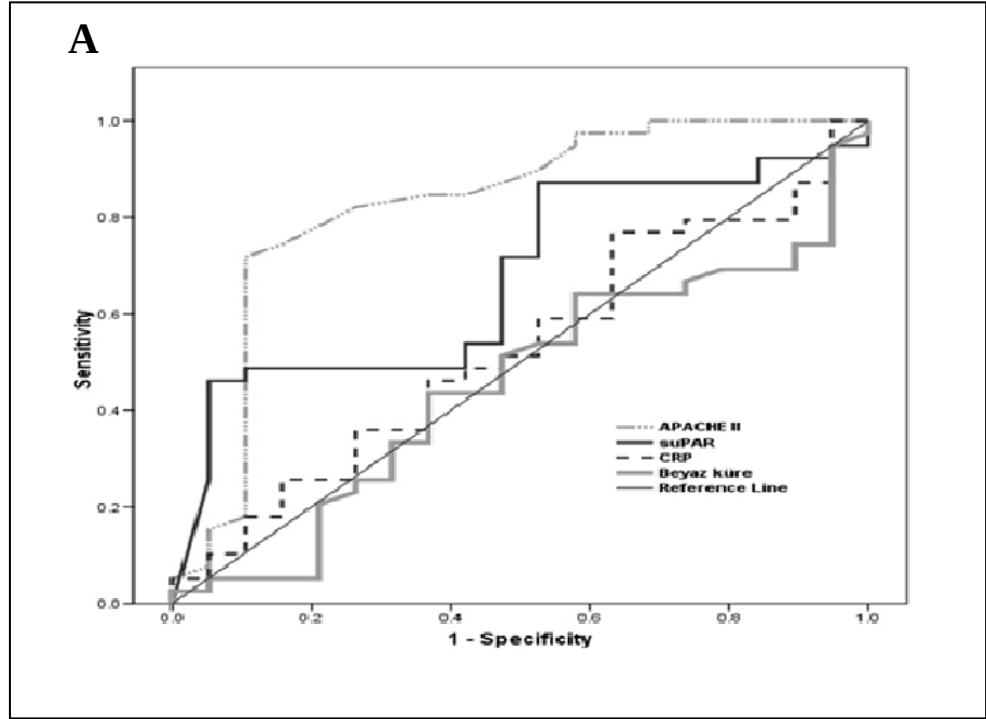
Çalışmada birinci ve beşinci gün bakılan biyomarkırların eğri altında kalan alan (AUC) ve istatistiki olarak anlamlılığı ($p < 0,05$) hesaplandı. Birinci gün bakılan PCT (AUC: 0,628 $p=0,117$), CRP (AUC: 0,526 $p=0,747$), laktat (AUC: 0,528 $p=0,734$), kan lökosit sayısı (WBC) (AUC: 0,453 $p=0,568$), trombosit (AUC: 0,341 $p=0,052$) ve beşinci gün bakılan CRP (AUC: 0,648 $p=0,070$), WBC (AUC: 0,548 $p=0,556$) değerleri istatistiki olarak anlamlı olmadığı için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) değerleri hesaplanmadı. Mortaliteyi göstermede istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0,05$) yaşamsal biyomarkırların cut-off, sensitivite ve spesifisite, PPV, NPV, AUC değerleri Tablo 14’te özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatte bakılan APACHE II skoru, suPAR, CRP, PCT, laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 2A ve 2B’de sunulmuştur. ROC eğrileri incelendiğinde AUC en fazla APACHE II’de (AUC:0,824) sonrasında sırasıyla suPAR (AUC:0,673), PCT (AUC:0,628), laktat (AUC:0,528), CRP (AUC:0,526), WBC (AUC:0,453) şeklinde idi.

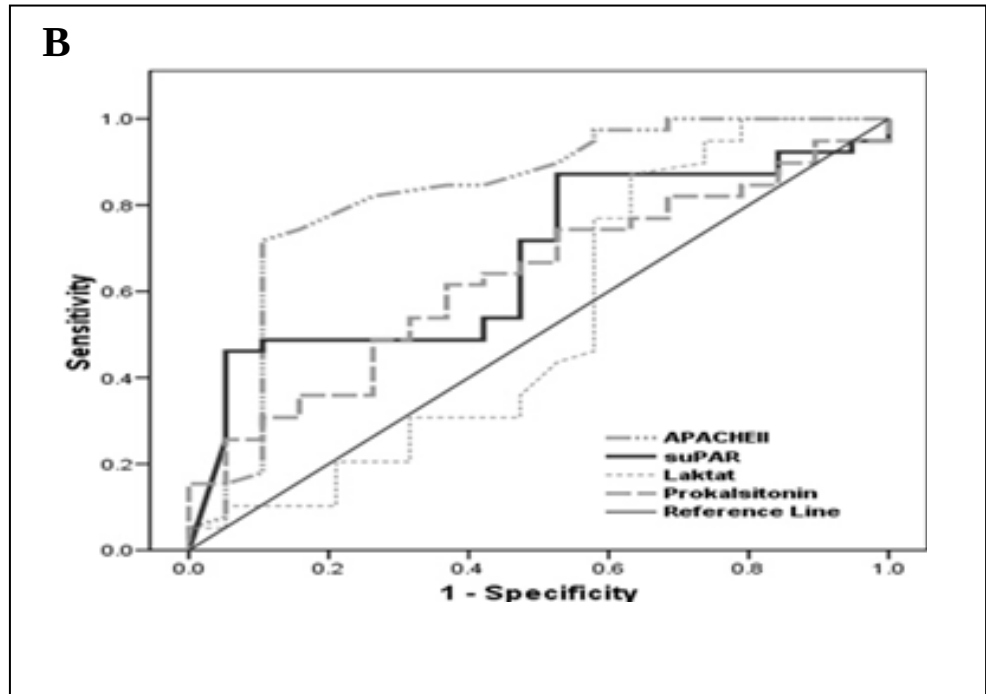
Yoğun bakıma girişte bakılan APACHE II ile beşinci gün bakılan suPAR, CRP, PCT, Laktat ve WBC değerlerine ait ROC eğrileri Şekil 3A ve 3B’de sunulmuştur. Giriş APACHE II ve beşinci güne ait ROC eğrileri incelendiğinde AUC yine APACHE II’de (AUC:0,824) en fazla çıkmıştır. Sonra sırası ile PCT (AUC:0,769), laktat (AUC:0,733), suPAR (AUC: 0,687), CRP (AUC:0,648) ve WBC (AUC:0,548) olarak sıralanmaktadır.

Tablo 14. Yaşamsal Biyomarkırların Mortaliteyi Göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, PPV, NPV, AUC, Değerleri.

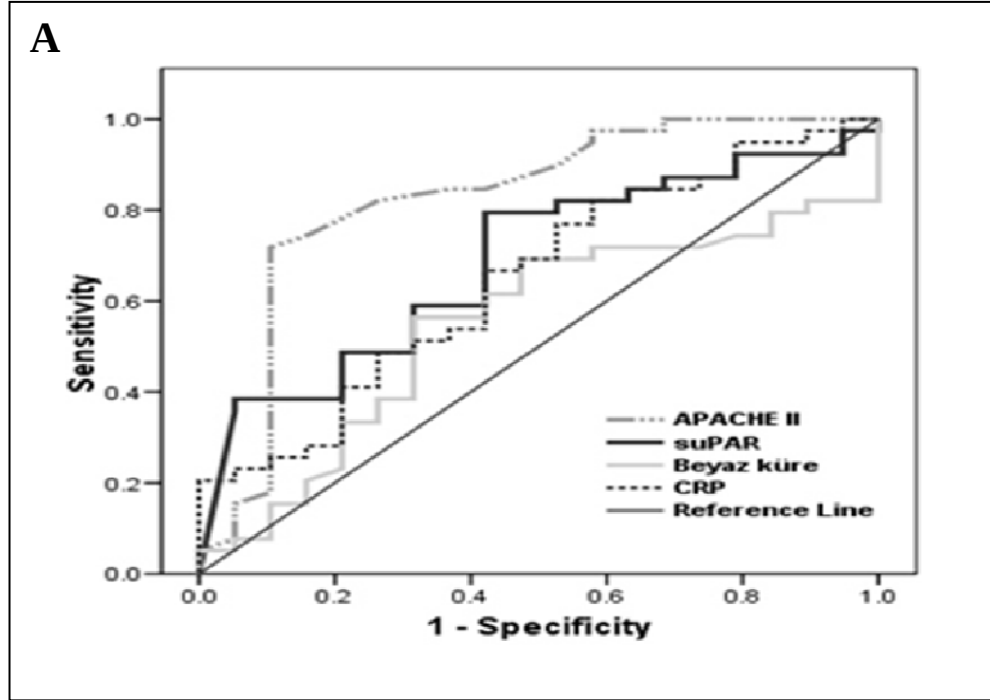
	Cut-off	Sens.	Spes.	PPV	NPV	AUC	%95 CI	P
APACHE II	22	89,47	71,79	%93,33	%60,71	0,824	55,1 - 85,0	0,000
Pct 5. gün	0,627	73,68	74,36	%85,29	%58,33	0,769	57,9 - 86,9	0,001
Laktat 5. gün	1	52,63	89,74	%79,55	%71,43	0,733	75,8 - 97,1	0,004
suPAR 5. gün	14,296	57,89	79,49	%79,49	%57,89	0,687	63,5 - 90,7	0,022
suPAR 1. gün	21.41	94.74	46.15	%94,74	%46,15	0,673	30,1 - 62,8	0,033



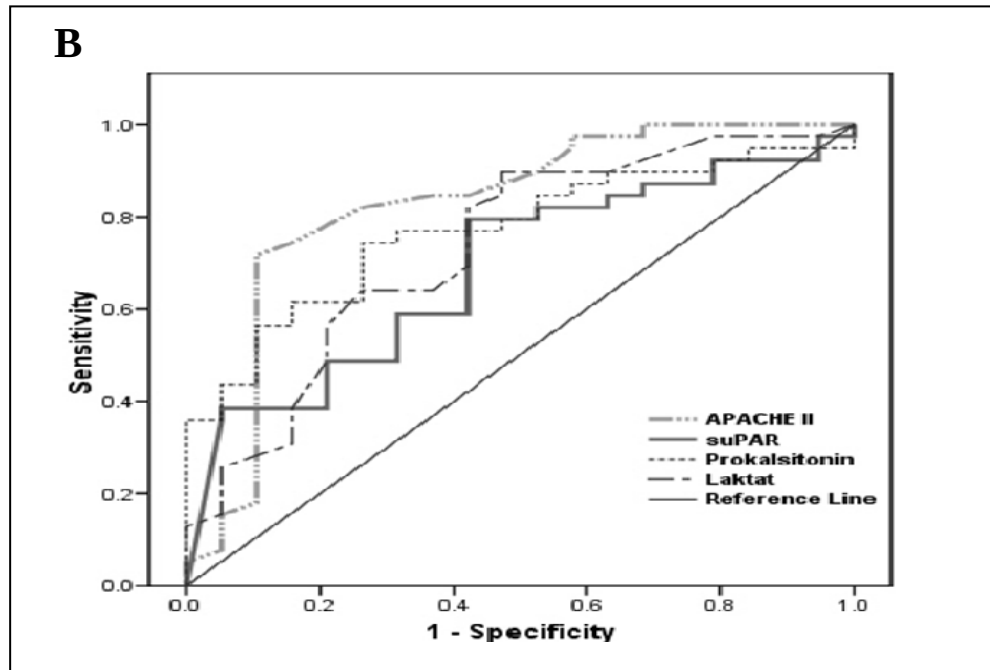
Şekil 10A: Birinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 11B: Birinci Gün APACHE II, suPAR, laktat, PCT ROC Eğrileri.



Şekil 12A: Beşinci Gün APACHE II, suPAR, CRP, beyaz küre ROC Eğrileri.



Şekil 13B. Beşinci Gün APACHE II, suPAR, PCT, laktat ROC Eğrileri.

5. TARTIŞMA

Sepsis ve SIRS yoğun bakım hastalarındaki en önemli mortalite nedenidir.^{1,2} Bu amaçla skorlama sistemleri ve çeşitli biyomarkırlar kullanılarak sepsise gidişin erken dönemde tespit edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların en önemlileri APACHE II skorudur. Ayrıca günümüzde de sıkça kullandığımız CRP, PCT, laktat gibi biyomarkırlar mevcuttur. suPAR ise yoğun bakımdaki hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine öngöründe bulunmamıza yardımcı olan yeni bir biyomarkırdır. Bu bağlamda yoğun bakımda takip edilen SIRS kriterlerini sağlayan hastalarda suPAR, APACHE II, CRP, PCT, laktat değerlerine bakarak hastaların mortalite ile olan ilişkileri ortaya konulmuştur.

Yoğun bakımda yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde altın standart APACHE II skorlamasıdır. Yirmi dört saat içindeki en kötü değişkenler bu skalada kullanılmaktadır. Hastaların risk sınıflandırmasını yaparak mortalite prognozları hakkında bilgi vermektedir. APACHE II skoru için elde edilebilecek skor aralığı 0 ile 71 arasındadır ve yüksek skor ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır.^{53,54} Knaus ve ark.'larının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken, mortalite %40-75 olarak bulunmuştur.⁵³ Uçgun ve ark.'nın çalışmasında mortalite üzerine etkili faktörler arasında yüksek APACHE II skoru (≥ 21), hipotansiyon, mekanik ventilatör gerektiren solunum yetmezliği tespit edilmiştir.⁵⁴ Khwankeaw ve Bhurayanontachaitarafından Tayland'da yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen AML ve lenfomalı hastalarda mortalite ile korele olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.¹¹¹ Toplam 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve yoğun bakım mortalite hızı %55,2 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta APACHE II skoru >27 , mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör kullanımı ve nötropeni varlığında mortaliteyi öngörmeye sensitivite %80, spesifisite %75 ve mortalite %82 olarak belirlenmiştir. Giamarellos-Bourboulis ve ark. tarafından 1914 hastanın dahil edildiği (%62,2 sepsis, %37,8 ağır sepsis/septik şok) prospektif çok merkezli kohort çalışmasında APACHE II ve suPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda prognoza etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.¹¹² Çalışmaya katılan 1914 hastanın hepsinden birinci gün kan örneği alınmış. Üç yüz altmış yedi hastada ise 1, 3, 7 ve 10.

günlerde kan örnekleri alınabilmektedir. Sonuçlar dört grupta incelenmiştir; grup 1’de APACHE II <17, suPAR <12 ve mortalite %5,5; grup 2’de APACHE II <17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %17,4; grup 3’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR <12 mortalite %37,4; grup 4’te APACHE II $\geq$ 17, suPAR $\geq$ 12 mortalite %51,7. ROC sonuçları suPAR (AUC:0,708, $p<0,0001$), APACHE II (AUC:0,822, $p<0,0001$) suPAR+APACHE II (AUC:0,831, $p<0,0001$) şeklinde elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmada APACHE II mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Ayrıca suPAR ve APACHE II değerlerinin beraber kullanılması mortaliteyi öngörme açısından suPAR ve APACHE II’nin tek tek kullanılmasından istatistik olarak daha yüksek bulunmuştur. Suberviola ve ark. tarafından İspanya’da yapılan tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda suPAR ve pro-adrenomedulin (proADM) düzeylerinin mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmış, yoğun bakıma kabul edilen 137 hastada (90 erkek, 47 kadın, yaş $62,6\pm15,9$) APACHE II ve SOFA skorları ile CRP ve PCT bakılmıştır.¹¹³ Mortalite ile olan ilişkileri değerlendirmek için AUC’ler kıyaslanmış APACHE II (0,82), suPAR (0,67) olarak belirlenmiş. Sonuç olarak, APACHE II skoru mortaliteyi göstermede suPAR’dan daha üstün çıkmıştır. Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çalışmaya 161’i erkek (%62,4), 97’si kadın (%37,6) toplam 258 erişkin hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında bakılan median (min-max) değerler; APACHE II 17 (9-23), SOFA 6 (3-9) şeklinde tespit edilmiştir.¹¹⁴ Yoğun bakıma başvuruda sepsisi olan 94 (%36) kişinin 23’ü ağır sepsis, 49’u ise septik şok tablosuna sahiptir. Hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri için çizilen ROC eğrilerinde AUC’ler; APACHE II için 0,863 ve suPAR için 0,723 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II, suPAR’dan daha değerli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda suPAR 1. gün, suPAR 5. gün ve APACHE II ROC eğrileri değerlendirildiğinde AUC’ler sırası ile 0,673; 0,687; 0,824 olarak bulunmuştur. En yüksek AUC APACHE II’de çıkmıştır. suPAR için 5. gün ölçülen AUC suPAR 1’den daha fazla çıkmıştır. Yoğun bakımda SIRS’lı hastaların mortalitelerini göstermede AUC’ler kıyaslandığında APACHE II suPAR’dan daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer şekilde sonuçlanmıştır.

Literatürde sepsis ve SIRS’lı hastaların prognozunu değerlendirmek için CRP sıkça kullanılan bir markıdır. Bu çalışmalarda CRP’nin mortaliteyi gösterme gücünün

suPAR'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Suberviola ve ark. tarafından yapılan çalışmada yoğun bakıma kabul edilen sepsisli hastaların mortalitelerini göstermede suPAR'ın (AUC: 0,67) CRP'den (AUC: 0,50) daha iyi olduğu tespit edilmiştir.¹¹³ Raggam ve ark. SIRS'lı hastaların mortalitelerinin değerlendirilmesinde suPAR seviyelerinin CRP'den daha iyi olduğunu saptamışlardır.¹¹⁵ Donadello ve ark. tarafından yapılan prospektif başka bir çalışmada 258 sepsisli hastanın 28 günlük takibi yapılmış ve suPAR'ın CRP'den mortaliteyi öngörmeye daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴ Wittenhagen ve ark. *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemili (SPB) hastalarda yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** suPAR, SPB'li hastalarda cut-off >10 ng/mL'de (spesifisite: %98, sensitivite: %38, PPV: %60, NPV: %88) mortalitenin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur ve CRP ile suPAR arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde yapılan başka bir çalışmada *Staphylococcus aureus* bakteriyemili (SAB) hastaların yüksek suPAR düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve SAB'li hastaların mortalitesini göstermede suPAR CRP'den daha değerli bulunmuştur.¹² Çalışmamızda da literatürde elde edilen veriler ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de CRP'nin bir ve beşinci gün AUC değerlerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05ng/ml) bulunur.^{68,69} Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklar seyrinde PCT düzeylerinde hafif bir artış saptanmaktadır. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT düzeyinde çok önemli bir artış görülmediğinden PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara daha özgül olduğu kabul edilmektedir.⁷¹

Raggam ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastalar 31 ay takip edilmiş ve 902 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.¹¹⁵ Hastaların 48. saat

(36/902 kişi ölmüş), 30. gün (117/902 kişi ölmüş) ve 90. gün (151/902 kişi ölmüş) sonlarında mortalite oranlarına bakılmış. suPAR'ın mortaliteyi göstermede PCT'den (AUC: 0,777; 0,671 ve 0,638) daha değerli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsisli hastalarda biyomarkırların mortalite prognozları üzerine etkileri araştırılmıştır. PCT'nin (AUC: 0,44) suPAR'dan (AUC: 0,67) daha az değerli olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda suPAR 1. gün ve suPAR 5. gün AUC değerlerinin her ikisi de PCT'nin birinci gün AUC değerinden daha yüksek çıkmıştır. PCT'nin beşinci gün AUC değeri ise suPAR bir ve beşinci gün AUC'lerinden daha yüksek çıkmıştır. suPAR SIRS'lı hastaların mortalitesini göstermede beşinci gün bakılan PCT'den daha az değerli iken ilk gün bakılan PCT'den daha değerlidir. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmede erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte PCT değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Laktat metabolik olaylarda hücreler arası anahtar bir metabolittir. Laktik asit biyolojik sıvılarda en çok bulunan madde olup katyonik formda bu biyolojik sıvılarda dağılır. Yaşayan sistemlerin intermediyer metabolizmasında geniş bir alanda dağılmaktadır. Birçok klinisyene göre akut hastalarda yüksek mortalite hızıyla ilişkili olarak saptanmaktadır.^{83,84} SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilir. Hiperlaktatemi yoğun bakım hastalarında özellikle sepsis, beraberinde organ yetmezliği olan ve olmayan durumlarda, travma hastalarında, SIRS durumunda mortalite belirteci olarak kabul edilmektedir.⁸⁸⁻⁹⁵ Ayrıca yoğun bakım hastalarında yönetimde kullanıldığı belirtilmiştir.

Chen ve Li tarafından acile başvuran erişkin septik hastalarda başvuru esnasındaki APACHE II, SOFA ve Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) skorları ve laktat düzeyi incelenmiş ve bu hastaların 28 gün sonundaki mortalite oranları hesaplanmıştır.¹¹⁶ Laktat düzeyleri APACHE II, SOFA ve MEDS skorları ölenlerde hayatta kalanlara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). AUC değerleri MEDS, APACHE II, SOFA, ve laktat için sırasıyla 0.74, 0.74, 0.75 ve 0.79 şeklinde tespit edilmiştir. Laktat ile MEDS, APACHE II, SOFA kombine edildiğinde AUC değerleri sırasıyla 0.81, 0.81 ve 0.82 olarak bulunmuş ve tek başına skorlama sistemleriyle karşılaştırıldığında kombinasyon sonucu elde edilen AUC'ler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak laktat düzeyleri acile

başvuran hastaların mortalitelerini öngörmeye önemli bir prognostik belirteçtir ve MEDS, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ile beraber kullanımı mortaliteyi öngörme performanslarını arttırmaktadır. Laktat ve suPAR ile yapılmış mortaliteyi öngören bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda AUC'ler açısından değerlendirildiğinde; suPAR hem birinci günde hem de beşinci günde ilk gün bakılan laktattan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak beşinci gün bakılan laktat AUC değeri birinci ve beşinci gün bakılan suPAR AUC değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen SIRS'lı hastanın mortalitesini öngörmeye erken dönemde suPAR daha değerli iken, takipte laktat değerleri mortaliteyi göstermede daha değerlidir.

Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılığıyla plazminojenin plazmine aktivasyonu ve fibrinoliziste ana basamaktır. tPA, koagülasyonda relatif olarak özel bir role sahip iken, uPA'nın hücre migrasyonu, adezyonu ve proliferasyonunu regüle ettiği ve çeşitli inflamatuvar ve immün yanıtta yer aldığı görülmüştür. uPA'nın etkisi; endotel, aktive T hücre, granülosit ve makrofajlarda eksprese edilen reseptörü olan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanarak ortaya çıkar ve lokal proteoliz ve fibrinolizisle sonuçlanır. uPAR'ın hücre yüzeyinden proteolitik yolla ayrılışı ile kemotaktik olarak aktif formu olan suPAR salınmaktadır. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir biyomarkır olarak bildirilmektedir.¹⁰⁰

Literatürde suPAR ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük çoğunluğu sepsisi öngörme gücü ve sepsisli hastaların mortalitelerini öngörme gücü üzerine yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalarda suPAR seviyelerinin mortalite prognozunu göstermede CRP ve PCT'den daha iyi olduğu gösterilmiş; ancak APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi göstermede daha üstün çıkmıştır.¹¹³ Raggam ve ark. tarafından SIRS'lı hastaların mortaliteleriyle suPAR, IL-6, CRP, PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; suPAR'ın 48. saatteki mortalite üzerinde prediktif değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.¹¹⁵ Ayrıca bakteriyemi ve suPAR düzeyi beraber değerlendirildiğinde 30 ve 90. günlerdeki mortalite üzerinde prediktif değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak erken SIRS'ta belirlenmiş suPAR

seviyeleri mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Wittenhagen ve ark. ile Mölkänen ve ark. bakteriyemili hastalarda suPAR'ın mortaliteyi öngörme gücünün PCT, CRP'den yüksek olduğunu saptamışlardır.^{9,12} Donadello ve ark. tarafından yoğun bakıma başvuran sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmada, hastaların 28 günlük takip sonunda mortaliteleri değerlendirilmiştir.¹¹⁴ Sonuç olarak yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini öngörmede APACHE II suPAR'dan, suPAR'da CRP'den daha değerli bulunmuştur. Rabna ve ark. tarafından Batı Afrika'da bulunan 863 hastanın dahil edildiği (TBC (-), >15 yaş) prospektif kohort çalışmada; idrar ve plazmada bakılan suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹⁰⁹ Çalışmaya alınan bireyler çalışmaya dahil edildikten 3 ay sonra kontrol edildiğinde 38'i ölmüş, 825'i hayatına devam etmiştir. İdrarda bakılan suPAR düzeyi HIV (+) bireylerde mortalite prognozunu göstermede etkili (AUC:0,75) iken HIV(-)'lerde böyle bir etkinin olmadığı tespit edilmiştir. Koch ve ark. tarafından Almanya'da yapılan prospektif çalışmada, dahiliye yoğun bakım ünitesinde suPAR düzeylerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.¹¹⁰ Çalışmaya 273 hasta (172 erkek, 101 kadın, median yaş 64 ve 18-90 yaş aralığı) ve 43 kontrol (28 erkek, 15 kadın, median yaş 53 ve yaş aralığı 24-68) dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum suPAR düzeylerinin yoğun bakımda yatış süresi hakkında yeterli öngörü oluşturamadığı tespit edilmiştir. Gustafsson ve ark. tarafından İsveç'te yapılan ve suPAR'ın ağır sepsisli hastalarda prognoza etkileri araştırılmıştır.¹¹⁷ Çalışmaya 27 sepsisli hasta (10 erkek, 17 kadın) 90 gün mortalite açısından takip edilmiştir. Kontrol grubu 11 erkek, 11 kadın olmak üzere 22 kişi olarak beyin cerrahi yoğun bakımından alınmıştır. Katılımcılardan yoğun bakıma başvurduğu ilk 24 saat içinde IL-6, IL-10, PCT, CRP, MPO için kan alınmış ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Sepsis ve kontrol grubu; suPAR düzeyleri baz alınarak kıyaslandığında, mortalite açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ölenler n=12 suPAR median 15,4 ng/mL min-max 6,8-36,1, yaşayan n=15 suPAR median 11,7 ng/mL min-max 5,9-25,5). Sonuçta suPAR düzeyleri mortalite arasında ilişkili bulunmamış ve bunun çalışma grubunun sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Eğri altında kalan alan değerleri kıyaslandığında APACHE II, bakılan tüm biyomarkırlardan anlamlı derecede daha yüksekti.

Birinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile APACHE II, suPAR1, PCT1, laktat1 ve CRP1'dir.

Beşinci gün bakılan biyomarkırların mortaliteyi öngörme gücü sırası ile PCT5, laktat5, suPAR5 ve CRP5'tir.

Bakılan tüm değerler mortaliteyi öngörme gücüne göre sıralandığında ilk beşi sırası ile APACHE II, PCT5, laktat5, suPAR5, suPAR1 şeklindeydi.

Erken dönemde suPAR1 değerinin mortaliteyi öngörme gücü CRP1, PCT1, laktat1'den istatistiksel olarak daha yüksektir.

Yoğun bakımda yatmakta olan SIRS'lı hastaların mortalitelerini öngörmeye PCT5, laktat5 ve suPAR5 takip edilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların mortalitelerini değerlendirmek için birinci gün PCT1, CRP1, laktat1, WBC1, trombosit sayısı1 ve beşinci gün bakılan CRP5, WBC5 değerlerinin olumlu bir katkısı bulunamamıştır.

Beşinci gün bakılan PCT5 ve laktat5 değerleri suPAR'dan daha değerlidir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların mortalitelerini ön görmek amaçlı mevcut skorlama sistemi (APACHE II) ve biyomarkırlar ile yeni bir biyomarkır olan suPAR kıyaslandı. Sonuçta suPAR değerleri mevcut biyomarkırlardan CRP, PCT ve laktatın ilk gün bakılan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı bulundu. Ancak APACHE II skorlama sisteminden, beşinci gün bakılan PCT ve laktat değerlerinden istatistiksel olarak bir üstünlüğünün olmadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. **Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:77-84.
2. **Flaatten H.** Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* **2004**;8:180-184.
3. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* **1985**; 13:818-829.
4. **Vincent JL, Donadello K, Schmit X.** Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* **2011**; 27:241-251.
5. **Schuetz P, Albrich WC, Mueller B.** Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* **2011**;9:107.
6. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, Gorus K.** Plasma Procalcitonin and C-Reactive Protein in Acute Septic Shock: Clinical and Biological Correlates. *Crit Care Med.* **2002**;30:757-762
7. **Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J.** Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Med.* **2007**; 11:38.
8. **Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J.** suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* **2009**;27:157–172.
9. **Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J.** The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect.* **2004**;10:409–415.
10. **Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J.** Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2011**; 270:32–40.
11. **Yılmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A.** The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* **2011**; 44:1227–1230.

12. **Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A.** Elevated solubleurokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2011;** 30(11):1417-1424.
13. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**:899-903.
14. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* **1992;** 101(6):1644-55.
15. **Witt MD, Chu LA.** Yoğun Bakım Hastalarında Enfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Eds. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi Türkçe Baskısı. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**;391-395
16. **Young LS.** *Sepsis Syndrome.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone Penn, **2000**: 806-819.
17. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** *İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2990-2993.
18. **Doğanay M.** Sepsis. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı,* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**:473-485.
19. **Alaca A.** Ağır Sepsis olgularında konvansiyonel tedavi ile bu tedaviye eklenen aktive Protein C ve İmmünglobulin G, A ve M kombinasyonunun mortalite ve kan gazı testleri üzerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, **2008**.
20. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* **2003;**348(16):1546-1554.
21. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G, editörler. *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı,* Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**:175-186.
22. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* **2001;** 29(7):1303-1310.
23. **Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offensadt G, Régnier B.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* **1995 Sep 27;** 274(12):968-974.

24. **Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S.** Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* **1992 Nov**; 15(5):866-873.
25. **Doğanay M.** Sepsis. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**:621-636.
26. **Gillespie SH.** Bacteraemic Infections. In: Bannister AB, Begg NT, Gillespie SH, Editors. *Infectious Disease*, 1st Edition, Blackwell Science Ltd., **1996**:283-300.
27. **Salyers AA.** Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD, Editors. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, Washington DC:ASM Pres, **1994**:56-60.
28. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik şok: Klinik Yaklaşım-Patogenez-Terapötik Yaklaşım. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı*, Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-574.
29. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS. Fink MP, Payen D (eds). Berlin: Springer Verlag, **1995**; 44.
30. **Hollenberg SM, Guglielmi M, Parrillo JE.** Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit Care.* **2007**; 11(6):125.
31. **Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE.** Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res.* **2000 Apr 14**; 86(7):774-8.
32. **Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, Graveline AR, Searles RJ, Lim CC, Kaneki M, Picard MH, Scherrer-Crosbie M, Janssens S, Liao R, Bloch KD.** Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circ Res.* **2007 Jan 5**; 100(1):130-139.
33. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* **1997 Mar 4**; 95(5):1122-1125.
34. **Fink MP.** Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the sepsis syndrome. In: Splanchnic ischemia and Multiple Organ Failure. Martson A, Bulkey GB, Giddian-Green RG, Haglund U, Editors. St. Louis: CV Mosby, **1989**: 101.
35. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* **1995 Feb**; 23(2):265-71.

36. **Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F.** Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* **1996 Jan;** 153(1):191-195.
37. **Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D.** Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* **1999 Sep;** 12(3):174-180.
38. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* **1987 Jun;** 91(6):883-888.
39. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb;** 21:19-24.
40. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **1997 Sep;** 25(3):551-573.
41. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi.* **1998;2:**413-426.
42. **Reisner BS, Woods GL.** Specimen collection and processing for microbiology. In: McClatchey KD, Editor. *Clinical Laboratory Medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2002:** 1059-1073.
43. **Alp E, Doğanay M.** Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S, editörler. *Hastane Enfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp, **2004:**15-16.
44. **Upperman JS, Deitch EA, Guo W, Lu Q, Xu D.** Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* **1998 Dec;** 10(6):407-414.
45. **Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB.** Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998 Aug;** 158(2):444-451.
46. **Hakim RM, Wingard RL, Parker RA.** Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* **1994 Nov 17;** 331(20):1338-1342.
47. **Korfağ G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşcağlu B.** *Anesteziye Temel Konular.* Bursa, **2003:** 285-291.
48. **Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC.** Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* **1974;** 2:57-60.

49. **Cullen DJ, Keene R, Waternaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med.* **1984**;12:155-160
50. **Keene AR, Cullen DJ.** Therapeutic intervention scoring system: update 1983. *Crit Care Med.* **1983**;11:1-3
51. **Miranda DR, Rijk A, Schaufeli W.** Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* **1996**;24:64-73
52. **Moreno R, Morais P.** Validation of a simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* **1997**;23:640-644
53. **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.
54. **Uçgun İ, Metintaş M, Moral M.** Malign patoloji olmayan solunum yoğun bakım hastalarında mortalite hızı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi. *Toraks Dergisi* **2003**; 4:151-60.
55. **Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM.** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* **2006**; 34: 1297–1310
56. **Larsson S.** C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res.* **1992**; 275: 237-242.
57. **Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16: 735-747.
58. **Husain TM, Kim DH.** C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* **2002**; 15: 13-16.
59. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* **2002**; 28:235-43.
60. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* **2001**; 47:426-30.
61. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* **1994 Feb**; 15(2):81-8.
62. **Young B, Glesson M, Cripps AW.** C-reactive protein a critical review. *Pathology* **1991**; 23:118-124

63. **Beutler B, Cerami A.** Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* **1987**; 317:379-385.
64. **Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP.** Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* **1990 May**; 161(5): 982-7.
65. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985 Nov 8**; 230(4726):630-632.
66. **Albert RK, Slutsky A, Ranieri M.** Clinical Critical Care Medicine, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri). *Klinik Yoğun Bakım*, **2009**.
67. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinen PA, Tracy P.** Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* **1999**;100:717-722.
68. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engly J Med* **1989**; 320:265-271.
69. **Stites DP, Terr AI.** *Basic and clinical immunology* 3th Edition. Connecticut: Appleton and Lange Co, **1991**:78-92.
70. **Scherer MA, Neumaier M.** C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* **2001**; 393:287-293.
71. **Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA.** Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2002**;20:1-9.
72. **Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988 Jun 9**; 318(23):1481-1486.
73. **Dinarello CA, Thomson RC.** Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* **1991 Nov**; 12 (11):404-410.
74. **Dinarello CA.** Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* **1998**; 16 (5-6):457-499.
75. **Gendrel D, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19: 679-688.

76. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serumprocalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**; 341:515-518.
77. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* **2000**; 28:586-588.
78. Kushener I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* **1993**;36:611-622
79. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri enfeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. *İnfeksiyon Dergisi* **2003**; 17(2):251-257
80. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* **1997**;14(1):29-33.
81. Cate CC, Pettingill OS, Sorensen GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cellcarcinoma of the lung. *Cancer Res* **1986**; 46:812-818.
82. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* **1978 Jan** 7; 1 (8054):16-18.
83. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactatelevels are superior to oxygen-derived variables in predictingoutcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99:956-962.
84. Bellomo R. Lactic acidosis, sepsis, and anaerobic glycolysis: acontinuing controversy. *Crit Care* **1998**; 1:102-108.
85. Chioloro R, Tappy L, Gillet M, Revelly JP, Roth H, Cayeux C, Schneiter P, Leverve X. Effect of major hepatectomy on glucoseand lactate metabolism. *Ann Surg* **1999**; 229:505-513.
86. Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer P, Gerich J. Effect ofhyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitivedysfunction, and counterregulatory hormone responsesduring hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* **1994**; 43:1311-1317.
87. Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit- Rodriguez J, Girotti M, Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerolphosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potentialrole in nutrient sensing. *J Biol Chem* **1994**; 269:4895-4902.
88. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guidedtherapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182:752-761.

89. **Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB.** Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care* **2009**; 13:90.
90. **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)* **2010**;7:6.
91. **Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Jr., Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM.** Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* **2010**; 17:260-268.
92. **Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med* **1995**; 13:619-622.
93. **Roumen RM, Redl H, Schlag G, Sandtner W, Koller W, Goris RJ.** Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J Trauma* **1993**; 35:349-355.
94. **Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE.** Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev Bras Anestesiol* **2007**; 57:630-638.
95. **Kasirajan K, Mascha EJ, Heffernan D, Sifuentes J.** Determinants of in-hospital mortality and length of stay for acute intestinal gangrene. *Am J Surg* **2004**; 187:482-485.
96. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **2008**; 36:296-327.
97. **Levrault J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.** Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* **2003**; 31:705-710.
98. **Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, Elkin R, Davis S, Turman B, Weingarten J, Milling TJ Jr, Lidsky N, Coba V, Suarez A, Yang JJ, Rivers EP.** The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med*. **2013**; 28(6):355-68.
99. **Dellinger RP.** The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond. *Chinese Medical Journal* **2013**;126:1803-1805.
100. **Arsan S.** Yenidoğan sepsisinde soluble ürokinaz plazmimojen aktivator reseptör (suPAR) düzeylerinin incelemesi. Proje, Ankara Üniversitesi, Ankara, **2012**.

101. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* **2012**;7(12):51698.
102. Oliveira I, Andersen A, Furtado A, Medina C, da Silva D, da Silva ZJ, Aaby P, Laursen AL, Wejse C, Eugen-Olsen J. Bissau HIV cohort study group. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* **2012 Nov** 14;2(6).
103. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2012 Jun**;31(6):1157-1162.
104. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* **2004**;36(1):14-19.
105. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, Rintala EM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med.* **2012 Sep**; 272(3):247-256.
106. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* **2011**;15(6):1020.
107. Ostrowski SR, Shulman CE, Peshu N, Staalsøe T, Høyer-Hansen G, Pedersen BK, Marsh K, Ullum H. Elevated plasma urokinase receptor predicts low birth weight in maternal malaria. *Parasite Immunol.* **2007 Jan**; 29(1):37-46.
108. Mardining Rasas TY, Astuti T, Noor Chozin I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in tuberculosis patients at high risk for multidrug resistance. *Tuberc Res Treat.* **2012**; 2012:240132.
109. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, Aaby P, Eugen-Olsen J. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* **2012**; 7(8):43933.
110. Koch A, Tacke F. Risk stratification and triage in the emergency department: has this become 'suPAR' easy? *J Intern Med.* **2012 Sep**;272(3):243-246.
111. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai.* **2014 Jan**;97:77-83.

112. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Georgitsi M, Linnér A, Adamis G, Antonopoulou A, Apostolidou E, Chrisofos M, Katsenos C, Koutelidakis I, Kotzampassi K, Koratzanis G, Koupetori M, Kritselis I, Lymberopoulou K, Mandragos K, Marioli A, Sundén-Cullberg J, Mega A, Prekates A, Routsis C, Gogos C, Treutiger CJ, Armaganidis A, Dimopoulos G. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012 Aug** 8;16(4):149.

113. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* **2013 Nov**; 39(11):1945-52.

114. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care.* **2014 Feb**; 29(1):144-9.

115. Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Krause R, Hoenigl M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med.* **2014 Mar** 19.

116. Chen YX, Li CS. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med.* **2014**; 32(9):982-986.

117. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights* **2012**; 7:39-44.

EK 1: ANKET FORMU

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARDA YENİ BİR BİOMARKIR: suPAR

Dr. Selçuk NAZİK Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HASTA BİLGİ FORMU

NO:...

- 1.Adı, Soyadı : ☐ 1. Kan ☐ 2. Kan
- 2.Yaş :
- 3.Telefon numarası:
- 4.Protokol numarası: A.....
- 5.Hastanın tanısı :
- 6.Ko-morbit hastalıklar:
- A) Travma
 - B) Malignensi
 - C) KOAH
 - D) KBY
 - E) Diğer
 - F) Yok
- 7.Yoğun bakıma giriş günü :
- 8.İlk gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 9.Beşinci gün değerleri :
- suPAR :
 - Laktat :
 - CRP :
 - Pct :
 - CBC :
 - BUN/Cre :
- 10.Birinci ayın sonundaki durumu :
- A)Şifa
 - B)Exitus
 - C)Takibi devam etmekte
- 11.Yoğun bakımdan çıkış günü:
- 12.Toplam yoğun bakımda yatış günü:
- 13.APACHE II skoru:

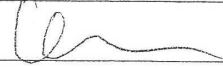
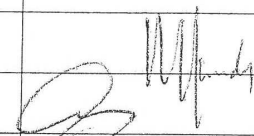
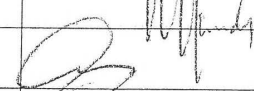
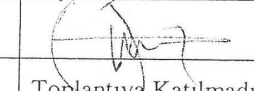
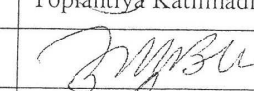
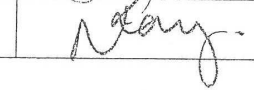
Fizyolojik Değerler	Yüksek Değerler				0	Düşük Değerler			
	4	3	2	1		1	2	3	4
Vücut Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp Hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-110		50-70	40-55	≤39
Solunum hızı (/dakika) sportan/mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon $FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arterial gradient DO_2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
$FiO_2 < 0.5$ PaO2					> 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) Akut renal yetmezlik → x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤ 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤ 1
Glasgow korna 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 postopretif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru = A + B + C									
* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyolojik semptomlar, solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkani, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).									

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
16		14 Şubat 2013

KARAR NO 30- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nin bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hasan Salih Zeki Aksu yönetiminde, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'in, Yrd. Doç. Dr. Emre Karakoç'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Selçuk Nazik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yoğun Bakımda Takip Edilen Hastalarda Yeni Bir Biomarkır: Supar" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selçuk NAZİK
Doğum Tarih ve Yeri : 15.10.1983 Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77241 Sok. No:3 Bahçe Apt.7/13
Çukurova / Adana
Telefon : 0 (505) 501 91 61
E.Posta : dr.selcuknazik@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : ÇÜTF- Adana
Görev Yerleri : Afşin DH (15.09.2009-15.01.2010)
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği (EKMUD), Hastane
Enfeksiyonları Derneği (HİDER),
Yabancı Dil(ler) : İngilizce