



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**THİOL –DİSÜLFİD DENGESİNİN SEPTİSEMİ VE
SEPTİSEMİDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Araş. Gör. Ömer Gökhan AKARSU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Aralık, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**THİOL –DİSÜLFİD DENGESİNİN SEPTİSEMİ VE
SEPTİSEMİDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Araş. Gör. Ömer Gökhan AKARSU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ

İSTANBUL
Aralık, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Araş. Gör Ömer Gökhan AKARSU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "THİOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN SEPTİSEMİ ve SEPTİSEMİDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ

.....

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof. Dr. Mücahide Esra KOÇOĞLU

.....

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY

.....

Dr. Öğr. Üyesi Zafer HABİP

.....

Tez Savunma Tarihi: 15/12/2020

Yazar Bildirimi

“THİOL –DİSÜLFİD DENGESİNİN SEPTİSEMİ ve SEPTİSEMİDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Araş. Gör. Ömer Gökhan AKARSU,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2020

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Araş. Gör. Ömer Gökhan AKARSU



İstanbul'da asistanlığa başladığım ilk andan itibaren, gerek alışma gerekse asistanlık sürecimde, her zaman güler yüzüyle ilgilenerek, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, Sn. Prof. Dr. Mücahide Esra KOÇOĞLU'na,

Tezimin en başından itibaren sürekli destek olan, yoğun stres altında bile, karmaşık durumları pozitif düşüncesiyle basite indirgeyeyip, bize her zaman motivasyon kazandıran, değerli tez danışmanım, Sn. Prof. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ'ye

Bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan, samimiyetiyle ve enerjisiyle bizlere her zaman örnek olan, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Mustafa SAMASTI'ya

Her sorumuzu bir abi edasıyla ve sabırla tek tek dinleyen, bitmek bilmeyen enerjisiyle cevaplandırıp deneyim ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değer hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Zafer HABİP'e

Bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan, çalışkanlığı ve enerjisiyle yanımızda olan değerli uzmanlarımız Sn. Uzm. Dr. Abdurrahman SARMIŞ'a ve Sn. Uzm. Dr. Neslihan ÖNDER'e,

Asistanlığım boyunca tanımaktan çok memnun olduğum, her biri birbirinden iyi yürekli Dr. Büşra GÜNEYSU YARAR'a, Dr. Rumeysa Tuba BİÇER'e, Dr. Büşra YILDIRIM TOSUN'a, Dr. Şule ÇETİN'e ve diğer asistan arkadaşlara,

Başta Sn. Mustafa TOSUN ve Sn. Reşat KARABACAK olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm teknisyen arkadaşlara ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni destekleyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Karşılaştığımız andan beri hayatıma renk katan, tez sürecinde desteğini sürekli yanımda hissettiğim sevgili eşim Av. Feride Büşra YAVUZ AKARSU'ya ve ailesine,

Ve son olarak doğmasını heyecanla beklediğimiz kızımız Arin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Ömer Gökhan AKARSU
omarman@yandex.com

Özet

THİOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN SEPTİSEMİ VE SEPTİSEMİDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ: Sepsis ağır sepsise ve septik şoka yol açan enfeksiyona ve bu enfeksiyona karşı sistemik, zararlı bir konakçı cevabıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda thiol-disülfid dengesiyle, diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz, amiyotrofik lateral skleroz, karaciğer bozuklukları gibi bazı dejeneratif hastalıklar ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada sepsis patogenezi ile bu patogeneizde üreyen mikroorganizmalar ve thiol-disülfid dengesi arasında ilişki incelenip C-Reaktif Protein (CRP), Beyaz Kan Hücresi (WBC) ve Prokalsitonin (PCT) değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde 15.4.2019-15.12.2019 tarihleri arasında, yoğun bakım üniteleri ve servislerde septisemi şüphesiyle yatan hastalarda ve kontrol grubunda WBC, CRP ve PCT ile ek olarak Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği native thiol (SH), disülfid (SS), total thiol (TT) ve bu parametrelerden oluşan indeksleri içeren EREL paneli çalışıldı. Paneldeki indeks 1; disüfidin native thiole bölünmesi ile (SS/SH), indeks 2; disüfidin total thiole bölünmesi ile (SS/TT), indeks 3; native thiolün total thiole bölünmesi ile (SH/TT) elde edildi.

BULGULAR: Çalışmamıza üreme olan 96, üreme olmayan 90 ve kontrol grubu 97 olmak üzere toplam 283 hasta (118 Erkek, 165 Kadın (yaş ortalaması: 55,5 yıl)) dahil edildi. Kontrol grubu ile; hem kan kültüründe üreme olan ve olmayan grup, hem de kan kültüründe üreyen mikroorganizmalarla karşılaştırıldığında thiol, CRP, WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Tüm gruplarda yaş ile korelasyon görülmüştür. Gruplarda cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

SONUÇ: Sepsis patogenezi ile bu patogeneizde üreyen mikroorganizmalar ve thiol-disülfid dengesi arasında ilişki bulunmaktadır. Septisemi tanısında CRP, PCT gibi thiol değerlerinin de incelenmesi yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Yaş ile tüm gruplarda korelasyon mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Septisemi, oksidatif stres, thiol-disülfid dengesi, kan kültürü



Abstract

THE EFFECT OF THIOL-DISULFIDE HEMOSTASIS ON SEPTYCEMIA AND MICROORGANISMS PRODUCED IN SEPTYCEMIA

OBJECTIVE: Sepsis is a systemic, harmful host response to infection and this infection that leads to severe sepsis and septic shock. In recent studies, thiol-disulfide homeostasis associated with some degenerative diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, cancer, chronic renal failure, acquired immune deficiency syndrome, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, friedreich's ataxia, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, liver disorders. In this study, it was aimed to examine the relationship between the pathogenesis of sepsis and microorganisms growing in this pathogenesis and thiol - disulfide homeostasis and to compare it with C-Reactive Protein (CRP), White Blood Cell (WBC) and Procalcitonin (PCT) values.

METHOD: Native thiol (SH) developed by Erel and Neşelioğlu in addition to WBC, CRP and procalcitonin in patients with suspicion of septicemia in intensive care units and wards between 15.4.2019-15.12.2019 at Istanbul Medeniyet University Göztepe Süleyman Yalçın City Hospital, The EREL panel including disulfide (SS), total thiol (TT) and indices consisting of these parameters was studied. Index 1 in the panel; with the division of disulfide into native thiol (SS / SH), index 2; by dividing disulfide into total thiol (SS / TT), index 3; It was obtained by dividing native thiol into total thiole (SH / TT).

RESULTS: A total of 283 patients (118 Male, 165 Female (mean age: 55.49 years)), 96 with bacterial growth in blood culture, 90 no bacterial growth in blood culture and 97 control group, were included in our study. With the control group; There was a statistically significant difference in thiol, CRP, WBC values when compared with the group with and without growth in blood culture, and with microorganisms grown in blood culture. There was a correlation with age in all groups. There was no significant difference in gender in the groups.

CONCLUSIONS: There is a relationship between the pathogenesis of sepsis and the microorganisms that grow in this pathogenesis and the thiol - disulfide homeostasis. It is thought that examining thiol values such as CRP and PCT may be guiding in the diagnosis of septicemia. There is correlation with age in all groups.

Key Words: Septicemia, oxidative stress, thiol disulfide haemostasis, blood culture



İçindekiler

Tablo Listesi	x
Kısaltmalar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 SEPSİS	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Etiyoloji	5
2.1.3 Patogenez	7
2.2 THIOL-DİSÜLFİD DENGESİ	9
2.3 SEPSİS TANI VE PROGNOZUNDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER	11
2.3.1 C-Reaktif protein (CRP)	14
2.3.2 Prokalsitonin (PCT)	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	16
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	16
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	16
3.3.1 Kan Kültürü	17
3.3.2 Thiol-Disulfid Testleri	17
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	27
5.1 TARTIŞMA VE SONUÇ	27
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	33
Kaynaklar	34
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	43

Tablo Listesi

2.1:	1991 ACCP/SCCM Uzlaşma Konferans Tanımları.....	3
2.2:	Sepsis Uzlaşı Bildirileri Sonucunda Sepsis ve Septik Şok Tanımları.....	4
2.3:	Septik Şok Patogeneğinde Rol Oynayan Bakteriyel Yapılar.....	7
2.4:	Sepsiste İnflamatuvar Mediyatörler.....	8
2.5:	Septisemi Tanısında Kullanılan Belirteçler.....	12
4.1:	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete ve Üreme Durumuna Göre Dağılımı	20
4.2:	Yoğun Bakım ve Servislerde Kan kültüründe Üreme olan, Üreme Olmayan ve Kontrol Grubunun Total Thiol Değerleri	21
4.3:	Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreme Olan, Olmayan ve Kontrol Grubunda Total Değerlerin Anlamlılıkları	22
4.4:	Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreme Olan, Olmayan ve Kontrol Grubunun Yaşa Göre Korelasyonu.....	23
4.5:	Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreyen Bakteriler ve Bakterilere Ait Thiol Verileri	24
4.6:	Yoğun Bakım veya Servislerde Üreyen Bakterilere Ait Değerleri; Kontrol Grubu ve Kan Kültüründe Üreme Olmayan gruba Göre Anlamlılıkları.....	25

ACCP/SCCM.....	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
CRP	C-Reaktif Protein
DIC	Dissemine İnvasküler Koagülasyon
ESICM	The European Society of Intensive Care Medicine
MODS.....	Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
PCT.....	Prokalsitonin
SH	Native Thiol
SH/Total SH	Native Thiol / Total Thiol
SIRS	Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
SPE.....	Streptokokkal Pirojenik Ekzotoksin
SS.....	Disülfid
SS/SH	Disülfid / Native Thiol
SS/Total SH.....	Disülfid / Total Thiol
Total SH.....	Total Thiol
WBC	Beyaz Kan Hücresi

GİRİŞ ve AMAÇ

Ağır sepsise ve septik şoka neden olan enfeksiyona ve bu enfeksiyona karşı sistemik, zararlı bir konakçı cevabı olan sepsis, her yıl dünyada milyonlarca insanda görülmekte ve görülme sıklığı sürekli artmaktadır. Toplumda önemli bir sağlık sorunu olan sepsisin, erken tanı ve tedavisi riskli hastalarda sağ kalımı arttırmaktadır. Sepsiste erken ideal bir prognostik parametre olmaması; yüksek ölüm riskli hastalara erken dönemde tanı konulamamasına, bunun neticesinde hızlı bir seyirle sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır. Sepsisin en sık etkeni bakteriler olmakla birlikte, virüs, mantar ve parazitler de sepsise neden olabilmektedirler. Yeni tedavi metotları geliştirilmesine rağmen sepsisin yüksek mortaliteyle seyri devam etmektedir. Sepsis patofizyolojisi son yıllarda yapılan araştırmalarla önemli miktarda aydınlatılmış olmasına rağmen hala pek çok durum açıklanamamıştır.

Antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmaları için çok önemli olan dinamik tiol-disülfid dengesi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz, amiyotrofik lateral skleroz, karaciğer bozuklukları gibi bazı dejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, kan kültüründe üreme olan, üreme olmayan ve kontrol grubunda WBC, CRP ve PCT ile ek olarak Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği native tiol (SH), disülfid (SS), total tiol (TT) ve bu parametrelerden oluşan

indeksleri içeren EREL paneli çalışıldı. Çalışmamızda sepsis patogenezi ile bu patogeneizde üreyen mikroorganizmalar ve tiol-disülfid dengesi arasında ilişki incelenip CRP, WBC ve PCT değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

2.1 SEPSİS

2.1.1 Tanım

Sepsis, sistemik enflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS), septik şok ve Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu'na (MODS) kadarki sürecin önemli bir bileşenidir (1). Önceleri sepsis ve ilgili klinik tabloların ifade edilmesinde bakteriyemi, sepsis, sepsis sendromu ve septik şok gibi çeşitli terimler kullanılırken 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve The Society of Critical Care Medicine (SCCM) sepsisle ilgili tanımları güncellemiştir (Tablo 2.1) (2).

Tablo 2.1: 1991 ACCP/SCCM Uzlaşma Konferans Tanımları

Enfeksiyon	Mikroorganizmaların steril konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen enflamatuvar yanıtıdır.
Bakteriyemi	Canlı bakterilerin dolaşımında bulunmasıdır. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.
Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir. a. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması b. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması c. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması d. Lökosit sayısının $>12\ 000/\text{mm}^3$ veya $<4\ 000/\text{mm}^3$ olması veya periferik yaymada $\%10$ 'un üzerinde band formunun bulunması.
Sepsis	Enfeksiyona karşı organizmada oluşan sistemik enflamatuvar 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.

Sepsis-2, 2001 yılında bu ilk uluslararası uzlaşma bildirgesinin ardından American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM), The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The Surgical Society ve The American Thoracic Society tarafından yayınlanmıştır. 2005, 2008, 2012 yıllarında ise bu toplantıların tekrar edilmesi neticesinde sepsis tanı kriterleri, evrelemesi ve tedavi yaklaşımları tekrar düzenlenmiştir. Yoğun bakım ve diğer klinik hekimlerin ortak terminolojisi için yapılan güncellemelerin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaması nedeniyle en son 2016 yılında uzlaşma toplantısı yapılmış, Sepsis-3 yayınlanarak tanımlanmış, güncellenmiş, SIRS ve ağır sepsis tanımları kullanımdan kalkmıştır (3). Sepsis, 2016 yılındaki Sepsis-3 toplantısında enfeksiyona düzensiz konak cevabından kaynaklanan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise, hücrel metabolizma bozuklukları ve dolaşım anormallikleri ile seyreden sepsisin bir alt grubudur (4). Yıllar içerisinde yapılmış olan sepsis tanımlamaları ve değişiklikleri Tablo 2.2'dedir (3).

Tablo 2.2: Sepsis Uzlaşma Bildirileri Sonucunda Sepsis ve Septik Şok Tanımları

Tanımlar	SIRS:	Ağır Sepsis
	Ateş (>38 °C) veya Hipotermi (<36 °C) Taşikardi (>90 atım/dk) Takipne (>22 soluk/dk) Lökositoz (Beyaz küre>12.000 µL veya >%10 immatür form) Sistolik kan basıncı< 90 mmHg	Sepsisle birlikte aşağıdaki sistemlerden en az birinde görülen organ fonksiyon bozukluğu: Kardiyovasküler (hipotansiyon/hipoperfüzyon) Renal (oligüri) Respiratuar Hepatik Hematolojik Santral sinir sistemi (Mental değişiklik) Açıklanamayan metabolik asidoz
1991 Sepsis -1	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis / ağır sepsis + yeterli sıvı desteğine yanıtız hipotansiyon
2001 Sepsis -2	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis / ağır sepsis + yeterli sıvı desteğine yanıtız hipotansiyon
2016 Sepsis -3	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon + SOFA ≥ 2	Sepsis + sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon: Laktat > 2 mmol/L Ortalama arter basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg için vazopressör

Sepsis, ağır sepsise ve septik şoka neden olan enfeksiyona ve bu enfeksiyona karşı sistemik, zararlı bir konakçı cevabıdır. Her yıl dünyada milyonlarca insanda görülmekte ve sürekli artmakta olup hastaların ölümüne neden olan önemli bir sağlık sorundur (5). Sepsis, klinik

belirtilerin birçoğundan sorumlu olan sitokinler aracılığıyla, konağın enfeksiyona verdiği yanıtın göstergesi olan bulgu ve belirtilerin topluluğu olarak tanımlanabilir (6). Sepsiste mortaliteyi, komorbid hastalık, yaş, primer hastalıklar, immün sistem zayıflığı, travma, yanıklar, YBÜ sinde invaziv işlemler, hemodiyaliz gibi durumlar arttırabilmekte ve yapılan çeşitli çalışmalarda mortalite sıklığı farklı çıkabilmektedir (7).

SIRS ile başvuran hastaların yönetimi, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan nedenleri erken ayırt edebilmek, antibiyotik tedavisi gereksinimi olan hastaların tespitinde ve enfeksiyon içermeyen hastalarda antibiyotik kullanılmaması açısından çok önemlidir (8).

2.1.2 Etiyoloji

Sepsis %60 oranında toplum kökenli enfeksiyonlar nedeniyle görülmekle birlikte, son yıllarda hastane kökenli sepsis vakaları da artmaktadır (9). Toplum kökenli sepsisin en sık nedeni sık üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonları olmasına rağmen hastane kökenli sepsiste en sık neden alt solunum yolları ve batin içi enfeksiyonlarıdır (10).

Bakteriler sepsisin en sık etkenidir, ayrıca virüs, mantar ve parazitler de sepsise neden olabilmektedirler (11).

1960'lerden 1980'lerin ortalarına kadar sepsiste en sık etken Gram olumsuz bakterilerken, bu durum 1980 yılların ortalarında Gram olumlu sepsis sıklığı ile Gram olumsuz sepsisle yaklaşık aynı orana gelmiş ve son yıllarda Gram olumlu bakterilerin neden olduğu sepsis sıklığı artmıştır. Bu artışa sebep olarak Gram olumsuz bakterilere etkili yeni antibiyotiklerden 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonların kullanımının artmış olması, kanser hastalarında immunsupresif sağ kalım sürelerinin artması, çeşitli doku hastalıkları olan kişilerde katater uygulamalarının uzun süre devam etmesi, ameliyatlara protez kullanımının yaygınlaşması ve periton diyalizinde kronik ambulator yöntemlerin geliştirilmesi gösterilebilir (7,12). Sepsis etiyojisi ile ilgili Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalansı (European Prevalance of Infection in Intensive Care-EPIC II) 75 ülkedeki yoğun bakım ünitelerinde ağır sepsis tanısı ile takip edilen 14.000 hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda %46,8 oranında Gram olumlu bakteriler görülürken; %62,2 oranında Gram olumsuz bakteriler görülmüştür (13).

Sepsis yeni tedavi metotları geliştirilmesine rağmen yüksek mortalite ile seyretmeye devam etmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarla sepsis patofizyolojisinin önemli miktarda aydınlatılmasına karşın yine de pek çok durum açıklanamamıştır (14).

Sepsis yılda yaklaşık 26 milyon insanı etkileyip, üçte bir oranında mortalite ile sonuçlandıran, yüksek maliyete sebep olan bir küresel bir sağlık sorunudur (3,15). Toplumdaki yaş ortalamasının ve komorbiditelerin artmış olması, ilaçlardaki direnç gelişimi ve immunsupresyon; insidanda görülen artışa neden olmuştur (16).

Dünya genelinde 36 yıllık süreci inceleyen geniş kapsamlı bir çalışmada, sepsisle ilgili epidemiyolojik verilerin, düşük ve orta gelirli ülkeler için neredeyse hiç olmadığı bildirilmiştir. Popülasyon insidansı, hastanede tedavi edilen sepsis vaka sayısı 100.000'de 288 ve hastanede tedavi edilen ağır sepsis vaka sayısı 100.000'de 148 olarak bulunmuştur. Son on yıldaki araştırmalarda sepsis insidansı 100.000'de 437 ve şiddetli sepsis için ise 100.000'de 270 olarak saptanmış, sepsiste hastanede mortalitesi %17, ağır sepsisteyse %26 olarak bulunmuştur (15).

ABD'deki çalışmalarda acil servise başvuran hastaların %6,4'üne sepsis tanısı konulmuş ve bunlardan %24,2'sinin mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (17,18). Yoğun bakımda yatan hastaların ise %11-30'unun sepsis tanısı ile takip edildiği ve bu hastaların dörtte birinin hayatını kaybettiği, septik şok gelişen hastalarda ise bu oranın %50'yi bulduğu saptanmıştır (19).

Ülkemizde sepsis epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar yeterli değildir. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan retrospektif çalışmalarda sepsis indisansı %6,9 ile %32 gibi çok farklı oranlardadır (20, 21). Ülkemizde 94 merkezden 132'si yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere 1499 hastada, epidemiyolojik değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada; septik şok oranı %7, mortalite oranı ise %75,9 olarak hesaplanmıştır (10).

Yoğun bakım ünitelerinde sepsis görülme sıklığı artmış olmakla birlikte, destek tedavilerinin ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesinin ölüm oranlarında düşüşe neden olduğu; bunun da uzun bir yaşam süresi

sağladığı gösterilmiştir (16,22,23). Sepsis tanısı konulma sıklığı arttıkça; tedaviye erken başlanarak ölüm oranları azalmıştır (4).

2.1.3 Patogenez

Sepsiste oluşan patolojik olayların birçoğunun anlaşılmasında moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerin önemli katkısı olmuştur. Yeni gelişmeler sepsis patogenezinin açıklığa kavuşturulması, tanı ve tedavi aşamalarının takibi açısından çok önemlidir. Sepsis fizyopatolojisini; mikrobiyal patojenler, enflamatuvar yanıt, triadınıysa sistemik enflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz oluşturmaktadır. Dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu, vücutta humoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuç olarak sistemik enflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkmaktadır (24-26).

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri enflamasyonu başlatmaktadır (Tablo 2.3) (14).

Tablo 2.3: Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Bakteriyel Yapılar

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün Gram olumsuz bakteriler	<i>E. coli</i> sepsisi
Peptidoglikan Lipoteikoik asit	Bütün bakteriler Gram olumlu bakteriler	
Ekzotoksinler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E.coli</i> <i>Aeromonas spp.</i>	a- hemolizin Streptolizin - O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE*
Enzimler	<i>S. pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	1L-1b konvertaz Fosfolipaz C

*SPE: Streptokokkal Pirojenik Ekzotoksin

Gram olumsuz bakteri endotoksinleri bu yapıların en önemlilerindendir. Toksisitenin sorumlusu lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinin lipid A

bölümüdür. Ayrıca Gram olumlu bakterilerin hücre duvarı yapısında yer alan peptidoglikan ve teikoik asitler, kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (*S.aureus*'ün toksik şok sendromu toksinleri (TSST), *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre antijenleri, viral veya paraziter antijenler enflamasyona yol açabilmektedirler. Antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarılmakta, monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salgılanmaktadır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasına yol açmaktadırlar (Tablo 2.4) (14).

Tablo 2.4: Sepsiste İnflamatuvar Mediyatörler.

Konak hücre	Proenflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-enflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF- α , IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- γ , TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonidler		
Plazma komponentleri	koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttıran protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IFN- γ , interferon γ ; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF- β , transforming büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü

Bu sitokinler, lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlıyken; büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları nedeniyle yaygın endotel hücre hasarına sebebiyet verip hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon

moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olmakta; aktive olan nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına yol açar. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda birikmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetmezliğiyle sonuçlanır. Endotoksin kompleman sistemini de aktive eder, C3a ve C5a açığa çıkarak bazofil ve mast hücrelerini uyarıp, histamin başta olmak üzere çoğunlukta hipotansiyona neden olan birtakım mediatörlerin vazoaktif salgılanmasına yol açar. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasına neden olur. Önceleri endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO), endotel hücresi tarafından salgılanır ve sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur. Koagülasyon sistemi endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biridir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarır, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olur. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşup, organ yetmezliğini artırır. Pıhtılaşma proteinleri tüketince kanamaya sebebiyet vermekte; hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Aynı zamanda fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolize yol açmaktadır. Bu tablo, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) olarak tanımlanır ve sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerindendir (26,27).

2.2 THİOL-DİSÜLFİD DENGESİ

Serbest radikaller, bir yada daha çok eşleşmemiş elektron taşıyan moleküllerdir. Birçok radikal, kararsız durumda ve yüksek derecede reaktif olup; ya bir elektronu kabul edebilmekte ya da kendi elektronunu diğer moleküllere verebilmesi sebebiyle sırasıyla oksidan veya redüktan olarak davranmaktadırlar (28). Canlı dokularda sürekli serbest oksijen radikaller (SOR) ve antioksidanlar kontrollü olarak üretilir (29). Aşırı miktarda üretilen SOR'lar doku bütünlüğünün ve fonksiyonlarının normal bir şekilde

sürdürülebilmesi için, endojen glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPO), glutatyon reduktaz (GRx), glutatyon s transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve diğer antioksidan (A,C, E vitaminler) savunma sistemlerince nötralize edilirler (30). Fizyolojik şartlarda oksidan /antioksidan denge antioksidanların üstünlüğüyle sürdürülmekte; antioksidanların oksidanları nötralize etmede yetersiz kaldığı durumlarda oksidan/antioksidan arasındaki denge oksidanların lehine bozulmakta ve oksidatif stres adı verilen doku hasarına sebebiyet vermektedir (31 -33). Oksidatif stresin diyabetes mellitus, iskemi reperfüzyon hasarı, kanser, enflamatuar eklem hastalıkları, göz hastalıkları ve yaşlanmaya aracılık ettiği dair yapılan çalışmalarda mevcuttur (34).

Cıva'ya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubunu içeren tioller, intra ve ekstraselüler antioksidan reaksiyonları sağlayan organik bileşiklerdir (35,36). Plazma tiol havuzunu temel olarak albümin tiolleri, protein tiolleri ve küçük kısmı sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein, ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tioller oluşturmaktadır (37). Reaktif oksijen ürünleri ile ortamda bulunan tiol gruplarının oksitlenerek reversibl disülfid bağlarına dönüşmesi, radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Ardından serbest disülfid bağları, hidrojen atomuyla bağlanıp native tiol tekrar redükte olabilmesiyle tiol-disülfid homeostazı sağlanmaktadır (38).

Dinamik tiol-disülfid homeostazisi antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmaları için çok önemlidir (39). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz, amiyotrofik lateral skleroz, karaciğer bozuklukları gibi bazı dejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, dinamik tiol disülfid homeostazisinin belirlenmesiyle birçok normal veya anormal biyokimyasal durum hakkında bilgi sağlanabilir (36).

Tioller yüksek reaktiviteye sahip oldukları için, diğer biyolojik bileşenlere göre direkt olarak tespit edebilirler. Disülfidler en fazla disülfid serbest tiol

bileşimine indirgenme yöntemiyle ölçülmektedir. İlk olarak serbest tiol konsantrasyonunun tayini yapılır, sonrasında alkilleme gerçekleştirilir. Ardından disülfid bağlarının indirgenmesi ile maruz bırakılan tioller ölçülür (40). 1979 yılından bu yana tiol-disülfid çift taraflı dengesinin ancak tek tarafı ölçülebilen; 2014 yılında Erel ve Neşelioğlu tarafından her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmek için geliştirildiği bu yöntem kolay, ucuz, pratik, hızlı, güvenli, yüksek doğrusalığa ve tekrarlanabilirliğe sahiptir. Bu yöntem tam otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik olarak kullanılabilir (36).

2.3 SEPSİS TANI VE PROGNOZUNDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteçler, biyolojik süreçleri veya tedaviye yönelik bir müdahaleye verilen farmakolojik cevabı objektif olarak ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan laboratuvar parametreleri olarak tanımlanır (41). Günümüzde sepsisin geniş ve kesin olmayan tanımlamalarında dolayı, tanı, prognoz ve tedavi yöntemlerinde yol gösterecek ideal bir biyobelirteç belirlenememiştir (42,43). Sepsis tanısında kullanılan SIRS kriterleri enfeksiyöz durumlarda olduğu gibi steril enflamasyon durumlarında da yükselebilmektedir. Bu durum tanı koymada zorluk yaratabildiğinden, SIRS tanısındaki kriterlerin enfeksiyon kaynaklı olup olmadığını ortaya koyabilmek için; özellikle enfeksiyon durumunda artış gösteren ve akut faz reaktanlarından olan biyobelirteçlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (44). Bu belirteçlerin arasında daha anlamlı bulunan ve yaygın olarak kullanılanlar; Prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP)'dir (45). Sepsis tanısında kullanılan diğer belirteçler Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5: Septisemi Tanısında Kullanılan Belirteçler

Belirteç	Mekanizma	Tanı	Prognoz
Angiopoietin (46-48)	- Angiopoietinler, endotel hücre aktivasyonu antagonisti olarak salınırlar. - Vasküler geçirgenlik, enflamasyon ve mikrovasküler endotelde parçalanma ile ilişkilendirilmiştir.	- Ang-2:Yatışın ilk saatinde enfeksiyon şüphesi olan hastalarda artar. - Sepsis ve ciddi sepsis arasında ayrımında kullanılabilir.	- Kabulde, Ang-1 seviyeleri kötü sonuç ve 28 günlük mortalite ile ilişkilidir - Ang-2 seviyeleri organ disfonksiyonu ve hasarı ile birlikte olan hastalık şiddeti ile koreledir.
Endocan (49)	Akciğerde ve daha az ölçüde böbrek dokusunda saptanan, vasküler endotelden salınan bir proteoglikandır.	Sepsisli hastaların plazmasında artar.	Sepsis şiddeti ve organ-spesifik yetmezlik için prediktiftir.
Triggering receptor expressed on myeloid (50)	Myeloid hücrelerden salınan, akut enflamasyon	Plazma sTREM-1 >60 ng/mL enfeksiyonun göstergesi.	Plazma sTREM-1 düzeyi ile şiddet skoru pozitif koreledir.
Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 ((TREM-1/sTREM-1 (soluble)) (51-53)	Myeloid hücrelerden salınan, akut enflamasyon sırasında nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositler tarafından salınan ve immünoglobulin ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür	- Plazma sTREM-1 >60 ng/mL enfeksiyonun göstergesi. - Septik hastalarda sTREM-1, non-enfeksiyöz hastalardan anlamlı derecede daha yüksek	- Plazma sTREM-1 düzeyi ile şiddet skoru pozitif koreledir. - Yaşayanlara kıyasla, ölen tüm sepsis hastalarında plazma sTREM-1 düzeyleri yüksektir. - Başvuru sırasındaki plazma sTREM-1 düzeyi, ciddi sepsiste başlangıç resüsitasyonuna rağmen kötü prognoz ile ilişkilidir
Dolaşımdaki Serbest DNA (c-DNA) (54-55)	Tümör orjinli bir markerdir.	YBÜ de, inme, miyokard enfarktüsü ve travma hastalarında yükseldiği gösterilmiştir.	- Erken risk sınıflaması, morbidite ve mortalitenin tahmini için kullanışlıdır. - İlk 96 saatte ölçülen maksimum plazma DNA konsantrasyonu, organ disfonksiyonunun derecesi ve hastalık şiddetiyle ilişkilidir.

Tablo 2.5 (devam): Septisemi Tanısında Kullanılan Belirteçler

Belirteç	Mekanizma	Tanı	Prognoz
Sitokin / Kemokin Sinyali (56-57)	Sepsis iki aşamaya ayrılabilir: - Hiperenflamatuar faz (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) - İmmünsüpresyon fazı (IL-10, CARs, Lymphocyte loss)	Septik olmayan hastalara kıyasla sitokin düzeyleri yüksektir.	- IL-6 ve IL-8, septik hastaların şiddeti ve sonuçları ile yakından ilişkilidir - TNF-α düzeyleri, ölenlerde daha yüksektir. - IL-10 düzeyi, kötü sonuç ve mortalite ile koreledir.
Uzamış Lenfopeni (58)	- Lenfosit kaybı, patojenlerle mücadele ve ortadan kaldırma kapasitesi azalır ve kritik hastalardaki immünsüpresyonun temel özelliğidir. - Etkili eliminasyon olmaz ve sekonder enfeksiyon gelişir.	Düşük lenfosit sayıları postoperatif sepsiste prediktiftir.	4. günde devam eden lenfopeni erken ve geç mortaliteyi öngörür.
Tregs (59-60)	- Düzenleyici T hücreleri (Tregs), otoimmüniteyi önlemede rol oynayan lenfosit alt popülasyonudur. - CD4+CD25+, CD39+	SIRS hastaları ile karşılaştırıldığı nda septik hastalarda CD39 + dolaşımdaki seviyeleri anlamlı olarak yüksek	- CD4+ CD25 + Treg hücre sayısı dolaşımda artmakta ve kötü sonlanım ile ilişkili - CD39+ ekspresyonu ile SOFA skoru arasında kötü prognoz ile ilişkili olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterir.
Genişletilmiş Genom Ekspresyon Analizi (61)	Bir hücrenin veya dokunun tüm transkriptomunun araştırılması ve önceden mevcut değişikliklerin değerlendirilmesi avantajını sunup mevcut yöntemler, ciddi yaralanmalar ve farklı klinik yollar ile ilişkili olan gen ekspresyon paternlerini tanımlar, lökosit gen ekspresyonundaki global değişiklikleri değerlendirir.	Steril enflamasyonlu hastalardan sepsisi ayırmak için sepsis gen ekspresyon veri analizi ile tanı konar.	Uzun dönem sonuçları ve olumsuz klinik sonuçları tahmin edebilen, risk altında olan hastaları belirleyebilen yeni hızlı multipleks gen dizisi geliştirilmesi prognozu gösterebilir.

2.3.1 C-Reaktif protein (CRP)

C-Reaktif protein (CRP), merkezi bir por etrafında simetrik olarak birbirine nonkovalan olarak bağlanan, 23 kilo dalton büyüklüğünde, beş tane subunitden oluşmuş, non-glikozile yapıdaki bir proteindir. İlk keşfedilmiş akut faz reaktanı olan CRP, 1930 yılında bulunmuştur. İsmindeki c harfi; pnömokok kapsülündeki c protein ile reaksiyona giren insanların kanında üretilmiş olmasından kaynaklanmaktadır (62,63). Yapılan çalışmalarda CRP, sadece pnömokok enfeksiyonlarında değil aynı zamanda enflamatuvar durumlarda da artış göstermesi nedeniyle akut faz reaktanı olarak kabul edilmiştir (64).

CRP, enflamatuvar sitokinlerin yanıtına karşılık olarak hepatositlerden, düz kas hücrelerinden, makrofajlardan ve lenfositlerden sentezlenir (65). Nonspesifik akut faz proteini olan CRP'nin karaciğer tarafından sentezlendiği, enfeksiyon, travma, romatizmal hastalıklar gibi birçok enflamatuvar süreç sonrası artış gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66).

Hem enflamatuvar hem de antienflamatuvar etki gösteren CRP'nin enflamatuvar etkileri; makrofajlardan enflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını arttırması ve kompleman sistemini aktive etmesi; antienflamatuvar etkisiyse nötrofillerin damar duvarına adezyonunu ile enflamasyon bölgesine geçişinin azaltarak hücrelerin apoptozunda etki göstermesidir (67,68).

Plazma seviyelerinin enfeksiyonun ciddiyeti ile korele olan CRP'nin, bakteriyel enfeksiyonları enfeksiyöz olmayan enflamasyon nedenlerinden ayırt edememesi nedeniyle tanısal değeri kısıtlanmıştır (65). Septik hastalarda CRP değerlerindeki hızlı düşüşün, antimikrobiyal tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermesi, tedavi takibinde CRP'yi önemli hale getirmektedir (74). Yaş ile birlikte düzeyi biraz artabilen CRP'nin, sağlıklı kişilerdeki ortalaması 1 mg/L yaşlılarda ise 2,0 mg/L düzeyindedir (68). Enflamasyonda ise CRP > 500 mg/L'ye çıkabilmekte, üstelik enflamasyona cevap olarak 10.000 kattan fazla artabilmektedir (67).

CRP'nin plazma yarılanma ömrü 19 saattir ve düzeyi enflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonra artmaya başlayıp ve 24-48 saat sonra pik

değerine ulaşmaktadır (67). CRP düzeyi enflamasyon ve doku hasarı süresince yüksek kalmakta, enflamasyonun sonlanmasından sonra 3-7 gün içerisinde normal seviyesine gerilemektedir (67-71).

CRP ölçümü, sepsitemide erken tanıda, mortalite öngörüsünde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (65,72).

2.3.2 Prokalsitonin (PCT)

116 aminoasitten oluşan bir polipeptit olan Prokalsitonin (PCT)'nin, moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa'dur (73). 1989 yılında, tiroit bezinde üretilmiş ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerde prokalsitonininin tümü proteoliz ile parçalanarak kalsitonin salınması sebebiyle dolaşımda PCT bulunmamaktadır. Endotoksin ve sitokinler bu proteolitik basamağı inhibe etmesiyle PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma geçmektedir (74). Sağlıklı erişkinlerde 0,1 ng/ml'nin altında olan PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (73,74). PCT seviyeleri sepsis tablosunun ağırlığıyla korelasyon göstererek yükselip septik şokta en yüksek seviyeye gelmekte; sepsis ve septik şoktaki düzeyleri arasında önemli farklılıklar tespit edilmektedir (75). Ayrıca yaşamayan hastalarda, sağ kalanlara oranla daha yüksek düzeylerde olmakta ve sağ kalanlarda çok daha kısa sürede normal düzeylere dönmektedir. Bu bulgu PCT'nin sepsis ve ciddi enfeksiyonların prognozlarının belirlenmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir (76).

PCT üretimini en çok indükleyen etken endotoksin salınımı ve sonrasında TNF- α 'dır. Sağlıklı erişkinlerde normal değeri <0.1 ng/ml iken enfeksiyon sırasında >0.5 ng/ml, sepsiste >2 ng/ml, septik şokta ise >10 ng/ml gibi değerlere çıkmaktadır. Ciddi bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlarda ise 1000 ng/ml'nin üzerinde ölçülebilmektedir (74).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi yoğun bakım üniteleri ve servislerde 15.5.2019-15.12.2019 tarihleri arasında yatan 186 hasta ve 97 sağlıklı kontrol grubu prospektif olarak incelendi. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (tarih: 15 Mayıs 2019, karar no: 0160) onayı alındı.(Ek -1)

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

15.4.2019-15.12.2019 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri ve servislerde yatan, çalışma grubunda yer almaya rıza gösteren, 18 yaş üzeri hastaların örnekleri çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak da polikliniklerden gelen ve herhangi bir enfeksiyonu olmayan hastaların örnekleri kullanıldı.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Yatarak tedavi edilmeyen, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi yoğun bakım üniteleri ve servislerde 15.4.2019-15.12.2019 tarihleri arasında yatan 186 hasta ve 97 sağlıklı kontrol grubu prospektif olarak incelendi. Kontrol grubu aile hekimliğine ve acil servis yeşil alana başvuran sağlıklı popülasyondan seçilerek hasta grubuyla aynı

tetkikler çalışıldı. Kontrol grubu yaşları, hasta grubuyla benzer olarak seçildi.

3.3.1 Kan Kültürü

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların kan kültürü şişeleri BacT/Alert 3D (BioMerieux, Inc., Fransa) cihazına yüklendi, sinyal veren örneklerin Gram boyaması yapıp eş zamanlı olarak plak besiyerlerine de ekildikten sonra 37 °C'de bir gece inkübe edildi. Koloniler yeterli büyüklüğe gelmemişse 24 saat daha inkübasyona devam edildi. İnkübasyonun tamamlanmasının ardından üreyen bakterilerin tanımlaması için MALDI TOF kütle spektrometrisi (MS) /VITEK® MS (BioMerieux, Inc, Fransa) otomatize sistemleri kullanıldı.

3.3.2 Thiol-Disulfid Testleri

WBC, CRP ve PCT ile ek olarak Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği native thiol (SH), disulfid (SS), total thiol (TT) ve bu parametrelerden oluşan indeksleri içeren EREL paneli çalışıldı (36). Hastaların WBC, CRP, PCT, mortalite ve yaşları ile verileri hastane bilgi ve otomasyon sistemindeki dosyalarından taranarak elde edilmiştir. EREL panelinde, hali hazırda alınan biyokimya tüpünden alınan kan numunesi kullanıldı. Alınan kanlar +4 °C de, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Sonrasında thiol-disülfid parametreleri analiz edildi.

indeks 1: disülfidin, native thiole bölünmesi ile (SS/SH)

indeks 2: disülfidin, total thiole bölünmesi ile (SS/TT)

indeks 3; native thiolün, total thiole bölünmesi ile (SH/TT) elde edildi.

Thiol ölçümleri Autocobas 501 otoanalizeri (Roche-Hitachi, Mannheim, Almanya) ile yapıldı. PCT Vidas 3 analizler (BioMerieux, Inc, France), CRP Architect c8000 (Abbott, IL 60064 ABD) WBC ise BC-6800 (Mindray, Shenzhen, Çin) ile çalışıldı. EREL paneli giderleri Prof. Dr. Özcan EREL tarafından karşılandı.

Bu yeni yöntemin çalışma prensibine göre;

- Numunedeki işlevsel thiol grupları (-SH), NaBH₄ (sodyum borohidrat) ile dinamik disülfid bağlarına indirgendi,
- Kullanılmayan NaBH₄ kalıntıları formaldehitte tamamen çıkarıldı,
- Numunenin toplam thiol içeriği modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçüldü,
- Serbest thiol içeriği, toplam thiol içeriğinden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfid bağı miktarını verdi.

Plazma dinamik thiol-disülfid homeostazını belirlemek için, kolay, ucuz, pratik, otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik bir testtir. 2014 yılı öncesine kadar plazma dinamik thiol-disülfid homeostazını değerlendiren herhangi bir yöntem bulunmamaktaydı. Bu yöntemle native thiol (SH), total thiol (total SH) ve disülfid (SS) değerleri ölçülerek belirlenmiş; disülfid / Native thiol, (SS/SH %), disülfid/ Total thiol (SS/total SH %), Native thiol /Total thiol (SH/total SH %) parametreleri ise hesaplanarak bulundu (36).

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Programı (versiyon 23.0) kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerde parametrik testler; normal dağılım göstermeyen verilerde nonparametrik testler uygulandı. Sürekli değişkenlerin dağılım normalliği veri sayısına göre, istatistik yöntem olarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini araştırmak için Kolomogorov-Smirnov testi uygulandı. İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi, devamlı sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için ise normal dağılım gösterdiğinde student t testi, normal dağılım göstermediğinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlere üç ya da daha fazla grup için karşılaştırma yapmak için Kruskal Wallis Testi yapıldı. Üçlü sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım

gösteren sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca (dağılım) kullanıldı. Bağımsız bir değişkenin değişmesi durumunda, bağımlı bir değişkenin ne yönde değişim göstereceğini belirleyebilmek için korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi yoğun bakım üniteleri ve servislerde 15.4.2019-15.12.2019 tarihleri arasında yatan 186 hasta ve 97 kontrol grubu prospektif incelenmiştir.

Çalışmaya yoğun bakım veya servislerde kan kültürlerinde üreme olan 96 (43 E, 53 K), yoğun bakım veya servislerde kan kültürlerinde üreme olmayan 90 (42 E, 48 K) ve kontrol grubu 97 (33 E, 64 K) olmak üzere toplam 283 hasta dahil edilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan kişilerin tamamı dikkate alındığında %41,7'sinin erkek, %58,3 kadınlardan oluşmuştur (Tablo 4.1). Yaş ortalaması 55,5 yıl (Min: 19, Maks: 93) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyete ve Üreme Durumuna Göre Dağılımı

Gruplar	Hasta Sayısı			Yüzde
	Erkek	Kadın	Toplam	
Kontrol	33	64	97	34,3
Üreme olan	43	53	96	33,9
Üreme olmayan	42	48	90	31,8
Total	118 (%41,7)	165 (%58,3)	283	100

Yoğun bakım veya servislerde kan kültürlerinde üreme olan, olmayan ve kontrol grubunda çalışılan parametrelerle ilgili veriler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Yoğun Bakım ve Servislerde Kan kültüründe Üreme olan, Üreme Olmayan ve Kontrol Grubunun Total Thiol Değerleri

Belirteç	Grup	N	Mean	Medyan
Native Thiol (-SH)	Kontrol	97	292,3 ± 68,6	291,7 (135,8-443,6)
	Üreme olmayan	90	177,6 ± 65,7	181,3 (51,6-340,5)
	Üreme olan	96	186,8 ± 79,1	173,8 (35,5-446,6)
Total Thiol	Kontrol	97	340,3 ± 72,8	342,7 (170,1-513,7)
	Üreme olmayan	90	213,5 ± 71,4	211,3 (77,6-390,7)
	Üreme olan	96	221,9 ± 86,8	215,8 (60,5-515,0)
Disülfid	Kontrol	97	24,0 ± 3,9	23,6 (16,5-35,0)
	Üreme olmayan	90	18,0 ± 4,4	17,5 (6,2-29,6)
	Üreme olan	96	17,5 ± 5,2	16,6 (8,3-34,2)
%SS/ Native Thiol	Kontrol	97	8,6 ± 1,9	8,3 (4,8-14,2)
	Üreme olmayan	90	11,4 ± 4,7	10,4 (3,3-29,9)
	Üreme olan	96	10,7 ± 4,7	9,5 (3,8-35,1)
%SS/ Total Thiol	Kontrol	97	7,2 ± 1,4	7,2 (4,4-11,1)
	Üreme olmayan	90	9,0 ± 2,8	8,593 (3,1-18,7)
	Üreme olan	96	8,6 ± 2,8	8,0 (3,5-20,7)
%SH/ Total Thiol	Kontrol	97	85,5 ± 2,7	85,7 (77,9-91,3)
	Üreme olmayan	90	81,9 ± 5,6	82,8 (62,6-93,8)
	Üreme olan	96	82,9 ± 5,7	84,0 (58,8-93,0)
CRP	Kontrol	97	-	-
	Üreme olmayan	89	10,3 ± 9,1	8,8 (0-34,6)
	Üreme olan	94	12,4 ± 10,7	11,1 (0,3-75,5)
WBC	Kontrol	97	9,3 ± 1,0	8,3 (3,6-101)
	Üreme olmayan	90	13,1 ± 7,7	11,7 (0,12-81)
	Üreme olan	96	12,8 ± 10,8	10,8 (0-37,8)
PCT	Üreme olmayan	54	2,4 ± 8,2	0,2 (0-54,1)
	Üreme olan	56	8,6 ± 21,4	1,77 (0-117,6)

*PCT kontrol grubunda çalışılmamıştır.

Kontrol grubu, üreme olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında; native thiol(-SH), total thiol, disülfid, %SS/SH, %SS/Total thiol, %SH/Total thiol, CRP ve WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (0,000***, (p<0,05). Üreme olan ve olmayan grup ile kontrol grubu arasında, native thiol (-SH), total thiol, disülfid (SS), %SH/Total thiol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma görülmüş; %SS/SH, %SS/Total thiol, CRP ve WBC değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştır. Üreme olan grupta, üreme olmayana göre native thiol (-

SH), total thiol, %SH/Total thiol, CRP ve WBC değerleri artmış, disülfid (SS), %SS/SH ve %SS/Total thiol değerleri ise azalmış olmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Kan kültüründe üreme saptanan hastaların artan PCT değerleri ile üreme saptanmayan hastaların PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($0,001^{***}$, $p<0,05$). PCT kontrol grubunda çalışılmadığından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı hesaplanamamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreme Olan, Olmayan ve Kontrol Grubunda Total Değerlerin Anlamlılıkları

Grup	Kontrol- Üreme Olan	Kontrol- Üreme Olmayan	Üreme Olan- Üreme Olmayan
Native Thiol (-SH)	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,583
Total Thiol	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,682
Disülfid	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,736
%SS/SH	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,392
%SS/Total Thiol	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,392
%SH/Total Thiol	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,393
CRP	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,798
WBC	0,000 ^{***}	0,000 ^{***}	0,94
PCT*	-	-	0,001 ^{***}

*PCT kontrol grubunda çalışılmamıştır. *** $p<0,05$

Yaşa göre yoğun bakım veya servislerde kan kültüründe üreme olan, olmayan ve kontrol grubunun korelasyonu Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde üreme olan, olmayan ve kontrol grubunun; native thiol, total thiol, disülfid, SH/Total thiol değerlerinin yaşla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, %SS/SH ve %SS/Total thiol değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür.

Tablo 4.4: Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreme Olan, Olmayan ve Kontrol Grubunun Yaşa Göre Korelasyonu

Grup		Native Thiol (SH)	Total Thiol	Disülfid	%SS/SH	%SS/Total Thiol	%SH/Total Thiol
Toplam	P	0,000***	0,000***	0,000***	0,000***	0,000***	0,000***
	N	283	283	283	283	283	283
Kontrol	P	0,000***	0,000***	0,000***	0,003***	0,003***	0,003***
	N	97	97	97	97	97	97
Üreme Olmayan	P	0,000***	0,000***	0,009***	0,024***	0,016***	0,016***
	N	90	90	90	90	90	90
Üreme Olan	P	0,000***	0,000***	0,000***	0,058	0,050***	0,050***
	N	96	96	96	96	96	96

*** p<0,05

Yoğun bakım veya servislerde üreyen bakteriler ve bakterilere ait; native thiol, total thiol, disülfid, %SH/Total thiol, %SS/SH ve %SS/Total thiol tablo 4.5’de gösterilmiştir. Kan kültüründe üreyen bakteriler; *A. baumannii* complex 6, *Escherichia coli* 11, *Klebsiella pneumoniae* 10, *Pseudomonas aeruginosa* 6, *Staphylococcus aureus* 6, *Staphylococcus epidermidis* 15, *Staphylococcus hominis* 27 şeklindedir. Bunun dışında kan kültüründe; *Brucella spp* 1, *Candida kefyr* 1, *Candida parapsilosis* 2, *Enterococcus faecalis* 2, *Enterococcus faecium* 1, *Enterobacter aerogenes* 1, *Rhizobium radiobacter* 1, *Streptococcus constellatus* 1, *Streptococcus pneumoniae* 1, *Streptococcus mitis /oralis* 1 mikroorganizmaları da üremiştir. Bu mikroorganizmalar total çalışmaya dahil edilmesine rağmen istatistiksel olarak sayıları yeterli olmadığından ayrı olarak çalışılamamıştır. Bu bakterilerin kontrol grubu ve üreme olmayan gruba göre anlamlılıklar Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Yoğun Bakım veya Servislerde Kan Kültüründe Üreyen Bakteriler ve Bakterilere Ait Thiol Değerleri

	Bakteri Adı	N	Mean	Median
NATIVE THIOL	<i>A. baumannii</i>	6	181, ± 103,9	151,4 (86,8-370,6)
	<i>E. coli</i>	11	204,6 ± 97,2	171,4 (101,5-358,9)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	148,7 ± 25,2	167,8 (35,5-261,0)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	184,9 ± 16,6	179,9 (163,2-210,8)
	<i>S. aureus</i>	6	174,0 ± 61,8	183,3 (80,9-260,4)
	<i>S. epidermidis</i>	15	177,7 ± 74,2	158,9 (55,2-343,8)
	<i>S. hominis</i>	27	214,4 ± 74,6	206,9 (67,8-446,6)
TOTAL THIOL	<i>A. baumannii</i>	6	213,9 ± 114,2	179,9 (113,5-419,7)
	<i>E. coli</i>	11	238,3 ± 106,9	196,7 (127,3-417,6)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	180,9 ± 86,6	224,0 (60,5-298,6)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	221,3 ± 16,0	224,2 (194,2-240,3)
	<i>S. aureus</i>	6	206,5 ± 67,3	213,0 (110,2-305,8)
	<i>S. epidermidis</i>	15	214,5 ± 4,3	198,8 (83,5-396,5)
	<i>S. hominis</i>	27	253,4 ± 5,0	231,2 (92,4-515,0)
DİSÜLFİD	<i>A. baumannii</i>	6	16,5 ± 5,7	15,0 (9,6-24,6)
	<i>E. coli</i>	11	16,9 ± 6,6	15,0 (9,8-29,3)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	16,1 ± 4,5	16,1 (9,7-22,9)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	18,2 ± 2,9	18,4 (14,7-21,3)
	<i>S. aureus</i>	6	16,3 ± 3,8	15,5 (11,7-22,7)
	<i>S. epidermidis</i>	15	18,4 ± 4,9	16,3 (12,2-27,6)
	<i>S. hominis</i>	27	19,5 ± 5,0	17,7 (9,2-34,2)
%SS/SH	<i>A. baumannii</i>	6	10,1 ± 3,0	9,9 (6,6-14,7)
	<i>E. coli</i>	11	9,2 ± 3,5	8,8 (3,9-14,7)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	14,4 ± 9,1	10,4 (6,7-35,1)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	9,9 ± 1,9	10,0 (7,0-12,5)
	<i>S. aureus</i>	6	10,3 ± 4,0	9,1 (6,8-18,1)
	<i>S. epidermidis</i>	15	11,5 ± 4,3	10,0 (7,7-25,6)
	<i>S. hominis</i>	27	10,4 ± 4,1	9,5 (3,8-21,1)
%SS/ TOTALTHIOL	<i>A. baumannii</i>	6	8,3 ± 2,0	8,3 (5,9-11,)
	<i>E. coli</i>	11	7,7 ± 2,4	7,5 (3,6-11,4)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	10,6 ± 4,8	8,6 (5,9-20,6)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	8,2 ± 1,3	8,3 (6,1-10,0)
	<i>S. aureus</i>	6	8,4 ± 2,6	7,7(5,9-13,3)
	<i>S. epidermidis</i>	15	9,2 ± 2,5	8,3 (6,7-16,9)
	<i>S. hominis</i>	27	8,4 ± 2,7	8,0 (3,5-14,8)
%SH/ TOTALTHIOL	<i>A. baumannii</i>	6	83,4 ± 4,0	83,5 (76,5-88,3)
	<i>E. coli</i>	11	84,7 ± 4,9	85,0 (77,3-92,8)
	<i>K. pneumoniae</i>	10	78,8 ± 9,621	82,8 (58,-88,2)
	<i>P. aeruginosa</i>	6	83,5 ± 2,7	83,323 (80,1-87,8)
	<i>S. aureus</i>	6	83,2 ± 5,2	84,7 (73,5-88,2)
	<i>S. epidermidis</i>	15	81,7 ± 5,0	83,4 (66,2-86,7)
	<i>S. hominis</i>	27	84,1 ± 15,2	11,00 (0,1-81,0)

Tablo 4.6: Yoğun Bakım veya Servislerde Üreyen Bakterilere Ait Değerleri; Kontrol Grubu ve Kan Kültüründe Üreme Olmayan gruba Göre Anlamlılıkları

Bakteri	Grup	Native Thiol (SH)	Total Thiol	Disülfid	%SS/SH	%SS/Total Thiol	%SH/Total Thiol	CRP	PCT**
A. baumannii	K-P	0,008***	0,006***	0,004***	0,550	0,550	0,550	0,000***	-
	N-P	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,019**
E. coli	K-P	0,000***	0,000***	0,000***	1,000	1,000	1,000	0,000***	-
	N-P	0,401	0,513	0,435	0,289	0,289	0,289	0,449	0,002**
K. pneumoniae	K-P	0,000***	0,000***	0,000***	0,019***	0,019***	0,019***	0,000***	-
	N-P	0,205	0,183	0,194	1,000	1,000	1,000	1,000	0,001**
P. aeruginosa	K-P	0,000***	0,000***	0,002***	0,330	0,330	0,330	0,001***	-
	N-P	0,978	0,982	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	0,065
S. aureus	K-P	0,000***	0,000***	0,000***	0,792	0,792	0,792	0,001***	-
	N-P	0,887	0,812	0,351	1,000	1,000	1,000	1,000	0,029**
S. epidermidis	K-P	0,000***	0,000***	0,000***	0,002***	0,002***	0,002***	0,000***	-
	N-P	0,946	0,962	0,966	1,000	1,000	1,000	1,000	0,740
S. hominis	K-P	0,000***	0,000***	0,000***	0,098	0,098	0,098	0,000***	-
	N-P	0,062	0,061	0,268	0,617	0,617	0,617	1,000	0,514

***p<0,05

Tablo 4.6 incelendiğinde bakterilerle, üreme olmayan grup karşılaştırıldığında; native thiol, total thiol, disülfid, %SH/Total thiol, %SS/SH, %SS/Total thiol, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. PCT değerleri üreme olmayan grup ile karşılaştırıldığında ise; *A. baumannii complex*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* için istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmasına rağmen (p<0,05), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* de istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p>0,05).

Bakterilerin tümünde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; native thiol, total thiol, disülfid değerleri tüm bakterilerde için istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış, CRP değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*'de; %SH/ Total thiol değerleri de anlamlı olarak azalırken, %SS/SH, %SS/Total thiol, değerleri için ise anlamlı olarak artmıştır (p<0,05). *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis* için SH/Total thiol, %SS/SH, %SS/Total

thiol değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3 incelendiğinde; üreme olmayan grup ile kontrol grubu arasında; native thiol, total thiol, disülfid, SH/Total thiol, %SS/SH, %SS/Total thiol, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,05$). PCT ise kontrol grubunda çalışılmadığından hesaplanmamıştır.

Kontrol grubuyla, kan kültüründe üreme olan ve olmayan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA VE SONUÇ

Sepsis toplumda önemli bir sağlık sorunudur, erken teşhis ve tedavi risk altındaki hastalarda sağ kalımı artırır. Sepsiste erken ideal bir prognostik parametre olmaması; yüksek ölüm riskli hastalara erken dönemde tanı konulamaması, bunun neticesinde hızlı progresyonla sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır. 2010 yılında sepsisli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 3000'in üzerinde makale taranmış, 170'in üzerinde parametre değerlendirilmiştir. Sepsisemi tanısında fayda sağlayabilecek 34 parametreden 5 tanesinin duyarlılık ve özgüllüğü %90 ve üzerinde olup hem CRP hemde PCT'den daha potansiyelli olmalarına rağmen maliyet yüksekliği kullanım zorlukları sebebiyle rutin kullanıma girememişlerdir. Fakat bu molekülleri ile farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinden dolayı tartışmaları da beraberinde getirmesi, az sayıda parametrenin bu amaçla kullanılmasına sebep olmuştur. Septisemide hastalık seyrini takip etmek için en sık WBC, CRP ve PCT parametreleri kullanılmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda sepsisli hastalarda CRP ve WBC düzeyinin yükseldiği, ancak hastalığın ciddiyeti ve mortalite üzerine prognostik değeri olmadığı sonucuna varılmıştır (77-80).

Son yıllarda anormal tiol-disülfid homeostazının diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi, multipl skleroz, amiyotrofik lateral skleroz, karaciğer bozuklukları gibi birçok hastalığın patogenezinde yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (36). Buna bağlı olarak, dinamik tiol-disülfid homeostazisinin

belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal işlemler hakkında bilgi sağlayabilmektedir (36). Çalışmamızda thiol-disülfid homeostazisinin septisemi patogenizinde etkisi olup olmadığını göstermeye çalıştık.

JH Tang ve DP Gao 2000-2016 yılları arasında yayınlanmış randomize kontrollü yada kontrollü çalışmalardan 50'den fazla olgusu olan ve PCT-CRP değerlerini inceleyen pulmoner enfeksiyon çalışmalarından duplikasyon, eksik veri ve yetersiz karşılaştırma gibi eksiklikleri olmayan 8 çalışmayı incelemiş; PCT ve CRP'yi farklı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaştırmışlardır. Hem PCT hem de CRP düzeyleri Gram olumsuz bakteri enfeksiyonlarında; Gram olumlu bakteri enfeksiyonlarına göre daha yüksek çıkmıştır (81). Dandone ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum PCT belirtecinin sistemik enflamasyon ve sepsisle ilişkili diğer klinik ve laboratuvar bulgulardan bağımsız olarak kültürlerde üremeyi tahmin etme gücü olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu sonuçlar Dandona ve ark.'nın PCT'nin bakteriyel bir mekanizma ile tetiklendiğini gösterdiği bir diğer çalışması ile de uyumlu çıkmıştır (82). Çalışmamızda CRP ve WBC istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir. PCT ise kontrol grubunda çalışılmadığından kontrol grubu ile üreme olan ve olmayan grup arasındaki anlamlılık hesaplanamamıştır. Ancak üreme olan grupta üreme olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür.

Çalışmamızda yoğun bakım veya servislerde yatan kan kültüründe üreme olan 96, üreme olmayan 90 ve kontrol grubu 97 olmak üzere toplam 283 hasta ve kontrol grubu prospektif olarak incelenmiştir. WBC, CRP ve prokalsitonine ile ek olarak Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği native thiol (SH), disülfid (SS), total thiol (TT), ve bu parametrelerden oluşan indeksleri içeren EREL paneli çalışılmıştır.

Kozanhan ve ark. (83), erişkin yoğun bakım servislerinde yatan sepsis tanıılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada, Yıldız T.'nin (84), erişkinlerde yoğun bakımda yatan sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda yapmış olduğu çalışmada ve Alaçam M.'nin (85) septisemi şüphesiyle acil servise gelen hastalarda yapmış olduğu çalışmada; native thiol, total thiol ve disülfid değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde sepsis şüpheli kan

kültüründe üreme olan ve üreme olmayan hastalarda kontrol grubuna göre native thiol, total thiol ve disülfid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Disülfid/ Native thiol (SS/SH) değerlerinin sepsis ve septik şok tanısındaki durumu incelendiğinde; Yıldız T.'nin (84), erişkinlerde yoğun bakımda yatan sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda yapmış olduğu çalışmada istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır. Kozanhan ve ark. (83), erişkin yoğun bakım servislerinde yatan sepsis tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olmuştur. Alaçam M.'nin (85) sepsisemi şüphesiyle acil servise gelen hastalarda yapmış olduğu çalışmada ve çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır.

Disülfid/Total thiol (SS/TT) değerlerinin sepsis ve septik şok tanısında durumu incelendiğinde; hem Yıldız T.'nin (84), erişkinlerde yoğun bakımda yatan sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda yapmış olduğu çalışmada hem de Alaçam M.'nin (85) sepsisemi şüphesiyle acil servise gelen hastalarda yapmış olduğu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Kozanhan ve ark. (83), erişkin yoğun bakım servislerinde yatan sepsis tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma görülmüştür. Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak disülfid/Native thiol (SS/SH) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Native thiol/Total thiol (SH/TT) değerlerinin sepsis ve septik şok tanısında durumu incelendiğinde; Yıldız T.'nin (84), erişkinlerde yoğun bakımda yatan sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda yapmış olduğu çalışmada ve Alaçam M.'nin (85) sepsisemi şüphesiyle acil servise gelen hastalarda yapmış olduğu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını saptamıştır. Çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu bir şekilde istatistiksel olarak azalma saptanmıştır. Kozanhan ve ark. (83), erişkin yoğun bakım servislerinde yatan sepsis tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptanmıştır.

Yaşlanma sürecinin en önemli geri dönüşümsüz mekanizmalarından biri, metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin DNA,

RNA, lipitler ve proteinlerde yol açtığı hasar ürünlerinin birikmesidir. Yaşlanmayla redoks dengesi zaman içinde bozulur ve metabolizmada daha çok serbest radikal oluşur (86-88). Yıldız T.'nin (84), sepsis ve septik şok tanısı alan hastalardaki çalışmasında yaş ve thiol-disüfid dengesi arasında korelasyon saptamamıştır. Kozanhan ve ark. (83), erişkin yoğun bakım servislerinde yatan sepsis tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada yaş ile istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır. Çalışmamızda Kozanhan ve ark. ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışmamızda kan kültüründe üreme olan, olmayan ve kontrol grubunda native thiol, total thiol disüfid ve %SH/Total thiol değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı, %SS/SH ve %SS/Total thiol değerlerinin anlamlı olarak arttığı görülmektedir.

Kozanhan ve ark. (83), sepsis tanısı alan hastalarda yapmış oldukları çalışmada cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zamanda Yıldız T.'nin (84), yapmış olduğu çalışmada da cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda da bu çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sepsitisemin yaygınlığı ve septisemideki mortalitenin artışı yüzünden ideal parametre arayışı devam etmektedir. Çalışmamız şu ana kadar yoğun bakım ve servisle yatan hastalarda thiol parametrelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan thiol değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ikisinde de benzer biçimde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan arasında, hem thiol değerleri hem WBC hem de CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının ancak %35'nde kültür pozitifliği olduğu bilinmektedir. Üreme olmayan grup içerisinde sepsisli hastalar olmasına rağmen kan kültüründe üreme olmayanlar da bulunabilmektedir. Bu durum kan kültüründe üreme olan ve olmayan grup arasında hem CRP hem WBC hem de thiol değerleri arasında anlamlı fark olmamasını açıklayabilmektedir. Kontrol grubuyla üreme olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında genel itibarıyla WBC, CRP ile thiol değerlerinin birbiriyle korele sonuçlar vermiş olması sepsis patogezinde thiol değerlerinin de alternatif bir parametre olabilmesi adına bizi umutlandırmıştır. Ancak PCT

değerleri incelendiğinde kan kültüründe üreme olan grupta ve olmayan göre anlamlı bir artışın olması PCT'nin sepsisemi de daha spesifik olabileceğini düşündürmekle beraber ve çalışmamız dışında bu konuyla ilgili henüz başka bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yatan hastalarda bakteriyemi ve sepsis gibi kan dolaşım enfeksiyonları, morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir; bu enfeksiyonların hızla tespit edilip uygun antibiyotik tedavisi uygulandığında insidansları azalabilmektedir (89-91). İlk 24-48 saat içinde antimikrobiyal tedavi sağlandığı takdirde, enfeksiyona bağlı ölümlerin %20-30 azalmasıyla birlikte yan etki riskinde ve antimikrobiyal dirençte de azalma olmakta; erken ve doğru tedavi ile hastalar daha hızlı iyileşerek hastanede yatış süresi de azalmakta ve böylece maliyetin de düşmesi sağlanmaktadır (92,93). Kan kültürü prosedürü yavaştır ve antibiyogram ile etkenin izolasyonu en az 48 saati bulmaktadır (19). Bu sebepten dolayı, en hızlı zamanda, en az maliyetle, bakteri tanımlamaları ve antibiyoterapi yöntemlerinin geliştirilmesi çok önem arz etmektedir. Çalışmamızda bu sorunları çözmek adına literatürde ilk kez sepsisemide üreyen mikroorganizmalar ve tiol-disülfid dengesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Gram olumsuz bakterilerden *A. baumannii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve Gram olumlu bakterilerden *S. aureus*, *S. hominis*'in tiol değerlerinin anlamlılıkları aynı olup native tiol, total tiol, disülfid için istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. SH/Total tiol değerinin azalmış, disülfid/ Native tiol ve disülfid/ Total tiol, SH/Total tiol değerlerinde ise artış olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gram olumsuz bakterilerden *K. pneumoniae*, Gram olumlu bakterilerden ise *S. epidermidis*'in tiol değerlerinin anlamlılıkları native tiol, total tiol, disülfid ve Native tiol /Total tiol için istatistiksel olarak azalmış; disülfid/ Native tiol ve disülfid/ Total tiol değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusudur.

Gram olumsuz, kapsüllü, genellikle immünsupresif ve yatan hastaları etkileyen fırsatçı bir patojen olan *Klebsiella pneumoniae*, üriner sistem, yumuşak doku, pnömoni ve bakteriyemi gibi nozokomiyal enfeksiyonlara

neden olmaktadır (94). *Klebsiella pneumoniae*'nin thiol değerlerinin diğer Gram olumsuz bakterilerden farklı olması ayırt ediciliği bakımından çok değerlidir. Gram olumlu Koagulaz Negatif bir bakteri olan *S. epidermidis* önceleri klinik örneklerden izole edildiğinde, kontaminasyon olarak değerlendirilirken, son yıllarda hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (95). *S. epidermidis* enfeksiyonları daha çok kateter ya da protez kalp kapakçığı protez eklem ve diğer cerrahi implantlar gibi yabancı malzemelerin yerleştirilmesinden sonra görülmektedir. Hastanın kendi cildi hastalığın kaynağını olabileceği gibi, hastane personeli, kontamine alet ve dezenfektanlar da enfeksiyon kaynağı olabilmektedir (96,97). Bu enfeksiyonlarda başlıca patojenite faktörü *S.epidermidis*'in biyofilm oluşturma özelliğidir (98). *S. epidermidis*'in thiol değerlerinin diğer Gram olumlu bakterilerden farklı olması aynı *Klebsiella pneumoniae*'de olduğu gibi oldukça değerlidir. Septisemide ilk saat içinde uygun antimikrobiyal tedavi alındığında sağ kalım oranı %80 iken, bu oran her saat %7.6 azalmaktadır (99). Bütün bunlar göz önüne alındığında *Klebsiella pneumoniae* ve *S. epidermidis*'in klasik yöntemlerle en erken 30 ile 40 saat sürebilecek tanımlama işleminin; thiol-disülfid dengesindeki parametrelerinin; rutin biyokimya tüplerinden artan serumlar kullanılarak sadece birkaç dakika içerisinde sonuçlanabileceği düşünüldüğünde, septiseminin erken tanı ve tedavisinde hayat kurtarıcı olabilmesi adına umut vericidir.

Sonuç olarak, sepsis patogenezi ve üreyen mikroorganizmalar ile thiol-disülfid dengesi arasında ilişki bulunmaktadır. Septisemi tanısında CRP, PCT gibi thiol değerlerinin de incelenmesi bize yeni bir bakış açısı kazandırabilecektir. CRP, PCT ve thiol değerlerinin birlikte değerlendirilmesi hem sepsis tanısı ve hem de septisemi üreyen mikroorganizmalar hakkında çok daha kısa sürede ipucu verebilecektir. Böylelikle septisemideki hastanın günler sürecektir ampirik tedavisi yerine, dakikalar içerisinde hızlı ve doğru tedaviye başlayabilmesine, dolayısıyla hastalığın seyri ve mortalitesinin azalmasına olumlu katkı yapacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız sepsis patogenezi ve üreyen mikroorganizmalar ile thiol-disülfid dengesi arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Daha geniş serilerle

çalışılması, verilerin zenginleştirilmesi ve bulguların pekiştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Bu çalışmada servislerden ve polikliniklerden rutin istemler için yollanan hasta serumları ve plazmaları kullanıldı. CRP, PCT, ve WBC verileri sistemden alındı. WBC ve CRP tüm hastalar grubundan istenmişken PCT servis hastalarının bir kısmında istem olmadığı için hesaplanamadı. Kontrol grubumuz acil servis yeşil alan ve sarı alana gelen sağlıklı gönüllülerden oluşuyordu. Bu grubun tümünde CRP ve WBC istemleri mevcuttu fakat hiçbirinde PCT istemi yoktu. Dolayısıyla kontrol grubunun PCT değerleri hesaplanamaması ve diğer gruplarla karşılaştırma yapılamaması tezimizin kısıtlılıklarından biridir.

Yoğun bakımda ve servisteki hastaları direk kan kültüründe üreme olan ve olmayan olarak ikiye ayırdık. Hastaları tek tek septisemi kriterlerine ve güncel skorlamalara göre ayırmadan çalıştık. Böylece kan kültüründe üreme olan hastaları septisemi için yakalarken, üreme olmayan hasta grubu içerisinde septisemide olan hastaların atlanabilmiştir.

Kaynaklar

1. Kayhan, Z. (2004). *Klinik anestezi*. 3. baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul, 435-453.
2. Bone, R.C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6): 1644-1655.
3. Rhodes, A., Laura, E.E., Waleed A., et al. (2017). Surviving sepsis campaign: *international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. *Intensive Care Medicine*, 433:488.
4. Singer, M., Clifford S.D., Christopher, W.S., et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8): 801-810.
5. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39(2): 165-22.
6. Kurt, C. (2006). Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji, İnsidans ve Klinik. *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis*, 51: 17-26.
7. Franson, T.R., LaBrecque, D.R., Buggy, B.P., Harris, G.J., Hoffmann, R.G. (1989). Serial bilirubin determinations as a prognostic marker in clinical infections. *The American Journal of the Medical Sciences*, 297(3): 149-152.
8. Gaïni, S., Koldkjær, O.G., Pedersen, S.S. (2006). Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical Care*, 10(2): R53.
9. Kübler, A., Barbara A., Grazyna D., et al. (2015). Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003–2009. *Anaesthesiology intensive therapy*, 47(1): 7-13.

10. Baykara, N., Akalın, H., Arslantaş, M.K., et al. (2018). Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care*, 22(1): 93.
11. Sands, K.E., Bates, D.W., Lanken, P.N. et al. (1997). Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama*, 278(3): 234-240.
12. Martin, M.A., Silverman, H.J. (1992). Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 14(6): 1213-1228.
13. Vincent, J.L., Rello J., Marshall, J., et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 302(21): 2323-2329.
14. Karaali, R., Tabak, F. (2009). Sepsis Patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22: 71-6.
15. Fleischmann, C., Scherag, A., Hartog, S.C., Tsaganos, T., Schlattmann, P., et al. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3): 259-272.
16. Esper, A.M., Martin, G.S. (2009). Extending international sepsis epidemiology: The impact of organ dysfunction. *Critical Care*, 13(1): 120.
17. Rezende, E., Isola, A.M., Campos E.V., et al. (2008). Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics*, 63(4): 457-464.
18. Papali, A., Verceles, A.C., Augustin, M.E., et al. (2017). Sepsis in Haiti: prevalence, treatment, and outcomes in a Port-au-Prince referral hospital. *Journal of Critical Care*, 38: 35-40.
19. Mayr, F.B., Yende, S., Angus, C.D. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1): 4-11.

20. Uzun, Ö., Akalin H.E., Hayran M., Ünal, S., (1992). Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clinical Infectious Diseases*, 15(5): 866-873.
21. Çelik, İ., İnci, N., Denk, A., et al. (2005). Prevalence of hospital acquired infections in anesthesiology intensive care unit. *Firat Tıp Dergisi*, 10(3): 132-135.
22. Martin, G.S., Mannino, D.M., Eaton, S., Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16): 1546-1554.
23. Jawad, I., Luksic, I.R, Snorri, B. (2012). Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of Global Health*, 2.1.
24. Hotchkiss, R.S., Karl, I.E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348(2): 138-150.
25. Bone, R.C., Grodzin, C.J., Balk, R.A. (1997). Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 112(1), 235-243.
26. Bone, R.C. (1991). The pathogenesis of sepsis. *Annals of Internal Medicine*, 115 (6): 457-469.
27. Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917): 885-891.
28. Renaud, P. (2012). Organic Free Radicals. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 66(6): 361-361.
29. Süleyman, H., Gül, V., Erhan, E. (2018). Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi*, 1(1): 1-4.
30. Urso, M.L., Clarkson, P.M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2): 41-54.
31. Clarkson, P. M., Thompson, H. S. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2): 637S-646S.

32. Rikans, L.E., Hornbrook, K.R. (1997). Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1362(2-3): 116-127.
33. Yeum, K.J., Russell, R.M., Krinsky, N.I., Aldini, G. (2004). Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 430(1): 97-103.
34. Yoshikawa, T., Naito, Y. (2002). *What is oxidative stress?* *Japan Medical Association Journal*, 45(7): 271-276.
35. Misra, H. P. (1974). Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols. *Journal of Biological Chemistry*, 249(7): 2151-2155.
36. Erel, O., Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulfid homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47(18): 326-332.
37. Turell, L., Radi, R., Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65: 244-253.
38. Gilbert, H.F. (1993). Molecular and cellular aspects of thiol-disulfide exchange. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*, 63: 69-69.
39. Biswas, S, Chida, A.S., Rahman, I. (2006). Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical Pharmacology*, 71(5): 551-564.
40. Winther, J.R., Thorpe, C. (2014). Quantification of thiols and disulfides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(2): 838-846.
41. Biomarkers Definitions Working Group, et al. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3): 89-95.

42. Marshall, J.C., Vincent, J.L., Fink, M.P. (2003). Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Critical Care Medicine*, 31(5): 1560-1567.
43. Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N.C., Hartog, C.S. (2012). New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4): 609-634.
44. Reinhart, K. (2001). *Diagnosis of sepsis*. Novel and conventional parameters. *Minerva Anestesiologica*, 67(10): 675.
45. Reny, J.L., Vuagnat, A., Ract, C., et al. (2002). Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Critical Care Medicine*, 30(3): 529-535.
46. David, S., Mukherjee, A., Ghosh, C.C., et al. (2012). Angiopoietin-2 may contribute to multi-organ dysfunction and death in sepsis. *Critical Care Medicine*, 40(11): 3034.
47. Orfanos, S. E., Kotanidou, A., Glynos, C., et al. (2007). Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Critical Care Medicine*, 35(1): 199-206.
48. Ricciuto, D.R., Santos, C.C., Hawkes, M., et al. (2011) Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Critical Care Medicine*, 39(4): 702-710.
49. Palud, A., Pastre, J., Caires, N. D. F., et al. (2015). Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine*, 73(2): 213-218.
50. Gibot, S., Cravoisy, A., Levy, B., et al. (2004). Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of Internal Medicine*, 141(1): 9-15.

51. Oku, R., Oda, S., Nakada, T. A., et al. (2013). Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine*, 61(1): 112-117.
52. Su, L., Han, B., Liu, C., et al. (2012). Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: A prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 201.
53. Jeong, S.J., Song, Y.G., Kim, C.O., et al. (2012). Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. *MD Andersen Cancer Center*, 6(37): 574-578.
54. Saukkonen, K., Pettila, V., Varpula, M., et al. (2008). Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clinical Chemistry*, 54(6): 1000-1007.
55. Cuenca, A., G., Gentile, L. F., Lopez, M.C., et al. (2013). Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Critical Care Medicine*, 41.5.
56. Andaluz-Ojeda, D., D., Bobillo, F., Iglesias, V., et al. (2012). A combined score of pro-and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, 57(3): 332-336.
57. Gogos, C.A., Drosou, E., Bassaris, H. P., Skoutelis, A. (2000). Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(1): 176-180.
58. De, J., Cornelis, P.C., Mathoera, R. B., et al. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care*, 14(5): R192.
59. Huang, H., Xu, R., Lin, F., et al. (2015). High circulating CD39+ regulatory T cells predict poor survival for sepsis patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 30: 57-63.

60. Chen, K., Zhou, Q.X., Shan, H.W., et al. (2015). Prognostic value of CD4+ CD25+ Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU. *World Journal of Emergency Medicine*, 6(1): 40.
61. Sweeney, T.E., Shidham, A., Wong, H.R., et al. (2015). A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set. *Science Translational Medicine*, 7(287): 287ra71-287ra71
62. Tillett W.S., Francis, T. (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52(4): 561-571.
63. Thompson, D., Pepys, M.B., Wood, S.P. (1999). The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, 7(2): 169-177.
64. Gabay, C., Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6): 448-454.
65. Pova, P., Coelho, L., Almeida, et al. (2005). C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(2): 101-108.
66. Vincent, J.L., Donadello, K., ve Schmit, X. (2011). Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Critical Care Clinics*, 27(2): 241-251.
67. Pepys, M.B., Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12): 1805-1812.
68. Yücel, A.E. (2004). C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi*, 11(1): 42-52.
69. Schmit, X., Vincent, J.L. (2008). The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*, 36(3): 213-219.
70. Pova, P. (2002). C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 28(3): 235-243.

71. Steel, D.M., Whitehead, A.S. (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, 15(2): 81-88.
72. Lelubre, C., Anselin, S., Zouaoui Boudjeltia, K., Biston, P., Piagnerelli, M. (2013). Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *BioMed Research International*.
73. Meisner, M. (2000). *Procalcitonin (Pct)*. Georg Thieme Verlag.
74. Oczenski, W., Fitzgerald, R. D., Schwarz, S. (1998). Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology*, 15(2): 202-209.
75. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Mega, A., Grecka, P., et al. (2002). Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Medicine*, 28(9): 1351-1356.
76. Claeys, R., Vinken, S., Spapen, H., et al. (2004). Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. In: *Advances in Critical Care Testing*. Springer, Berlin, Heidelberg, 17-31.
77. Mitaka, C. (2005). Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 351 (1-2): 17-29.
78. Li, Q., Gong, X. (2018). Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(5): 4265-4270.
79. Silvestre, J., Pova, P., Coelho, L., et al. (2009). Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients?. *Intensive Care Medicine*, 35(5): 909-913.
80. Suberviola, B., Castellanos-Ortega, A., Gonzalez-Castro, A., García-Astudillo, L.A., Fernandez-Miret, B. (2012). Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 36(3): 177-184.

81. Tang, J.H., Gao, Z.D.P., Peng., F. (2018). Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(7).
82. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M.F., et al. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6): 1605-1608.
83. Kozanhan, B., Eğılmez, A.İ., Cekmecelioglu, B.T., et al. (2020). Novel oxidative stress biomarker in sepsis: dynamic thiol-disulfide homeostasis. *Cukurova Medical Journal*, 45(1): 63-70.
84. Yıldız, H. (2020). Thiol/disülfid homeostasis in intensive care unit patients with sepsis and septic shock. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50.
85. Alaçam, M. (2019). Thiol-disülfid Düzeylerinin Sepsis Hastalarındaki Tanısal Etkinliği, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Uzmanlık tezi. Sakarya*.
86. Halliwell, B., Gutteridge, J.MC. (2015). Free radicals in biology and medicine. *Oxford University Press, USA*.
87. Çakatay, U., Telci, A., Yılmaz, İ.A., Akçay, T., Sivas, A. (2000). Yaşlanmanın plazma oksidatif protein hasarına etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 31: 220-3.
88. Radak, Z., Chung, H.Y., Goto, S. (2005). Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*, 6(1): 71-75.
89. Kibe, S., Adams, K., Barlow, G. (2011). Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2): 33-40.
90. Angus, D.C., Lidicker, J., Clermont, G., et al. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Read Online: *Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*, 29(7): 1303-1310.

91. Dombrovskiy, V.Y., Martin, A.A., Sunderram, J., et al. (2007). Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Critical Care Medicine*, 35(5): 1244-1250.
92. Harbarth, S., Garbino, J., Pugin, J., et al. (2003). Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American Journal of Medicine*, 115(7): 529-535.
93. Kollef, M.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J. et al. (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 115(2): 462-474.
94. Cescutti, P., De Benedetto, G., Rizzo, R. (2016). Structural determination of the polysaccharide isolated from biofilms produced by a clinical strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Carbohydrate Research*, 430: 29-35.
95. Ziebuhr, W., Hennig, S., Eckart, M., et al. (2006). Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28: 14-20.
96. Yüce, K. (1998). Koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2(3): 143-146.
97. Otto, M. (2009). *Staphylococcus epidermidis*-the accidental pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 7(8): 555-567.
98. Kleinschmidt, S., Huygens, F., Faoagali, J., Rathnayake, I.U., Hafner, M.L. (2015). *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiology*, 10(11): 1859-1879.
99. Kumar, A., Daniel R., Kenneth E.W., et al. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6): 1589-1596.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.05.2019

KONU: Etik Kararı Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiyol Disulfidin Dengesinin Sepsisemide Üreyim Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılığı Üzerine Etkisi
VARSA, ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 575 00 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbguiztepehastanesi.gov.tr

ARAŞTIRMA BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Prof. Dr. Tuncer Özekinci			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/AD/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PRİME VERİTÜCÜ UNVANI/AD/SOYADI (TERTAK vb. gibi kurumlar tarafından destek almış kişi)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Özellikli ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi ürün cihazları ile yapılan performans değerlendirmesi çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırması	☒		
		Regeneratif	☐		
		ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Veriye Nümrasi	DİL	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	DEĞERLENDİRİLMİŞ ÇÖMÜLLÜ DOKÜMAN FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BİRDÜZÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SKORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYÜLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	PLAN	☐			
	YILLIK RİDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK RİDİRLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20190166	Tarih: 15.05.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırma/çalışmanın gerekçe, amaç, yükümleri ve yöntemleri özetle alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırma/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ilişkin olarak etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kanunu'nda izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAER-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.05.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiyol Disülfidin Dengesinin Sepsisemide Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılığı Üzerine Etkisi
YARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyoteknik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönerge, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamili Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. İrfan MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Onkoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyoetik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Şakir Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sadika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mehmet ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Salih Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda Bulunan

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: