



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KRİTİK HASTALARDA SERUM ÇİNKO VE BAKIR  
DÜZEYLERİ İLE MORTALİTENİN İLİŞKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Merve YILDIRIM**

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**ANKARA**

**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRİTİK HASTALARDA SERUM ÇİNKO VE BAKIR  
DÜZEYLERİ İLE MORTALİTENİN İLİŞKİSİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Merve YILDIRIM**

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün  
20L0230006 numaralı projesi ile desteklenmiştir.**

**ANKARA**

**2021**

## ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “Kritik Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Mortalitenin İlişkisinin Belirlenmesi” başlıklı tez bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanlarım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumları bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Merve YILDIRIM

Tarih:

İmza:

## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Gıda Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilimdalı'nda Merve Yıldırım tarafından hazırlanan “**Kritik Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Mortalitenin İlişsinin Belirlenmesi**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29.04.2021

Prof. Dr. Berrin İmge Ergüder

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Melda Türkoğlu  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Çizelgeler	ix
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Kritik Hastalık	1
1.1.1. Kritik Hastalığın Tanımı	1
1.1.2. Akut Faz Yanıtı	2
1.2. Kritik Hastalıkta Prognozu Belirlenmesinde Kullanılan Skorlamalar	3
1.2.1. APACHE II	3
1.2.2.SOFA	3
1.2.3.Charlson Komorbidite İndeksi	4
1.2.4.NUTRIC Skor	4
1.3.Kritik Hastalarda Değişen Metabolik Durum	4
1.4.Çinko	8
1.5.Bakır ve Seruloplazmin	10
1.6.İnflamasyon	11
1.6.1. IL-6	13
1.6.2. IL-10	15
1.7. Kritik Hastalıklarda Çinko, Bakır ve İnflamasyon	16
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>21</b>
2.1. Araştırmanın Gerçekleştirildiği Yer	21
2.2. Araştırmanın Evren Örnekleme	21
2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	22
2.2.3. Kontrol Gurubundaki Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	23
2.2.4. Örneklem Sayısının Belirlenmesi	23
2.3. Verilerin Toplanması	23
2.3.1. Klinik ve Demografik Verilerin Toplanması	23
2.3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	24
2.4. Örneklerin Analizi	24
2.5. İstatiksel Değerlendirme	25
<b>3. BULGULAR</b>	<b>26</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>47</b>
<b>ÖZET</b>	<b>49</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>

<b>EKLER</b>	63
Ek-1: Etik Kurul Onayı	63
Ek-2: APACHE II Skoru	67
Ek-3: SOFA Skoru	68
Ek-4: NUTRIC Skoru	69
Ek-5: Charlson Komorbidite İndeksi	70
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	71



## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezim kapsamında gerçekleştirdiğim bu çalışmada kritik hastalarda serum çinko ve bakır düzeyleri ile mortalitenin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamın kritik hastalarda serum çinko ve bakır düzeylerinin öneminin ve diğer yoğun bakım parametreleri ile ilişkilerinin belirlenmesi konusunda literatüre ışık tutmasını ümit ediyorum.

Çalışmam süresince değerli bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen ve bana yol gösteren saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. N. Defne ALTINTAŞ'a, yüksek lisansım süresince her zaman desteği ile yanımda olan ve değerli bilgi ve birikimlerini aktaran Ankara Üniversitesi Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'a, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi doktorlarına, hemşirelerine ve tüm çalışanlarına, Fizyopatoloji Bilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Burcu KESİKLİ'ye, Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına, bölüm arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili aileme ve dostlarıma emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II	Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation II
AFR	Akut Faz Reaktan
CCI	Charlson Komorbidite İndeksi
Ca	Kalsiyum
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CRP	C Reaktif Protein
Cu	Bakır
DI	Desilitre
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
G	Gram
IL	Interleukin
L	Litre
Mg	Miligram
ml	Mililitre
NF- κB	Nuclear Factor kappa B
Ng	Nanogram
NUTRIC	The Nutrition Risk in the Critically Ill
pg	Pikogram
RNA	Ribonükleik Asit
rpm	Revolutions Per Minute
SAPS-II	The Simplified Acute Physiology Score II
Se	Selenyum
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOD	Süperoksit Dismutaz

SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
T.C	Türkiye Cumhuriyeti
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor-alpha
ug	Mikrogram
Zip	Zrt- and Irt- Benzeri Protein
Zn	Çinko
ZnT	Çinko taşıyıcıları



## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 3.1.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların demografik özelliklerinin ve yatış nedenlerinin karşılaştırılması	26
<b>Çizelge 3.2.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların yoğun bakım skorlarının karşılaştırılması	27
<b>Çizelge 3.3.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların 28 gün yoğun bakım takip bilgileri	27
<b>Çizelge 3.4.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların kan parametrelerinin karşılaştırması	28
<b>Çizelge 3.5.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların akut faz protein seviyelerinin karşılaştırılması	29
<b>Çizelge 3.6.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların sitokin seviyelerinin karşılaştırılması	30
<b>Çizelge 3.7.</b> Sağ kalan ve ölen hastaların kan parametre değişimlerinin karşılaştırılması	31
<b>Çizelge 3.8.</b> Mortalitenin bağımsız tahminleyicileri	32
<b>Çizelge 3.9.</b> Hastaların 1. gün kan parametre korelasyonu	33
<b>Çizelge 3.10.</b> Hastaların 1. gün kan parametreleri ile yoğun bakım skorları korelasyonu	34
<b>Çizelge 3.11.</b> Hastaların eser element ve akut faz protein değişim korelasyonu	35
<b>Çizelge 3.12.</b> Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri ve kan parametre verileri	35

# 1. GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların tedavilerinde beslenme önemli bir yere sahiptir. Kritik hastalarda beslenme tedavisinin ayrılmaz bir parçası olan eser elementlerin karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında, bağışıklık sisteminde, antioksidan sistemde, DNA sentezinde, gen onarımında ve hücre sinyalleşmesinde önemli görevleri vardır (Singer ve ark., 2019). Yanık veya travma gibi belirli hastalık durumlarında ya da sürekli renal replasman tedavisi gibi özellikli tedavi yaklaşımlarında mikro besin kayıpları yüksektir; ayrıca önceden yetersiz beslenme ve hastalığın ciddiyeti de mikro besin eksikliğinin nedenleri arasındadır (Preiser ve ark., 2015). Tanımlayıcı özelliği hiperinflamasyon olan kritik hastalık sürecinde de katabolik süreçlerin uyarıldığı ve eser elementlerin azaldığı bilinmektedir. Bu sebeple, mikro besinlerin eksikliklerinin önlenmesi ve erken dönemde düzeltilmesi önemlidir (Singer ve ark., 2019).

Yapılan araştırmalarda kritik hastaların yetersiz beslenme prevelanslarının yüksek olduğu bilinmektedir. Kılavuzlarda makronutrientlerin yanı sıra çeşitli mikronutrientlerin de replase edilmeleri gerektiği belirtilmektedir. Ancak çinko ve bakır gibi mikro besinler kritik hastalarda beslenme durumu değerlendirilirken sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bu sebeplerden dolayı kritik hastalık sürecinde serum çinko, bakır düzeyleri ile inflamasyon biyobelirteçlerinin ilişkilerinin ve serum çinko ve bakır düzeyleri ile hastalık sonlanım ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 1.1. Kritik Hastalık

### 1.1.1. Kritik Hastalığın Tanımı

Genel bir tanımla kritik hastalık, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken tıbbi ya da cerrahi olan hastalık sürecidir. Morbidite veya mortalite ile sonuçlanma olasılığı yüksek olan, çok sistemli bir süreçtir (Robertson ve Al-Haddad,

2013). Kritik hastalık süresince tıbbi müdahale sırasında yaşanacak eksiklik, ölüm veya morbidite ile sonuçlanma ihtimalini yükseltebilecek bir durumdur. Kritik hastalık çoğu zaman hiperinflamasyon, hücrel immün fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon ile karakterizedir (Manzanares ve ark., 2012).

Kritik hastalık ile en sık olarak enfeksiyona bağlı sepsis tablosu şeklinde karşılaşılsa da şiddetli travma, post operatif dönem komplikasyonları, pankreatit, yanık, kanama ve iskemi gibi durumlarda da karşımıza çıkabilir (Sharma ve ark., 2019).

### **1.1.2. Akut Faz Yanıtı**

Doğal immün sistemin travma, enfeksiyon, stres, cerrahi veya inflamasyon gibi durumların neden olduğu bölgesel ya da sistemik rahatsızlıklara gösterdiği erken ve karakteristik olmayan sistemik bir reaksiyon olan akut faz yanıtının (AFR) temel amacı homestazın yeniden kurulması ve iyileşmenin sağlanmasıdır (Gruys ve ark., 2005). Akut faz proteinleri inflamatuvar yanıt sürecinde plazma konsantrasyonları artan veya azalan proteinlerdir. İnflamatuvar yanıt süresince plazma konsantrasyonları artan CRP, fibrinojen, makroglobulin gibi proteinler pozitif akut faz proteinleri, inflamatuvar yanıt süresince plazma konsantrasyonları azalan albümin, transferin, prealbümin gibi proteinler ise negatif akut faz proteinleridir (Bistran, 1999).

Yapılan çalışmalar IL-1, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin bakteriyel enfeksiyondan 1 saat, prokalsitoninin ise 5 saat sonra salındığını gösterirken CRP'nin hepatik sentezinin enfeksiyon başlangıcından 6-8 saat sonra başladığını ve 36. – 50. saatleri arasında uç değerlerine ulaştığını göstermiştir (Lelubre ve ark., 2013). Bu durum kritik hastalardaki inflamatuvar durumu gözlemlemek amacıyla akut faz proteinlerini takip ederken göz önünde bulundurulmalıdır.

Plazma prokalsitonin seviyesi bakteriyel enfeksiyonlar ve özellikle bakterimi sırasında artarken enfeksiyon tedavisine yanıt alındığı durumlarda hızla azalma

gösterir. Bu nedenle, prokalsitonin klinik enfeksiyon şüphesi olan hastalarda antibiyotik tedavisinin planlanması ya da sonlandırılması kararlarının alınmasında yardımcı bir kan belirteçidir (Schuetz ve ark., 2013). Yapılan bazı çalışmalarda sepsis tanısı ve prognozu için prokalsitoninin CRP'den daha duyarlı ve özgül bir belirteç olduğu saptanmasına rağmen bunun aksi çalışmalar da mevcuttur.

Bu sebeple kritik hastalığın izlenmesinde prokalsitonin ve CRP akut faz reaktanlarının birlikte değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Negatif akut faz proteini olan albümin yağ asitleri, metaller ve hormonlar gibi çeşitli maddelerin taşınmasından sorumlu birincil serum bağlayıcı protein olup kritik hastalarda artan inflamasyonun 3. ile 5. günleri arasında plazma seviyesi en düşük seviye ulaşır (Jellinge ve ark., 2014).

## **1.2. Kritik Hastalıkta Prognozu Belirlenmesinde Kullanılan Skorlamalar**

### **1.2.1. APACHE II**

Yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan skorlama sistemlerinden biri olan ve hastalığın şiddetine dayanarak mortalite tahmininde kullanılan APACHE II hastaların ilk 24 saat içindeki 12 farklı fizyolojik parametresinden (vital bulgular ve laboratuvar değerleri), yaşından ve önceki sağlık verilerinden elde edilir (Rapsang ve Shyam, 2014). APACHE II testi 0 ile 71 puan arasında olup skorun 25 olması %50, skorun 35 ve üzeri olması ise %80'lik mortalite tahminini temsil eder (Vincent ve Moreno, 2010).

### **1.2.2. SOFA**

Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) altı organ sisteminin (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer) günlük olarak her birinin 0 (normal fonksiyon) ile 4 (en anormal fonksiyon) arasında puanlanarak hasta gruplarında organ fonksiyon bozukluğunun derecesinin

tanımlanmasında kullanılır (Vincent ve Moreno, 2010). Günlük takipler ile organ yetmezliğinin derecesi ve tedaviye yanıtı değerlendirilir. Sepsis enfeksiyona yanıt olarak gelişen uygunsuz immün yanıt sonucu ortaya çıkan organ yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımda organ disfonksiyonunu tanımlamak için SOFA skorunda en az 2 puanlık artış kullanılmaktadır.

### **1.2.3. Charlson Komorbidite İndeksi**

Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarının gruplanarak skorlandığı bir sistemdir. Komorbiditenin en sık kullanılan ölçülerinden biri olan Charlson komorbidite indeksi (CCI), hastaların hastaneye yatıştan sonraki 1 yıl içindeki mortalitelerini tahmin etmek amacıyla da zaman zaman kullanılmaktadır (Charlson ve ark., 1987).

### **1.2.4. NUTRIC Skor**

NUTRIC (The Nutrition Risk in Critically Ill) skor yoğun bakım ünitesindeki hastaların beslenme risklerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilen bir skordur.

APACHE II, SOFA, NUTRIC skorları ve Charlson Komorbidite İndeksi yoğun bakım ünitesindeki hastaların prognozunun belirlenmesinde, tedavilerinin planlanmasında ve mortalitenin öngörülmesinde kullanılır.

## **1.3. Kritik Hastalarda Değişen Metabolik Durum**

Stres yanıtı, kritik hastalarda organizma için tehdit oluşturan ya da iç ortamın yapısını bozan koşullarda ortaya çıkan hormonal ve metabolik değişimleri kapsayan genel bir tanımdır (Desborough, 2000). Stres yanıtı, vücudun enfeksiyon, kırık, cerrahi operasyon, yanık ve travmalar gibi çeşitli durumlara verilen, spesifik olmayan tepkiler

bütünüdür (Rolfes ve ark., 2017, s:664). Cannon, stres yanıtı süresince hastanın yaşamını sürdürmesinde temel olan beyin, kalp, akciğer ve iskelet kasları gibi organlara kan akışını arttırıp bağırsak gibi organlara pompalanan kanın azaltılmasını ‘savaş ya da kaç’ tepkisi olarak tanımlamıştır (Cuesta ve Singer, 2012) . Bu durumun sonucunda öncelikli metabolik olaylar gerçekleşirken, büyüme ve üreme gibi metabolik durumlar geciktirilir (Rolfes ve ark., 2017,s.664). Bu sürecin sonunda organ yetmezliği ve disfonksiyonu gibi olumsuz sonuçlarla karşılaşılabilir (Cuesta ve Singer, 2012).

Kritik hastalıklarda ana biyolojik yanıt ilk olarak Cuthbertson tarafından tanımlanmıştır (Cuthbertson, 1942).

İnsanların yaralanmaya karşı metabolik cevabı 3 faz şeklinde belirlenmiştir:

1. Ebb Fazı – Erken şok fazındaki düşük metabolik hız
2. Akış (Flow) Fazı – Katabolik Faz
3. Anabolik Faz – Hasarlı ve kayıp dokuların metabolik cevap sonunda yeniden sentezlenmesi (Sobotka ve Soeters, 2009).

Cuthbertson çalışmaları sonucunda ebb fazının travmatik şoktan hemen sonra başladığını ve 24 ila 48 saat arasında devam edebileceğini görmüştür (Cuthbertson, 1942). Ebb fazı süresince metabolik hızda azalmayı takip eden düşük oksijen tüketimi, düşük kalp ritmi, vücut ısısında düşüş ve enzim aktivesinde azalma ile yüksek glukagon, katekolamin ve serbest yağ asidi seviyeleri görüldüğünü tespit etmiştir (Cuthbertson, 1942). Aynı zamanda bu fazda kandaki glikoz oranında artış, sodyum tutulumu ve artan damar geçirgenliğine bağlı olarak dokularda ödem oluşmaya başlamıştır (Cuesta ve Singer, 2012). Erken ebb fazının süresi hastanın durumuna ve hasta için kullanılan tedavi yöntemlerine bağlı olarak değişebilir (Cuthbertson, 1942).

Bir sonraki aşama olan Akış (Flow) Fazı Ebb Fazı’ndan daha uzun süreli olup katabolik bir süreçtir (Ndahimana ve Kim, 2018). Akış fazında metabolik hızdaki artış ile oksijen tüketimi artar, kalp ritmi yükselir ve enerji kaynaklarının oksidasyonunda

artış meydana gelir (Cuthbertson, 1942). Enerji tüketimindeki artış hastanın durumu ile ilişkilidir (Sharma ve ark., 2019). Hafif yaralanmalarda enerji tüketimi daha düşük artış gösterirken ciddi yanık, travma hastalarında enerji tüketimi artışı daha yüksektir (Sharma ve ark., 2019). Akış Fazı'nın 3.-10. Günler arasında başladığı ve 3. Evre olan anabolik faza geçene kadar hastaların katabolik fazda kaldığı bilinmektedir (Ndahimana ve Kim, 2018).

Ebb ve Akış fazlarında proinflamatuvar yanıt enfeksiyona ve doku hasarına karşı vücudun savaşıma ve iyileşme sürecinde substrat sağlama sistemidir (Sharma ve ark., 2019). Ancak proinflamatuvar yanıtın fazla şiddetli olduğu durumlarda hasta da zarar görebilir. Bu durumun engellenmesi için vücut tarafından proinflamatuvar yanıtın dengelenmesi amacıyla anti-inflamatuvar yanıt verilir (Hotchkiss ve Karl, 2003). Bazı durumlarda anti-inflamatuvar yanıt sırasında salınan anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4 ve IL-10) proinflamatuvar sitokinlerden (TNF- $\alpha$ , IL-2, ve interferon- $\gamma$ ) daha baskın olabilirler (Hotchkiss ve Karl, 2003). Aradaki denge anti-inflamatuvar tarafına kayduğunda zayıflamış bağışıklık sistemi patojenlerle mücadele edemez ve kişi iyileşme sürecine geçemez (Sharma ve ark., 2019).

Kritik hastalarda ilk reaksiyon enfeksiyon bölgesinde ya da yaralı alanda olup bu reaksiyon makrofajların, monositlerin ve nötrofillerin hücrel aktivasyonu ile başlar (Sharma ve ark., 2019). Kritik hastalığın tanımlayıcı özelliği vücudun inflamatuvar yanıtıdır ve bu yanıt katabolizmanın uyarılmasına neden olur. Ağır enfeksiyon, travma veya pankreatit gibi ciddi doku yaralanmaları kritik hastalık süresince hipermetabolik olarak seyreden bir olaydır ve bu olaylar zinciri nöroendoktrin ve sitokin yanıtı ile yönetilir (Sharma ve ark., 2019). Proinflamatuvar sitokinler katabolik hormonlarının salgılanmasını uyarır ve katabolik hormonların aktivasyonu kritik hastaların hipermetabolik duruma geçmesine neden olur (Ndahimana ve Kim, 2018; Sharma ve ark., 2019). Bu katabolik hormonlar arasında glukagon, kortizol ve katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) bulunur (Rolfes ve ark., 2017,s.664).

Açlık, kritik hastalıkların tersine hipometabolik bir süreçtir. Açlık durumunda, vücut yağı birincil enerji kaynağı olarak kullanmaya adapte olurken kritik hastalığın erken evresinde karbonhidrat, yağın yerine kullanılan enerji kaynağıdır. Glukagon, kortizol ve katekolaminler primer enerji kaynağı olarak glikoza ihtiyaç duyan hücre ve dokular için glukojenolizi ve glukoneogenezi uyararak karaciğerden glikozu mobilize eder (Simpson ve Cushman, 1986). Ayrıca protein, kritik hastalarda katabolik stres durumunda temel enerji substrat kaynağıdır. Kritik hastalık katabolizma durumunda dokular birincil enerji kaynağı olarak karbonhidrat ve proteini kullanır bu da basit açlık durumuna kıyasla kritik hastalık esnasında protein kalori malnütrisyonu gelişimine daha çabuk neden olur (Sharma ve ark., 2019).

Katabolik kritik hastalıklarda hipermetabolizma karakteristik bir durum olmasına rağmen, hastaların enerji tüketimi hastalığın evrelerine ve hastalığın türüne göre değişmektedir (Chioléro ve ark., 1997). Yapılan çalışmalar sonucunda, istirahat enerji tüketiminin ilk hafta boyunca yüksek seyrettiği ve sepsis veya diğer kritik hastalarda uygun tedavi yöntemi uygulanmasına rağmen 3.haftaya kadar istirahat enerji tüketiminin yüksek seyrettiği bulunmuştur (Plank ve ark., 1998). Proinflamuar sitokinlerin yükselttiği katekolamin seviyeleri metabolik hızı ve substrat katabolizmasını etkiler (Sharma ve ark., 2019). Ayrıca katekolaminler glikoneogenez, Cori döngüsü ve lipoliz gibi büyük miktarda enerji harcanan metabolik yolların aktivasyonunu sağlar (Sharma ve ark., 2019). Bununla birlikte ateş, ağrı ve solunum sıkıntısı enerji tüketimini arttıran diğer nedenlerden bazılarıdır (Chioléro ve ark., 1997).

Kritik hastalar, sağlıklı insanlara kıyasla daha çok enerjiye ihtiyaç duyarlar (Ndahimana ve Kim, 2018). Yapılan çalışmalarda majör operasyonlardan sonra istirahat enerji tüketimi genellikle referans değerinden %20-40 daha yüksek bulunmuştur (Weissman ve Kemper, 1992). Ciddi travma ve yoğun bakım tedavisi gerektiren komplike tıbbi ve cerrahi enfeksiyonlarda istirahat enerji tüketimi %20 -50 oranında artış gösterebilir (Kreymann ve ark., 1993). Enerji gereksinimdeki artış ile beraber yetersiz beslenme riski de artış gösterir (Ndahimana ve Kim, 2018).

Hiperkatabolik bir süreç olan kritik hastalık durumunda beslenmenin önemi büyüktür ve yeterli beslenme tedavisinin sağlanamadığı durumlarda olumsuz klinik sonuçlar ortaya çıkabilir (Sharma ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki gelişmiş ülkelerde dahi yatarak tedavi gören hastaların yaklaşık üçte biri başvuru sırasında farklı derecelerde beslenme yetersizliğine sahiptir (Bistran ve ark., 1976). Beslenme yetersizliği ile başvuran hastaların iyileşmeleri olumsuz etkilenebilir ve komplikasyon ihtimalinde artış gözlenebilir (Barker ve ark., 2011; Somanchi ve ark., 2011). Bununla birlikte yetersiz beslenme durumu olmadan kabulü olan hastalar da hastanede kaldıkları süre boyunca yetersiz beslenme riski taşımaktadır (Braunschweig ve ark., 2000). Yapılan çalışmalar sonucunda özellikle kritik hastalarda yetersiz beslenme prevalansının %38 ile %78 aralığında olduğu saptanmıştır (Lew ve ark., 2017). Kritik hastalarda yapılan çalışmalarda yetersiz beslenmenin hastaların hastanede yatış süresinin uzamasına, enfeksiyon, organ yetmezliği gibi komplikasyon ve mortalite riskinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Faisy ve ark., 2008; Giner ve ark., 1996).

#### **1.4. Çinko**

1960'ta Prasad tarafından insan için esansiyel olduğu bildirilen çinko, mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için de elzemdir (Frassinetti ve ark., 2006; Salgueiro ve ark., 2000). Çinko eksikliği büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bu durum organizmalarda fonksiyon bozukluğu yaratabilir (Trumbo ve ark., 2001). Bu sebeple, çinko birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynayan eser element ya da mikro besin olarak tanımlanır (Frassinetti ve ark., 2006).

Çinkonun vücut için önemli olmasının nedenlerinden biri histidin ve sistein gibi bazı amino asitlerle sıkı bağlar oluşturma yeteneğidir (Pazirandeh ve ark., 2020). Çinko dört amino asidi bağladığında (tetradentat konfigürasyonu) protein yapısını koruyan (beta kıvrımlı tabaka gibi) yapısal bir rol üstlenir ve böylece nükleer stabiliteyi ve histon yapısını korur (Berg ve Shi, 1996). Bu şekilde protein ve DNA

gibi diğerk makro moleküller arasındaki etkileşimi kolaylaştırır ve makro moleküllerin metabolik süreçlerinde önemli görevler alır (Berg ve Shi, 1996).

Çinko çok sayıda proteinin temel yapısal bileşeninde yer alır ve anjiyotensin dönüştürücü enzim, alkalın fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazlar, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve metalotiyonin başta olmak üzere vücut için önemli enzimlerin yapılarında yer alır (Pazirandeh ve ark., 2020).

Ayrıca çinko hem hücre bölünmesinde hem de apoptozda (programlanmış hücre ölümü) da önemli rollere sahiptir (Shankar ve Prasad, 1998). Özetlemek gerekirse proteinlerin yapısal bütünlüğünün korunmasında, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde ve çok sayıda enzimin bileşeni olarak görev yapar (Trumbo ve ark., 2001).

Çinko homeostazı ekzojen çinko alımı, gastrointestinal emilim ve endojen çinko atılımı süreçleri ile sağlanır (Krebs, 2000). Çinko eksikliğinin genel nedenleri olarak yetersiz alım, artan gereksinimler, emilim bozukluğu ve artan kayıplar diyebiliriz (Roohani ve ark., 2013). Çinko eksikliği en önemli mikro besin eksikliklerinden biridir. Çinko eksikliğinin belirgin klinik bulguları büyüme geriliği, hipogonadizm, diyare ve üst solunum yolu kaynaklı enfeksiyonların sıklığında artıştır (Salgueiro ve ark., 2000). Çinko eksikliği olan kişilerin, çeşitli patojenlere ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artar (Shankar ve Prasad, 1998).

Yapılan çalışmalar yoğun bakım ünitesinde kritik hastalarda çinko eksikliğinin olumsuz klinik sonuçlarını desteklemektedir. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2019 yılında yayınlanan Yoğun Bakım Ünitesinde Beslenme Kılavuzu'nda yer alan bir çalışma sürekli düşük çinko konsantrasyonunun sepsiste önemli bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir (Hoeger ve ark., 2017; Singer ve ark., 2019).

## 1.5. Bakır ve Seruloplazmin

Bakır 1920 ve 1930'larda farelerde yapılan laboratuvar çalışmaları ile temel bir besin maddesi olarak bildirilmiştir (Danks, 1988). Bakırın en temel biyokimyasal rolü katalizör olarak görev almasıdır (Trumbo ve ark., 2001). Antioksidan savunma, nörotransmitter sentezi, kollajen çapraz bağlama ve kemik oluşumu, oksidasyonun düzenlenmesi, elektron taşınımı, melanin üretimi gibi biyolojik yollarda görev alan enzimlerin yapılarında bakır elementi bulunur (Pazirandeh ve ark., 2020). Bu enzimler başlıcaları çinko-bakır süperoksit dismutaz, dopamin mono-oksijenaz, lizil oksidaz, seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, tirozinazdır (Pazirandeh ve ark., 2020).

Temel eser elementlerden biri olan bakırın eksikliği durumunda klinik olarak kırılabilirlik, depigmentasyon, kas güçsüzlüğü (miyelopati), nörolojik anormallikler, ödem, hepatosplenomegali, osteoporoz, anemi (genellikle mikrositik) ve nötropeni gelişir (Kumar, 2006; Pazirandeh ve ark., 2020). İnsanlarda bakır durumunun belirlenmesi hakkında yapılan çalışmaların sonucunda serum bakır ölçümü önerilen biyobelirteçtir (Gasta, 2020, s:113)

Bakır genel olarak mideden ve proksimal ince bağırsaktan emilir ve homeostazı bağırsak ile sağlanır (Wapnir, 1998). Emildikten sonra portal kandaki plazma albüminine bağlanarak karaciğere taşınır (Trumbo ve ark., 2001). Karaciğerden periferik dokulara taşınması için bakır içeren seruloplazmin proteinine dahil edilir (Trumbo ve ark., 2001).

Seruloplazmin, hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır ve bakır daha sonra seruloplazminden ayrılarak hücre içine girer. Seruloplazmin, serum bakırının yüzde 60 ila 95'ini taşır (Trumbo ve ark., 2001).

Seruloplazmin konsantrasyonu aynı zamanda bakır eksikliğinin güvenilir bir göstergesidir (Trumbo ve ark., 2001). Broderius ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada plazma seruloplazmin düzeylerinin azalmasının bakır eksikliği için hassas bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (Broderius ve ark., 2010).

Seruloplazmin, bir akut faz proteindir ve karaciğer hastalığı, malignite, inflamatuvar hastalıklar olmak üzere belirli hastalıklarda düzeyleri belirgin olarak artar (Trumbo ve ark., 2001). Serum bakır ve seruloplazmin seviyeleri inflamasyon yanıtı sırasında bakır eksikliği durumunda dahi konsantrasyonları yükselebilir. Nitekim hayvanlarda yapılan çalışmada serum bakır seviyesi normal ya da yüksek olmasına rağmen karaciğer ve diğer organlarda düşük bulunmuştur (Collins ve Klevay, 2011). Serum bakır düzeylerinin değerlendirilmesindeki kısıtlılık yaratan durumlar varlığında (ör. bakır metabolizma bozuklukları) bakır durumunun değerlendirilmesinde serum bakır/seruloplazmin oranının da kullanılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Twomey ve ark., 2007).

## 1.6. İnflamasyon

İnsanlar, patojenik ve patojen olmayan mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu ve homeostazı tehdit eden çeşitli toksik veya alerjenik maddeler içeren bir dünyada yaşarlar. Patojen mikroorganizmalar yayılarak ve çoğalarak buldukları konağın fonksiyonları için tehlike oluşturabilirler. İmmün sistem de bu organizmalara ve toksinlerin etkilerine karşı mücadele eden koruyucu bir sistemdir (Chaplin, 2010). İmmün sistemin en önemli özelliği toksinlerin ve patojen mikroorganizmaların konakçı hücrelerden ayıran yapısal özelliklerini tespit ederek konakçının dokularına zarar vermeden homeostazı tehdit eden durumu ortadan kaldırmaya çalışmasıdır (Chaplin, 2010).

İnflamasyon, dokunun yaralanma ve enfeksiyona verdiği koruyucu reaksiyon olarak tanımlanabilir. İnflamasyon klinik olarak ağrı, kızarıklık, şişme, ısı artışı ve bazı durumlarda fonksiyon kaybı gibi durumlarla karakterizedir (Soukhanov ve ark., 1992, s:3705). Bir başka deyişle inflamasyon, patojenler, hasarlı hücreler ve toksik bileşikler gibi kimyasal, biyolojik ve fiziksel uyaranların neden olduğu, vücudun olağan akışından farklı bir tepki olarak kan damarlarında ve vücut dokularında oluşan, vücut homeostazı için zararlı uyaranları kaldırarak iyileşme sürecini başlatan sitolojik ve

histolojik kompleks süreçlerden oluşan sağlıklı için hayati öneme sahip bir savunma mekanizmasıdır (Chen ve ark., 2018; Kovacs ve Frazier-Jessen, 1994, s:17)

Vücudun normal homestazının sağlanmasında ve hastalık durumunda önemli katkı sağlayan sitokinler, inflamatuvar yanıtı başlatırken aynı zamanda bağışıklık tepkisinin büyüklüğünü ve türünün tanımlanmasını sağlar (Oberholzer ve ark., 2000; Tracey, 2007). Bağışıklık hücreleri tarafından üretilen protein mediatörlerini tanımlayan bir terim olan sitokinler ikiye ayrılır; pro-inflamatuvar sitokinlerin görevi sistemik inflamasyonu uyarmak iken anti-inflamatuvar sitokinlerin görevi inflamasyonu inhibe edip iyileştirmeyi arttırmaktır (Chaudhry ve ark., 2013; Matsumoto ve ark., 2018). Sitokin genel bir tanım olup lökosit tarafından üretilen sitokinlere interlökin, monositler tarafından üretilen sitokinlere monokin, komotaktik aktiveleri olan sitokinlere kemokin adı verilir (Zhang ve An, 2007).

Pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması endotel hasarına ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açabilir. Ayrıca ağır vakalarda, aşırı pro-inflamatuvar sitokin varlığı çoklu organ yetmezliği ve damar içi pıhtılaşma gibi ölümcül durumlara neden olabilir (Matsumoto ve ark., 2018).

Sitokinler, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtının düzenleyicisi ve iltihap, travma gibi vücut homestazını bozan durumların düzenlenmesinde etkin rol oynar (Chaudhry ve ark., 2013). Erken yanıtı düzenleyen başlıca pro-inflamatuvar sitokinler interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, tümör nekrozis faktör - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dır (Chaudhry ve ark., 2013). IL-6 gibi endojen pirojen pro-inflamatuvar sitokinler akut faz proteinlerinin üretimini uyarır (Chaudhry ve ark., 2013). Anti-inflamatuvar sitokinler pro-inflamatuvar sitokin tepkisini kontrol eder. Başlıca anti- inflamatuvar sitokinler de IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13'dür (Zhang ve An, 2007). Septik veya septik olmayan kritik hastalarda immün yanıt sırasında proinflamatuvar ve anti inflamatuvar mediatörlerin her ne kadar yararlı işlevleri olsa da proinflamatuvar ve anti inflamatuvar mediatörler aynı zamanda vücuda zarar verme potansiyeline sahiptir (Vincent, 2002, s:12). Yapılan çalışmalarda pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın yüksekliği septik hastalarda organ yetmezliği ve yüksek mortalite oranı ilişki olduğu bulunmuştur (Pinsky ve ark., 1993). Pro-

inflamatuvar mediatörlerin aşırı miktarda salınımının genellikle zararlı bir durum oluşturduğu düşünülse de pro-inflamatuvar faktörlerin azalmış salınımı veya anti-inflamatuvar mediatörlerin yüksek miktarda salınımı immun sistemde baskılanma durumuna yol açabilir (Döcke ve ark., 1997). Ateşli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek IL-10/TNF - $\alpha$  oranına sahip olan hastaların mortalite oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (van Dissel ve ark., 1998). Sonuç olarak, yüksek miktarda anti-inflamatuvar içeren tedavi yöntemleri hastanın tedavisi açısından olumsuz durumlara neden olabilir.

### 1.6.1. IL-6

Bir endojen pirojen olan IL-6, karaciğer tarafından üretilen akut faz proteinlerinin sentezinin ana uyarıcısıdır (Bellomo, 1992). Yapılan çalışmalar travma, yanık, cerrahi operasyon, sepsis, kanser gibi vücut homestazını değiştiren hastalıkların serum IL-6 konsantrasyonundaki artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Gubari ve ark., 2019). Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda artan IL-6 konsantrasyonlarının hastalığın şiddeti ve organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Dimopoulou ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda serum IL-6 seviyelerinin hastalık durumunu c-reaktif proteinden daha iyi tahmin ettiği gösterilmiştir (Hunter ve Jones, 2015). Sağlıklı insanlarda serum IL-6 düzeyi 1-5 pg/ml iken septik şok, travma, inflamasyon gibi durumlarda bu düzey mg/ml düzeyine kadar çıkabilmektedir (Waage ve ark., 1989). Thomson ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada sepsisli yetişkin hastalarda serum IL-6 değerinin 1600 pg/ml düzeyini aşabildiğini bildirilmiştir (Thompson ve ark., 2012). Yapılan başka bir çalışmada ise serum IL-6 seviyelerinin organ fonksiyon bozukluğunu belirlenmesinde c-reaktif protein ve prokalsitonine kıyasla daha doğru bir belirteç olduğu ve SOFA skoruna kıyasla organ disfonksiyonunu belirlemede daha erken bir uyarıcı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Shimazui ve ark., 2017). Yapılan çalışmalara ek olarak Pinsky ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada sürekli yüksek seviyelerde seyreden IL-6 seviyesinin sonuç açısından başlangıçtaki ve maksimum IL-6 değerlerinden daha önemli olduğu sonucuna varmıştır (Pinsky ve ark., 1993). Bu sebeple yüksek serum IL-6 seviyelerine

sahip olan kritik hastaların takibinde serum IL-6 seviyelerindeki değişiminin de takip edilmesinin önemli olduğu düşünölebilir.

Yapılan çalışmada lipopolisakarit ile tetiklenen inflamasyonun IL-6 seviyesinin aşağı regöle edilmesinin sepsis tedavisinde faydalı olduğu görölmüştür (Matzneller ve ark., 2017). Ayrıca yapılan çalışmalarda serum IL-6 konsantrasyonlarının cerrahi yoğun bakım hastalarında cerrahi stres ile orantılı olduğu düşünölmektedir (Kashiwabara ve ark., 2007).

Wang ve arkadaşlarının yoğun bakımdaki 122 sepsis hastası (APACHE II skoru ortalama  $15,2\pm 7,8$ ) üzerinde yapmış olduğu çalışmada serum IL-6 değerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla upregöle olduğu görölmüştür ( $P<0,01$ ). Yapılan bu çalışma serum IL-6 değerinin sepsis hastalarının tedavisinde potansiyel hedef olabileceğini göstermiştir (Wang ve ark., 2018).

Hamishehkar ve arkadaşlarının mortalite tahmini ve sitokinler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yoğun bakım ünitesindeki 55 sepsis hastası ile yaptığı çalışmada serum IL-6 seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede farklılık içerdiğini göstermiştir. Yapılan bu çalışmaya göre IL-6 düzeylerinin çalışma süresince APACHE-II skoru ile korelasyon gösterdiği görölmüştür. Ayrıca alışmada IL-6'nın mortalite ve klinik gelişimi değerlendirmede yararlı bir sitokin olduğunu ortaya koyulmuştur (Hamishehkar ve ark., 2010). Simon ve arkadaşlarının akut böbrek yetmezliği olan 98 kritik hastada yaptığı çalışmada IL-6 seviyesindeki artışın mortalite oranında artışla ilişkili bulunmuştur (Simmons ve ark., 2004). Brivet ve arkadaşlarının akut pankreatit tanısı olan 50 yoğun bakım hastası ile yaptığı çalışmada hastaların 1., 3., 8., 15. günlerde sitokinleri ölçölmüş ve serum IL-6 değerlerinin SAPS-II ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur. Serum IL-6 değeri 1000 pg/mL ve daha yüksek olan hastaların 2 kat yüksek mortalite riskine sahip olduğu belirlenmiştir (Brivet ve ark., 1999). 2016 yılında Taniguchi ve arkadaşları tarafından 208 travma hastası ile yapılan IL-6 ve yoğun bakımda kalma süresi arasındaki ilişkiyi bulmak amacıyla gerçekleştirilen çalışmada IL-6 seviyesi yüksek olan travma hastalarının yoğun bakım ünitesinde daha uzun kaldığı ( $>7$  gün) görölmüştür ( $P<0,0001$ ). Ayrıca yüksek IL-6

düzeyle hastaların 28 gün sonunda daha yüksek mortalite oranına(P=0,021) ve daha düşük hayatta kalma ihtimaline (P<0,0001) sahip olduğu belirlenmiştir.

Yüksek serum IL-6 seviyesi hasta sonlanımları ile ilişkili olduğu gibi yoğun bakım servisinde uzun yatış süreleri ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (Taniguchi ve ark., 2016).

### **1.6.2.IL-10**

Anti-inflamatuar yanıtlarda anahtar sitokin olan IL-10 birçok hücre popülasyonu tarafından üretilen önemli bir immüno-düzenleyici sitokindir (Chaudhry ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar sonucunda serum IL-10 seviyesinin sepsis patofizyolojisinde kritik sitokinlerden biri olduğu tespit edilmiştir (Wu ve ark., 2009). Vücudun sepsise verdiği erken inflammatuar yanıtta sonra salınan pro-inflamatuar mediatörler, anti-inflamatuar mediatörlerin salınımını tetikler (Granowitz ve ark., 1991). Sepsisteki ikinci inflammatuar yanıt ise IL-10 gibi anti inflammatuar sitokinlerin salınması olarak adlandırılmıştır (Wu ve ark., 2009). Anti-inflamatuar mediatörlerin salınımı ile değişen pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi hücreyel yanıt mekanizmasının aşağı regülasyonuna neden olur (Munoz ve ark., 1991; van Deuren ve ark., 1994). Son yapılan çalışmalarda aşırı miktarda IL-10 gibi anti-inflamatuar salınımının, hastanın bağışıklık tepkilerini hafiflettiğini ve enfeksiyonla mücadele edememesine yol açtığı belirlenmiştir (Okeke ve Uzonna, 2016).

Yapılan çalışmalarda şiddetli sepsis hastalarında IL-10 seviyesinin önemli derecede yükseldiği tespit edilmiştir(Rau ve ark., 2010; Surbatovic ve ark., 2007). En önemli anti- inflammatuar sitokinlerden biri olan IL-10'un yapılan çalışmalarda sağlıklı yetişkin insanlarda serum IL-10 seviyeleri 4.8- 9.8 pg/ml iken sepsis hastalarında 12 pg/ml ile 2400 pg/ml düzeylerine kadar çıkabildiği bulunmuştur (Marchant ve ark., 1995). Ayrıca Gogos ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada şiddetli sepsis hastalarında serum IL-10 seviyesinin sürekli olarak aşırı üretiminin mortalite ile

sonuçlanmada ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde belirteç olarak kullanabileceği bulunmuştur (Gogos ve ark., 2000).

Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda IL-10 anti-inflamatuar sitokin salınımının serbest radikal oksijen salınımını baskıladığını göstermiştir (Goldman ve Marchant, 1996, s:105-110). 2016 yılında yapılan, kritik hastalarda APACHE II skoru ile birlikte mortalite belirleyicileri olarak tiroid hormonları, IL-6, IL-10 sitokinleri ve albümin seviyesinin değerlendirildiği çalışmada IL-10'un güçlü bir mortalite belirleyicisi olduğu göstermiştir (Quispe ve ark., 2016).

### **1.7. Kritik Hastalıklarda Çinko, Bakır ve İnflamasyon**

Çinko bir eser element olup insan vücudunda fizyolojik olayların gerçekleşmesi için temel bir mikro besindir. Çinko eksikliğiyle yoğun bakım ünitesine yatan kritik hastaların hastalıkları süresince daha yüksek derecede çinko eksikliği gelişme riski artabilir. Bağışıklık sisteminin uygun fonksiyonu, oksidatif stres tepkilerinin yönetilmesi ve yara iyileşmesi için çinko homestazının bozulmamış olması gerekir. Antioksidan enzimler arasından bakır-çinko süperoksit dismutaz en dikkat çeken enzimlerden biridir ve vücudun antioksidan sisteminde görev alır (Trumbo ve ark., 2001). Süperoksit dismutazı katalize eden bakır ve çinko, SOD'un kofaktörü olup bir dizi reaksiyonlar ile reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller ve diğer detoksifikasyon mekanizmalarını hızlandırır. Ayrıca pro-oksidan yolları modüle ederek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltır (Olechnowicz ve ark., 2018). Çinkonun antioksidan savunmada aldığı görevlere ek olarak inflamatuvar süreç sırasında görev aldığına dair çalışmalar bulunmaktadır.

Gammoh hazırladığı derlemede çinko eksikliğinin inflamatuvar yanıtı arttırarak konakçı dokuya zarar verdiğini ve proinflamatuvar yanıtların ana düzenleyicisi olan NF-κB ile proinflamatuvar yanıtın modülasyonunda yer aldığını belirtmiştir (Gammoh ve Rink, 2017).

Bağışıklık sisteminin bütünlüğü için elzem olan çinko elementinin yetersiz alımı birçok olumsuz sonuca neden olabilir (Shankar ve Prasad, 1998). T-lenfosit gelişimi ve aktivasyonu için tirozin kinaz gereklidir ve tirozin kinaz T-hücre reseptörlerine, CD4 ve CD8a'ya intraselüler bağlanması için çinko minareline ihtiyaç duymaktadır (Trumbo ve ark., 2001). İmmünolojik fonksiyonlarda birçok önemli görevi olan makrofaj hücreleri çinko eksikliğinden olumsuz yönde etkilenir (Shankar ve Prasad, 1998). Bununla birlikte albümin ana çinko bağlayıcı proteinlerden biri olarak tanımlandığından albümin seviyesi ile serum çinko seviyesi arasında bir korelasyon vardır (Foote ve Delves, 1984). Bu sebeple serum çinko seviyesi ölçülürken albümin seviyelerinin de kaydedilmesi çinko durumunun daha iyi belirlenmesinde faydalı olabilir (Florea ve ark., 2018).

İnsan vücudundaki en yaygın elementlerden biri olan çinko sinyal faktörü olarak hareket eder ve inflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde görev alarak kronik inflamatuvar durumun düzenlenmesinde rol alır (Olechnowicz ve ark., 2018). Buna ek olarak, IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin üretilmesinin, insanlarda hafif ila orta derecede çinko eksikliğinden etkilendiği bildirilmektedir (Foster ve Samman, 2012).

İnflamatuvar sitokinlerin salınımında önemli rol oynayan çinkonun, aynı zamanda bağışıklık sisteminin işlevselliğinin sağlanabilmesi için de önemli olduğu bilinmektedir. Çinko taşıyıcıları olan Zrt-,Irt benzeri protein (ZIP) ve çinko taşıyıcı (ZnT) hücre içi çinko konsantrasyonlarının korunmasında görevlidir. ZnT taşıyıcıları hücre içi organellere çinko sekestrasyonunu teşvik ederken ZIP taşıyıcıları sitolojik çinko miktarını arttırmaktan sorumludur. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin özgül ZnT ve Zip transkriptlerinin ekspresyonunu yukarı ve aşağı yönlü düzenlediği gösterilmiştir (Lang ve ark., 2007). Cvijanovich ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı pediatrik çalışmada kritik hastalığın 3. gününde plazma çinko seviyeleri ile C- reaktif protein ve IL-6 seviyelerinin ters korele olduğunu göstermiştir (Cvijanovich ve ark., 2009). Jung ve arkadaşlarının yaşlı insanlar üzerinde yaptığı çalışmada da serum IL-6 ve CRP ile serum çinko seviyeleri arasında ters korelasyon olduğunu göstermiştir (Jung ve ark., 2015).

Mertens ve ark. (2015) yılında yaptığı çalışmada özellikle sepsisli hastalarda oksidatif stresin ve inflamatuvar biyobelirteçlerin artması ile çinko ve selenyum konsantrasyonları düştüğü bulunmuştur (Mertens ve ark., 2015). Bao ve arkadaşlarının yaşlı insanlarda yaptığı çalışmalarda çinko takviyesi sonrasında plazma çinko seviyelerinde önemli bir artış olurken CRP ve IL-6 gibi sitokinlerin plazma konsantrasyonlarında azalma görülmüştür (Bao ve ark., 2010). Yapılan diğer bir çalışmada çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan cerrahi sepsis hastalarında serum çinko düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve düşük serum çinko seviyesinin tekrar eden sepsis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Hoeger ve ark., 2017). Yine aynı çalışmadaki bilgiye göre, düşük çinko bulgularının akut faz yanıt sırasında fazla miktarda çinkonun yeniden dağıtılmasından mı yoksa kritik hastaların sepsisten önce çinko eksikliğinden mi kaynaklandığının hala net olmadığı ifade edilmiştir (Hoeger ve ark., 2017).

Bakır, yara iyileşmesinde ve antioksidan savunma sisteminde önemli bir eser element olup antioksidan enzimlerin düzgün çalışması için gereklidir (Marshall ve Thomas, 2007). Kritik hastalarda serum çinko düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Benzer şekilde bakır düzeylerinin de değişebileceği düşünülebilir. Farklı hasta gruplarında bakır düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Brealey ve arkadaşlarının septik hastalarda yaptığı çalışmada aşırı nitrik oksit üretimi ve antioksidan tükenmesi arasında bir ilişki bulunmuştur (Brealey ve ark., 2002). Kritik hastalık süresince iskemi-reperfüzyon hasarı gibi olayların neticesinde reaktif oksijen türleri artar ve bu durum antioksidan savunma sistemi tarafından dengelenmelidir. Antioksidan tükenmesi hastalığın şiddeti ve serbest radikallerin üretimi ile orantılıdır. Çinko ve bakır antioksidan özelliğe sahip süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) yapısında bulunur ve kritik hastada mortalite ve morbiditeye neden olan oksidatif stres hasarını azaltabilir (Besecker, 2015).

Kritik hastalarda oksidatif stresin artması sebebiyle antioksidan savunma sisteminde yer alan eser element ve vitamin seviyelerinin önem kazanabileceği

düşüncesi ile kritik hastalara eser element takviyelerinin fayda sağlayabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Örneğin, Rehou ve ark. (2018) yılında yaptığı çalışmada yanık sonrası oluşan oksidatif stres inflamatuvar ve hipermetabolik tepkileri indüklediği için antioksidan ve eser element takviyesinin oksidatif stresi azaltabileceği ve ardından inflamasyonu ve hipermetabolizmayı azaltacağı düşünüldü (Rehou ve ark., 2018). Bu düşünceye yönelik yapılan çalışmada akut yanık hasarı olan yetişkin hastalara 14 gün boyunca intravenöz multivitamin ve eser element takviyesi uygulandı (Rehou ve ark., 2018). Çalışmanın sonucunda, antioksidan ve eser element takviyesinin, hastalarda yanığa bağlı oksidatif stresin neden olduğu inflamasyonu azalttığı, ayrıca hipermetabolik yanıtın azalması ve bakteri klirensi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Rehou ve ark., 2018).

Travma hastalarında eser element kayıplarını ve seviyelerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada 11 ağır yaralı hastaya 1. günden 25. güne kadar intravenöz eser element takviyesi uygulanmış ve serum selenyum ve çinko seviyelerinin 7 güne kadar azaldığı sonrasında normale döndüğü gözlenirken, bakır seviyelerinin hızlı bir şekilde normale döndüğü ve 4 hastada 15. ve 25. Gün arasında referans aralıklarının üstüne çıktığı gözlenmiştir (Berger ve ark., 1996). Sonuç olarak, Se ve Zn düzeyi şiddetli travma ile yoğun olarak değişirken; Cu düzeyinde küçük değişimler meydana geldiği belirtilmiştir (Berger ve ark., 1996).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yanık hastalarına 30 gün boyunca her gün Cu, Zn ve Se takviyesi verilmesinin hastane yatış süresini ve bronkopnömoni riskini azalttığı gösterilmiştir (Berger ve ark., 1998). Bu çalışmalara ek olarak Bao ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada bir grup sağlıklı yaşlı hastaya verilen çinko takviyesinin anti-inflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiği saptanmış olsa da kritik hasta popülasyonunda bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bao ve ark., 2010).

Kritik hastalarda beslenme ve eser elementlerin önemli olduğu ve inflamasyon sırasında eser element düzeylerinin değiştiği yukarıda sözü edilen çalışmalarla desteklenmektedir. Ancak literatürde yoğun bakımda çinko ve bakır değişimlerinin inflamasyon biyobelirteçleri ve hasta sonlanımı ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, kritik hastalık sürecinde serum çinko, bakır düzeyleri ile inflamasyon biyobelirteçlerinin ilişkilerinin ve serum çinko ve bakır düzeyleri ile hastalık sonlanım ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.1. Araştırmanın Gerçekleştirildiği Yer**

“Kritik Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Mortalitenin İlişkisinin İncelenmesi” çalışması T.C. Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı’nda planlanmış ve Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ndan 13 Mayıs 2019 tarihinde İ5-261-19 numaralı karar numarasıyla alınan izin sonucunda gerçekleştirilmiştir.

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi 11 yataklı, 3.basamak bir yoğun bakım ünitesi olup farklı nedenlere bağlı tekli ve çoklu organ yetmezliği olan hastalar kabul edilmektedir. Başta sepsis ve akut solunum yetmezliği olmak üzere yoğun bakım ihtiyacı olan tüm hastalara destek verilebilmektedir. Öncelikli olarak dahili hastalar kabul edilmekle beraber postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan ya da komplike dahili problemleri olan cerrahi hastalar da gerektiğinde bu yoğun bakıma kabul edilmektedirler.

### **2.2. Araştırmanın Evren Örnekleme**

Eylül 2019 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi’ne kabul edilen 18 yaşından büyük, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onay formunu herhangi bir etki altında kalmadan (kendisi ya da yakını) kabul etmiş 55 gönüllü hasta ve dahil olma kriterini karşılayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği’ne rutin kontrol amaçlı başvuran 20 gönüllü çalışmaya katılmıştır.

### **2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar aşağıdaki kriterleri taşıyor olmaları durumunda çalışmaya dahil edildiler:

1. 18 yaşından büyük olması,
2. APACHE-II Skorunun 15'ten büyük olması,
3. Yoğun Bakım Ünitesi'nde enteral yolla beslenme tedavisi uygulanıyor olması,
4. Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu okuyup çalışmaya yazılı onay vermesi,
5. Yoğun Bakım Ünitesi'nde kalış süresinin en az 72 saat olarak öngörülmesi.

### **2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Yoğun Bakım Ünitesi'nde kalış süresinin 72 saatten kısa olarak öngörülmesi,
2. Önceden bakır ve çinko replasmanı ya da şelatör tedavi almasını gerektiren bir sağlık durumunun olması (malabsorbsiyon, anoreksia nervosa vb.),
3. Son dönem karaciğer hastası olması,
4. Kronik diyaliz programında olması,
5. Yanık veya travma nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi,
6. Terminal süreçte malignitesi olması.

### **2.2.3. Kontrol Gurubundaki Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri**

1. 18 yaşından büyük olması
2. Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki çalışmaya katılan gönüllü hastaların yaş-cinsiyet eşleştirmesine uygun olması.

### **2.2.4. Örneklem Sayısının Belirlenmesi**

“Kritik Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Mortalitenin İlişkisinin İncelenmesi” çalışması için gereken örneklem sayısının hesaplanması için “Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients” adlı makaleden travma ve kontrol grubu seruloplazmin verileri kullanıldı. G\*Power-3.1.92 programı aracılığıyla %80 güçte ve  $\alpha$  hatası 0,05 olacak şekilde yapılan analiz sonucunda minimum örneklem sayısı 55 olarak bulunmuştur.

## **2.3. Verilerin Toplanması**

### **2.3.1. Klinik ve Demografik Verilerin Toplanması**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, çalışma kriterlerini karşılayan ve onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Bir veri tabanı oluşturularak hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik verileri yanı sıra yoğun bakıma yatış nedeni, SOFA skoru, APACHE-II skoru, NUTRIC skoru, Charlson Komorbidite İndeksi gibi klinik verileri kaydedildi. Ayrıca, yoğun bakımdaki ilk 7 gün boyunca aldığı enteral ürün ve miktarları, hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığı, plazmaferez uygulanıp uygulanmadığı, rutin bakılan laboratuvar verilerinden CRP, prokalsitonin, albümin ve magnezyum düzeyleri rutin olarak kaydedildi.

Ek olarak, çalışmaya katılan hastalardan 1., 3. ve 7. günlerde rutin alınan kanlarla birlikte alınan kanlardan serum çinko ve bakır, seruloplazmin, IL-6 ve IL-10 ölçümleri yapıldı, düzeyleri kaydedildi.

Hasta sonlanımlarının değerlendirilebilmesi için hastaların mekanik ventilasyon süreleri, vazopressör ihtiyaç süreleri, yoğun bakım taburculuk tarihi, hastane taburculuk tarihi ve 28. gün sonunda sağ kalım durumları kayıt altına alınmıştır.

### **2.3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması**

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1., 3. ve 7. günlerde; sağlıklı gönüllülerden ise tek seferde 10 ml/lik kan örnekleri alındı. Örnekler, kanın pıhtılaşması için en az 15 dakika bekletildi ve daha sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Serum örnekleri otomatik pipet yardımı ile eppendorf tüplerine aktarıldı ve analiz zamanına kadar -20 °C derecede saklandı.

### **2.4. Örneklerin Analizi**

Santrifüj sonrasında saklanan serum örneklerinden uygun dilüsyon katsayısı ile Perkin Elmer AAnalyst atomik absorpsiyon spektroskopisinde, "WinLab32" programı yardımı ile serum çinko ve bakır düzeyleri ölçüldü. Standart solüsyonlar aracılığıyla oluşturulan kalibrasyon eğrisi hesaplandı ve her bir eser elementin serum seviyeleri 2'şerli tekrarlı ölçümlerle belirlendi (ThePerkin-ElmerCorporation, 1996).

Enzim immunoassy prensibine dayanan, ticari olarak temin edilen, Fine Test markasına ait hazır ELISA ölçüm kitinin kullanım talimatlarına uygun olarak serum IL-6 ve IL-10 sitokinlerinin düzeyleri belirlendi.

Serum seruloplazmin düzeyinin belirlenmesi için örnekler Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Gelen veriler hasta dosyalarına kaydedildi.

## **2.5. İstatiksel Değerlendirme**

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen veriler IBM SPSS 22.0.0.0 istatistik programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Yapılan analizlerde anlamlılık sınırı %95 olarak belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile belirlendi ve çıkan sonuçlar göz önünde bulundurularak parametrik ya da non parametrik testler yapıldı. Kategorik değişkenler için Ki Kare testi yapıldı. Gruplar arasında farkları incelemek için veriler normal dağılıyorsa t- testi, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında günler içindeki değişimlerin farklarının ikili olarak değerlendirildiği analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tekrarlı ölçümlerin analizinde Friedman İki Yönlü ANOVA kullanıldı. Mortalite ile bağımsız değişkenlerin ilişkisi Lojistik Regresyon analizi ile belirlendi. Korelasyon analizlerinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı.

### 3. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı yapılan 55 hastanın demografik ve klinik özellikleri Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Hastaların ortalama yaşı  $72,87 \pm 12,91$  olup %45'i erkek, %55'i kadındır. Ortalama beden kitle indeksi  $25,39 \pm 5,59$ 'dur. Hastalar yoğun bakım yatış nedenlerine göre sınıflandırıldığında başlıca yatış nedenleri pnömoni (%29,09), sepsis veya septik şok (%27,27), solunum yetmezliğidir (%23,64).

**Çizelge 3.1.** Sağ kalan ve ölen hastaların demografik özelliklerinin ve yatış nedenlerinin karşılaştırılması.

	Toplam Hasta (n=55)	Sağ Kalım (n=35)	Ölüm (n=20)	p
Yaş	$72,87 \pm 12,91$	$72,86 \pm 12,44$	$72,90 \pm 14,02$	0,951 <sup>1</sup>
Beden kitle indeksi	$25,39 \pm 5,59$	$26,12 \pm 5,57$	$24,12 \pm 5,33$	0,453 <sup>1</sup>
Erkek hasta oranı %	45,45	42,85	50,00	0,609 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> t testi, <sup>2</sup> ki kare testi

Ortalama  $\pm$  standart sapma

Elli beş kişiden oluşan hasta grubunun %36'sı yoğun bakıma kabul tarihinden itibaren 28 gün içinde vefat etmiştir (n=20). Ölen hastalar ile sağ kalan hastaların ortalama yaşları anlamlı farklılık göstermemektedir (ölen hastalar:  $72,90 \pm 14,02$ , sağ kalan hastalar:  $72,86 \pm 12,44$ ).

Yoğun bakıma kabul sırasında hesaplanan skorlamalar (APACHE II, SOFA, Charlson Komorbidite İndeksi, NUTRIC Skor) Çizelge 3.2'de verildi.

**Çizelge 3.2.** Sağ kalan ve ölen hastaların yoğun bakım skorlarının karşılaştırılması.

Yoğun Bakım Skorları	Toplam Hasta (n=55)	Sağ Kalım (n=35)	Ölüm (n=20)	P
APACHE II	23,56 ± 6,47 21 (18,5-26,5)	24,43 ± 6,93 22 (19,5-27,5)	22,05 ± 5,43 20,5 (18-25)	0,239 <sup>1</sup>
SOFA	6,13 ± 3,41 6 (3-8)	6,14 ± 3,47 6 (3-8)	6,1 ± 3,39 5,5 (4,5-7,25)	0,937 <sup>1</sup>
Charlson Komorbidite İndeksi	5,89 ± 2,34 6 (4-7)	6 ± 2,58 6 (4-8)	5,7 ± 1,89 6 (4-7)	0,651 <sup>2</sup>
NUTRIC skor	5,75 ± 1,57 5 (5-7)	5,86 ± 1,63 6 (5-7)	5,55 ± 1,47 5 (5-6)	0,523 <sup>1</sup>

APACHE II: Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation II

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NUTRIC: The Nutrition Risk in the Critically Ill

<sup>1</sup> t testi, <sup>2</sup> Mann Whitney U testi

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Çalışmaya dahil edilen yoğun bakım hastalarının %65,5'i mekanik ventilasyon desteği, %49,1'i vazopressör desteği almıştır. Mekanik ventilasyon ve vazopressör desteği alan hastaların ortalama destek süreleri sırasıyla 13,92 ± 10,85 gün ve 4,67 ± 5,68 gündür (Çizelge 3.3).

**Çizelge 3.3.** Sağ kalan ve ölen hastaların 28 gün yoğun bakım takip bilgileri.

28 günlük takip	Toplam Hasta (n=55)	Sağ Kalım (n=35)	Ölüm (n=20)	P
Mekanik ventilasyon desteği alan hasta sayısı	36 (%65)	22(%63)	14(%70)	0,592 <sup>1</sup>
Mekanik ventilasyon destek süresi (gün)	13,92 ± 10,85 7 (4-28)	17,27 ± 11,51 24 (5-28)	8,64 ± 7,35 5 (4-12,25)	0,636 <sup>2</sup>
Vazopressör desteği alan hasta sayısı	27(%49)	12(%34)	15(%75)	<b>0,004<sup>1</sup></b>
Vazopressör destek süresi (gün)	4,67 ± 5,68 3 (1,5-5)	5,75 ± 7,88 3 (1,75-4,25)	3,8 ± 3,05 3 (1,5-5,5)	0,526 <sup>2</sup>
Yoğun bakımda yatan hasta sayısı	55	35	20	
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	13,75 ± 9,01 10 (7-23)	15,97 ± 9,54 12 (8,5-28)	9,85 ± 6,54 7 (7-11,75)	0,063 <sup>2</sup>
Hastanede yatan hasta sayısı	34 (%62)	21 (%60)	13 (%65)	0,329 <sup>1</sup>
Hastane yatış süresi (gün)	10,35 ± 8,32 8,5 (4,5-13)	11,19 ± 9,76 9 (4-14)	9 ± 5,32 8 (7-13)	0,671 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ki kare testi, <sup>2</sup> Mann Whitney U testi

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Çalışmaya dahil edilen yoğun bakım hastalarının sağ kalım durumlarına göre kabul günü, 3. gün ve 7. gün serum eser element düzeyleri Çizelge 3.4'de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.4.** Sağ kalan ve ölen hastaların kan parametrelerinin karşılaştırması.

		1. Gün	3. Gün	7. Gün	p <sup>2</sup>
<b>Çinko (ug/dl)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	52,19 ± 19,58 48,41 (40,49-62,9)	58,32 ± 16,58 56,55 (48,39-68,78)	70,53 ± 25,84 66,45 (54,31-80,96)	<b>0,000</b>
	Ölenler (n=20)	54,51 ± 17,53 50,52 (44,26-66,56)	61,3 ± 21,25 55,63 (48,37-66,22)	67,03 ± 16,69 65,9 (53,87-74,13)	<b>0,030</b>
	p <sup>1, a</sup>	0,495	0,958	0,866	
<b>Bakır (ug/dl)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	128,8 ± 36,92 133 (107,9-148,6)	125,08 ± 33,65 123,7 (107,05-150,5)	118,48 ± 27,14 112,8 (101,9-143,7)	0,147
	Ölenler (n=20)	102,52 ± 26,57 100,24 (89,6-118,95)	99,79 ± 31,46 99,64 (76,85-113,95)	98,91 ± 40,59 94,82 (65,96-123,08)	0,179
	p <sup>1, a</sup>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	0,032	
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	1,94 ± 0,35 2 (1,74-2,2)	2,04 ± 0,22 2 (1,88-2,2)	2,11 ± 0,29 2,1 (1,92-2,3)	0,059
	Ölenler (n=20)	1,95 ± 0,39 1,95 (1,78-2,14)	2,15 ± 0,38 2,2 (1,87-2,32)	2,03 ± 0,38 1,9 (1,8-2,18)	0,559
	p <sup>1, a</sup>	0,979	0,333	0,081	
<b>Seruloplazmin (g/l)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	0,41 ± 0,12 0,42 (0,34-0,46)	0,38 ± 0,1 0,37 (0,32-0,46)	0,35 ± 0,09 0,34 (0,29-0,39)	<b>0,000</b>
	Ölenler (n=20)	0,32 ± 0,1 0,29 (0,24-0,42)	0,3 ± 0,09 0,31 (0,21-0,36)	0,3 ± 0,13 0,3 (0,2-0,37)	0,486
	p <sup>1, a</sup>	<b>0,005</b>	<b>0,004</b>	0,126	
<b>Cu/Seruloplazmin</b>	Sağ kalanlar (n=35)	313,59 ± 52,59 318,18 (286,79-334,22)	326,51 ± 39,38 324,52 (311,57-339,25)	339,65 ± 39,53 335,9 (311,35-357,62)	0,293
	Ölenler (n=20)	325,94 ± 57,46 334,85 (282,32-357,68)	337,46 ± 52,87 333,19 (314,96-362,2)	332,07 ± 62,79 322,81 (303,57-350,34)	0,846
	p <sup>1, a</sup>	0,452	0,411	0,398	

<sup>1</sup> Mann Whitney U testi , <sup>2</sup> Friedman İki Yönlü ANOVA

a: Bonferroni düzeltmesi uygulandığından anlamlılık sınırı p ≤ 0,0167 olarak alınmıştır.

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Hastaların ortalama serum bakır ve magnezyum seviyeleri tüm günlerde normal aralıkta (Cu normal değerleri erkek için: 95-130 µg/dl, kadın için: 95-140 µg/dl; Mg: 1,8-2,6 mg/dl) iken ortalama serum çinko seviyeleri kadınlarda tüm günlerde, erkeklerde ise 7. gün (76,37± 27,12 µg/dl) dışında normal aralıktan düşük seyretmiştir (Zn normal değerleri erkek için: 74-130 µg/dl, kadın için: 76-110 µg/dl).

Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinde sağ kalan ve ölen hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmuş olup ölenlerin ortalama serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri 1. ve 3. günlerde sağ kalanlara kıyasla daha düşüktür. Sağ kalan ve ölen hastaların çinko, magnezyum seviyeleri ve bakır/seruloplazmin oranı hiçbir günde istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının 1., 3. ve 7. gün serum bakır, çinko, magnezyum, seruloplazmin seviyeleri ve bakır/seruloplazmin oranı ortalaması karşılaştırıldı. Ortalama çinko düzeyleri hem sağ hem de ölen hastalarda zaman içinde anlamlı olarak artış göstermekteydi. Sağ kalan hastaların ortalama seruloplazmin düzeyleri günler içinde anlamlı olarak azalmaktaydı.

Hastaların akut faz protein değerleri hiçbir günde sağ kalan ve ölen hasta grubu arasında anlamlı fark göstermedi (Çizelge 3.5). Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının 1., 3. ve 7. gün CRP ortalaması ve prokalsitonin ortalaması anlamlı derecede farklı bulundu.

**Çizelge 3.5.** Sağ kalan ve ölen hastaların akut faz protein seviyelerinin karşılaştırılması.

		1. Gün	3. Gün	7. Gün	p <sup>3</sup>
<b>CRP (mg/dl)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	175,81 ± 150,04 129,5 (78,45-267,9)	113,99 ± 104,42 78,8 (35,65-156,3)	85,37 ± 76,11 63,9 (22,45-126,88)	<b>0,000</b>
	Ölenler (n=20)	155,88 ± 96,88 129,9 (93,33-178,2)	99,55 ± 65,02 93,7 (60,15-130,35)	59,53 ± 62,89 35,1 (19,2-69,1)	<b>0,000</b>
	p <sup>a</sup>	0,834 <sup>1</sup>	0,803 <sup>1</sup>	0,325 <sup>1</sup>	
<b>Prokalsitonin (ng/ml)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	18,69 ± 35,37 0,56 (0,26-10,69)	15,31 ± 31,41 0,78 (0,17-8,77)	3,04 ± 6,16 0,46 (0,16-1,57)	<b>0,000</b>
	Ölenler (n=20)	3,06 ± 5,99 0,73 (0,34-1,85)	4,39 ± 13,69 0,49 (0,27-1,47)	0,72 ± 0,96 0,39 (0,12-0,92)	<b>0,047</b>
	p <sup>a</sup>	0,979 <sup>1</sup>	0,683 <sup>1</sup>	0,479 <sup>1</sup>	
<b>Albümin (g/dl)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	2,75 ± 0,5 2,7 (2,3-3,16)	2,65 ± 0,47 2,59 (2,36-3)	2,65 ± 0,44 2,7 (2,26-2,97)	0,242
	Ölenler (n=20)	2,5 ± 0,5 2,38 (2,15-2,76)	2,58 ± 0,41 2,49 (2,26-2,71)	2,62 ± 0,36 2,63 (2,28-2,89)	0,234
	p <sup>a</sup>	0,074 <sup>1</sup>	0,555 <sup>2</sup>	0,852 <sup>2</sup>	

CRP: C-reaktif protein

<sup>1</sup> Mann Whitney U testi, <sup>2</sup> t testi, <sup>3</sup> Friedman İki Yönlü ANOVA

a: Bonferroni düzeltmesi uygulandığından anlamlılık sınırı  $p \leq 0,0167$  olarak alınmıştır.

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Çalışmamızda IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları vefat edenler ve sağ kalanlar arasında anlamlı fark göstermedi (Çizelge 3.6). Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının 1., 3. ve 7. gün serum sitokin düzeylerinin ortalaması karşılaştırıldı. Ölen hastaların ortalama IL-10 düzeyleri anlamlı derecede farklı bulundu.

**Çizelge 3.6.** Sağ kalan ve ölen hastaların sitokin seviyelerinin karşılaştırılması.

		<b>1. Gün</b>	<b>3. Gün</b>	<b>7. Gün</b>	<b>p<sup>2</sup></b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	100,77 ± 94,59 75,05 (23,77-185,41)	98,86 ± 86,46 73,54 (25,67-161,14)	74,58 ± 83,17 42,6 (12,03-143,72)	0,381
	Ölenler (n=20)	116,55 ± 100,48 77,76 (50,36-173,24)	99,64 ± 97,67 73,67 (25,82-130,66)	113,46 ± 108,77 53,98 (24,15-201,96)	0,472
	p <sup>1, a</sup>	0,292	0,857	0,090	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	Sağ kalanlar (n=35)	198,57 ± 446,14 40 (25,31-86,56)	141,42 ± 322,82 43,13 (25,16-87,34)	99,26 ± 234,2 31,56 (17,66-87,97)	0,181
	Ölenler (n=20)	199,25 ± 413,05 37,81 (26,88-130,47)	160,03 ± 371,69 27,19 (17,5-88,13)	149,31 ± 348,34 45 (25,63-69,69)	<b>0,014</b>
	p <sup>1, a</sup>	0,841	0,396	0,252	

<sup>1</sup> Mann Whitney U testi, <sup>2</sup> Friedman İki Yönlü ANOVA

a: Bonferroni düzeltmesi uygulandığından anlamlılık sınırı  $p \leq 0,0167$  olarak alınmıştır.

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Sağ kalan ve ölen hasta gruplarının 1., 3. ve 7. gün kan parametre düzeylerinin değişim oranlarının ortalaması Çizelge 3. 7’de karşılaştırıldı. Verilerin değişimi (3. gün- 1. gün) /1. gün, (7. gün- 1. gün) /1. gün ve (7. gün- 3. gün) /3. gün formülleri kullanılarak hesaplandı. Serum çinko ve seruloplazmin düzeylerinin değişimlerinin ortalaması yalnızca sağ kalan hastalarda anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Çinko düzeylerinin değişim ortalaması sağ kalan hasta grubunda anlamlı derecede artarken seruloplazmin düzeylerinin değişim ortalaması sağ kalan hasta grubunda anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca ölen hastaların IL-10 düzeylerinin değişimlerinin ortalaması anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

**Çizelge 3.7.** Sağ kalan ve ölen hastaların kan parametre değişimlerinin karşılaştırılması.

		1-3. Gün	1-7. Gün	3-7. Gün	p <sup>2</sup>
<b>Çinko</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	0,21 ± 0,41 0,15 (0-0,29)	0,45 ± 0,52 0,38 (0,04-0,65)	0,23 ± 0,33 0,12 (0,03-0,34)	<b>0,000</b>
	Ölenler (n=20)	0,15 ± 0,24 0,11 (-0,05-0,33)	0,32 ± 0,49 0,19 (-0,01-0,53)	0,14 ± 0,28 0,18 (0,02-0,26)	0,128
	p <sup>1, a</sup>	0,909	0,320	0,858	
<b>Bakır</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	-0,02 ± 0,11 -0,04 (-0,11-0,05)	-0,05 ± 0,21 -0,08 (-0,17-0,04)	-0,03 ± 0,19 -0,04 (-0,13-0,05)	0,247
	Ölenler (n=20)	-0,02 ± 0,12 -0,04 (-0,11-0,06)	-0,05 ± 0,24 -0,11 (-0,24-0,14)	-0,03 ± 0,18 -0,09 (-0,14-0,08)	0,115
	p <sup>1, a</sup>	0,949	0,735	0,686	
<b>Magnezyum</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	0,1 ± 0,32 0,05 (-0,08-0,19)	0,12 ± 0,25 0,05 (0-0,19)	0,05 ± 0,16 0,04 (-0,05-0,13)	0,665
	Ölenler (n=20)	0,13 ± 0,22 0,14 (-0,03-0,26)	0,05 ± 0,22 -0,01 (-0,07-0,11)	-0,03 ± 0,24 -0,07 (-0,19-0,05)	0,191
	p <sup>1, a</sup>	0,156	0,192	0,05	
<b>Seruloplazmin</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	-0,06 ± 0,16 -0,05 (-0,15-0)	-0,13 ± 0,18 -0,11 (-0,24--0,01)	-0,06 ± 0,18 -0,01 (-0,2-0,04)	<b>0,046</b>
	Ölenler (n=20)	-0,05 ± 0,21 -0,14 (-0,2-0,16)	-0,05 ± 0,28 -0,12 (-0,27-0,15)	-0,02 ± 0,2 -0,02 (-0,12-0,07)	0,678
	p <sup>1, a</sup>	0,820	0,487	0,58	
<b>Bakır/Seruloplazmin</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	0,06 ± 0,17 0,02 (-0,03-0,12)	0,11 ± 0,18 0,08 (-0,03-0,21)	0,05 ± 0,15 0,04 (-0,04-0,1)	0,633
	Ölenler (n=20)	0,05 ± 0,17 0,03 (-0,08-0,14)	0,03 ± 0,15 -0,01 (-0,1-0,14)	-0,01 ± 0,11 0 (-0,11-0,06)	0,801
	p <sup>1, a</sup>	0,793	0,115	0,215	
<b>IL-6</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	0,82 ± 2,49 -0,07 (-0,42-0,74)	1,45 ± 2,89 -0,02 (-0,81-4,38)	0,65 ± 2,65 -0,15 (-0,65-0,29)	0,343
	Ölenler (n=20)	0,21 ± 2,09 -0,16 (-0,65-0,07)	0,92 ± 2,81 0,01 (-0,59-1,28)	0,63 ± 1,42 0,18 (-0,37-0,8)	0,368
	p <sup>1, a</sup>	0,229	0,838	0,164	
<b>IL-10</b>	Sağ Kalanlar (n=35)	0,49 ± 1,91 -0,05 (-0,41-0,64)	-0,03 ± 0,87 -0,16 (-0,66-0,26)	-0,12 ± 0,58 -0,21 (-0,53-0,18)	0,128
	Ölenler (n=20)	-0,22 ± 0,42 -0,24 (-0,44- -0,08)	0,18 ± 0,79 -0,03 (-0,36-0,29)	0,46 ± 0,79 0,28 (0,01-0,82)	<b>0,003</b>
	p <sup>1, a</sup>	0,099	0,322	<b>0,005</b>	

<sup>1</sup> Mann Whitney U testi, <sup>2</sup> Friedman İki Yönlü ANOVA

a: Bonferroni düzeltmesi uygulandığından anlamlılık sınırı  $p \leq 0,0167$  olarak alınmıştır.

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Hastaların 28 gün sonlanımı ile bağımsız değişkenlerin ilişkisi incelendi (Çizelge 3.8). Vazopresör ihtiyacının bağımsız değişken olarak mortalite üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. Bakır bazı modellerde istatistiksel anlamlılık sınırını aşmak ile beraber, farklı modellerde bağımsız değişken olarak gösterilemedi.

IL-10 düzeyleri ile oluşturulan modellerde de vazopressör ihtiyacı olması tek anlamlı değişken olarak bulundu.

**Çizelge 3.8.** Mortalitenin bağımsız tahminleyiceleri.

Risk Faktörü	RR (%95 GA) <sup>a</sup>	p <sup>1</sup>
Vazopressör ihtiyacının olması	6,15 (1,37-27,55)	<b>0,018</b>
Bakır	1,03 (1-1,05)	<b>0,049</b>
SOFA	1,19 (0,96-1,48)	0,115
Çinko	1,00 (0,97-1,04)	0,929

a: RR: odds oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı

<sup>1</sup> Lojistik Regresyon analizi

Hastaların yoğun bakım kabul günü eser elementleri, akut faz proteinleri ve sitokinleri arasındaki korelasyonları Çizelge 3.9'da gösterilmiştir. Bakır, seruloplazmin ile çok kuvvetli ve albüminle zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterirken (R=0,853 p≤0,000, R=0,337 p≤0,000) çinko, seruloplazmin ve prokalsitonin ile zayıf düzeyde negatif korelasyon (R=-0,363 p=0,006, R=-0,323 p=0,016) göstermiştir. CRP, prokalsitonin ve IL-6 ile orta; IL-10 ile zayıf pozitif korelasyon (R=0,554 p≤0,000, R=0,423 p=0,002, R=0,332 p=0,013) gösterirken albümin ile orta düzeyde negatif korelasyon (R=-0,41 p=0,002) göstermiştir. Prokalsitonin IL-6 ile orta düzeyde pozitif korelasyon (R=0,488 p≤0,000) ve IL-10 ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon (R=0,355 p=0,008) gösterirken albümin ile orta düzeyde negatif korelasyon (R=-0,503, p≤0,000) gösterdi. Albümin ile IL-6 zayıf düzeyde negatif korelasyon gösterdi (R=-0,322 p=0,002). IL-10 ile IL-6 zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (R=0,371 p=0,007).

**Çizelge 3.9.** Hastaların 1. gün kan parametre korelasyonu.

1. Gün		Bakır	Çinko	Seruloplazmin	Mg	CRP	Albümin	PCT	IL-6	IL-10
Bakır (ug/dl)	R	1	-0,225	0,853	-0,05	-0,132	0,46	-0,228	-0,22	-0,246
	p	.	0,098	<b>0,000</b>	0,718	0,338	<b>0,000</b>	0,094	0,116	0,07
Çinko (ug/dl)	R	-0,225	1	-0,363	0,193	-0,115	0,081	-0,323	-0,197	-0,004
	p	0,098	.	<b>0,006</b>	0,157	0,404	0,559	<b>0,016</b>	0,162	0,975
Seruloplazmin (g/l)	R	0,853	-0,363	1	-0,148	-0,001	0,337	-0,03	0,027	-0,156
	p	<b>0,000</b>	<b>0,006</b>	.	0,28	0,997	<b>0,012</b>	0,828	0,852	0,254
Mg (mg/dl)	R	-0,05	0,193	-0,148	1	0,034	-0,006	0,096	0,088	0,356
	p	0,718	0,157	0,28	.	0,807	0,968	0,483	0,537	<b>0,008</b>
CRP (mg/dl)	R	-0,132	-0,115	-0,001	0,034	1	-0,41	0,554	0,423	0,332
	p	0,338	0,404	0,997	0,807	.	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	<b>0,013</b>
Albümin (g/dl)	R	0,46	0,081	0,337	-0,006	-0,41	1	-0,503	-0,322	-0,209
	p	<b>0,000</b>	0,559	<b>0,012</b>	0,968	<b>0,002</b>	.	<b>0,000</b>	<b>0,02</b>	0,125
PCT (ng/ml)	R	-0,228	-0,323	-0,03	0,096	0,554	-0,503	1	0,488	0,355
	p	0,094	<b>0,016</b>	0,828	0,483	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	.	<b>0,000</b>	<b>0,008</b>
IL-6 (pg/ml)	R	-0,22	-0,197	0,027	0,088	0,423	-0,322	0,488	1	0,371
	p	0,116	0,162	0,852	0,537	<b>0,002</b>	<b>0,02</b>	<b>0,000</b>	.	<b>0,007</b>
IL-10 (pg/ml)	R	-0,246	-0,004	-0,156	0,356	0,332	-0,209	0,355	0,371	1
	p	0,07	0,975	0,254	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>	0,125	<b>0,008</b>	<b>0,007</b>	.

Mg: Magnezyum, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, IL-6: İntelökin-6, IL-10: İntelökin-10

Yoğun bakım çalışma grubundaki hastaların kabul günü kan parametreleri ile yoğun bakımda hesaplanan skorlarının ilişkileri Çizelge 3.10'da özetlenmiştir. APACHE II skoru CRP ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon ( $R=0,364$   $p=0,006$ ), ve prokalsitonin ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $R=0,46$   $p\leq 0,000$ ) gösterirken albümin ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterdi ( $R=-0,508$   $p\leq 0,000$ ). SOFA ve NUTRIC skor prokalsitonin ile zayıf pozitif korelasyon gösterdi ( $R=0,367$   $p=0,006$ ,  $R=0,355$   $p=0,008$ ). SOFA skoru albümin ile zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $R=-0,508$   $p\leq 0,000$ ) gösterirken NUTRIC skoru albümin ile orta düzeyde negatif korelasyon ( $R=-0,479$   $p\leq 0,000$ ) gösterdi.. IL-6, SOFA skoru ile orta düzeyde pozitif korelasyon ( $R=0,452$   $p=0,001$ ) gösterirken NUTRIC skoru ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon ( $R=0,309$   $p=0,026$ ) gösterdi . IL-10, APACHE II ve SOFA skoru ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdi ( $R=0,268$   $p=0,048$ ,  $R=0,365$   $p=0,06$ ).

**Çizelge 3.10.** Hastaların 1. gün kan parametreleri ile yoğun bakım skorları korelasyonu.

		APACHE II	SOFA	NUTRIC	Charlson
Bakır (ug/dl)	R	-0,188	-0,203	-0,172	0,07
	P	0,169	0,137	0,209	0,614
Çinko (ug/dl)	R	-0,124	-0,203	-0,156	0,113
	P	0,367	0,137	0,254	0,411
Magnezyum (mg/dl)	R	-0,058	0,072	-0,127	-0,272
	P	0,676	0,601	0,356	<b>0,045</b>
CRP (mg/dl)	R	0,364	0,163	0,166	-0,287
	P	<b>0,006</b>	0,235	0,225	<b>0,033</b>
Albümin (g/dl)	R	-0,508	-0,359	-0,479	-0,029
	P	<b>0,000</b>	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>	0,834
Prokalsitonin (ng/ml)	R	0,46	0,367	0,355	-0,228
	P	<b>0,000</b>	<b>0,006</b>	<b>0,008</b>	0,094
Seruloplazmin (g/l)	R	-0,062	0,039	0,003	0,054
	P	0,655	0,78	0,985	0,697
IL-6 (ng/ml)	R	0,264	0,452	0,309	0,038
	P	0,058	<b>0,001</b>	<b>0,026</b>	0,787
IL-10 (ng/ml)	R	0,268	0,365	0,236	-0,291
	P	<b>0,048</b>	<b>0,006</b>	0,083	<b>0,031</b>

CRP: C-reaktif protein, IL-6: İntelökin-6, IL-10: İntelökin-10

APACHE II: Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation II

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NUTRIC: The Nutrition Risk in the Critically Ill

Yoğun bakım kritik hasta grubundaki hastaların çinko, bakır ve akut faz proteinlerinin değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla korelasyon testleri yapıldı (Çizelge 3.11). Verilerin değişimi (7. gün- 1. gün) /1. gün formülü kullanılarak hesaplandı. Değişim oranlarına yapılan korelasyon testi sonucunda çinko değişim oranı ile bakır değişim oranı zayıf düzeyde pozitif korele ( $R=0,278$   $p=0,044$ ), CRP değişim oranı ile çinko değişim oranı zayıf düzeyde negatif korele ( $R=-0,353$   $p=0,017$ ) ve prokalsitonin değişim oranı ile çinko değişim oranı orta düzeyde negatif korele ( $R=-0,547$   $p\leq 0,000$ ) bulundu. Bakır değişim oranı ile seruloplazmin değişim oranı arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulundu ( $R=0,793$   $p\leq 0,000$ ). CRP değişim oranı ile albümin değişim oranı zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $R=-0,375$   $p=0,012$ ) gösterirken prokalsitonin değişimi ile CRP değişimi orta düzeyde pozitif korelasyon ( $R=0,481$   $p=0,001$ ) gösterdi.

Çizelge 3.11. Hastaların eser element ve akut faz protein değişim korelasyonu.

		Çinko Değişim Oranı	Bakır Değişim Oranı	CRP Değişim Oranı	Seruloplazmin Değişim Oranı	Albümin Değişim Oranı	Prokalsitonin Değişim Oranı
Çinko Değişim Oranı	R	1	0,278	-0,353	0,108	0,012	-0,547
	p	.	<b>0,044</b>	<b>0,017</b>	0,441	0,939	<b>0,000</b>
Bakır Değişim Oranı	R	0,278	1	0,231	0,793	-0,003	-0,141
	p	<b>0,044</b>	.	0,128	<b>0,000</b>	0,984	0,366
CRP Değişim Oranı	R	-0,353	0,231	1	0,233	-0,375	0,481
	p	<b>0,017</b>	0,128	.	0,123	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>
Seruloplazmin Değişim Oranı	R	0,108	0,793	0,233	1	0,024	-0,032
	p	0,441	<b>0,000</b>	0,123	.	0,871	0,838
Albümin Değişim Oranı	R	0,012	-0,003	-0,375	0,024	1	-0,211
	p	0,939	0,984	<b>0,012</b>	0,871	.	0,18
Prokalsitonin Değişim Oranı	R	-0,547	-0,141	0,481	-0,032	-0,211	1
	p	<b>0,000</b>	0,366	<b>0,001</b>	0,838	0,18	.

CRP: C-reaktif protein

Çalışmamızda ayrıca, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran 20 hastadan kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubu ile kontrol grubu cinsiyet, yaş, BKİ, çinko, bakır, seruloplazmin, IL-6 ve IL-10 değerleri bakımından karşılaştırıldı (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri ve kan parametre verileri.

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=20)	p
Erkek	25	9	0,972 <sup>1</sup>
Yaş	72,87 ±12,91	73,25 ±3,95	0,917 <sup>2</sup>
BKİ	25,39 ±5,59	27,81 ±2,68	<b>0,016<sup>2</sup></b>
Çinko (ug/dl)	53,03 ± 18,73 49,77 (40,77-64,39)	94,96 ± 30,34 87,75 (71,88-109,58)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Bakır (ug/dl)	119,24 ± 35,63 112,6 (97,17-140,45)	93,8 ± 21,46 90,94 (78,1-109,13)	<b>0,003<sup>3</sup></b>
Seruloplazmin (g/l)	0,38 ± 0,12 0,38 (0,3-0,44)	0,37 ± 0,08 0,35 (0,31-0,38)	0,476 <sup>3</sup>
Bakır/Seruloplazmin	318,08 ± 54,22 319,41 (284,8-352,72)	262,27 ± 56,22 249,22 (228,76-305,34)	<b>0,000<sup>2</sup></b>
IL-6 (ng/ml)	106,53 ± 96,11 76,4 (27,4-186,9)	0,76 ± 1,2 0,16 (0,09-1,23)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
IL-10 (ng/ml)	198,82 ± 430,53 40 (25,31-92,19)	10,96 ± 29,3 0,25 (0,22-9,38)	<b>0,000<sup>3</sup></b>

BKİ: Beden kitle indeksi, İntelökin-6, IL-10: İntelökin-10

<sup>1</sup> ki kare testi, <sup>2</sup> t testi, <sup>3</sup> Mann Whitney U testi

Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (1. Çeyrek- 3. Çeyrek)

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $73,25 \pm 3,96$  olup %45'i erkek hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun serum bakır, bakır/seruloplazmin oranı, IL-6 ve IL-10 değerleri anlamlı derecede yüksek iken serum çinko seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında kritik hastalarda, kontrol grubuna kıyasla serum bakır, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek, çinko düzeylerinin ise anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu. Sağ kalan ve vefat eden hastalar karşılaştırıldığında demografik özellikleri, akut hastalık şiddetleri, altta yatan hastalıkları ve beslenme açısından risk durumları benzerdi. Yoğun bakım hasta grubunun serum çinko, bakır, seruloplazmin ve magnezyum seviyeleri incelendiğinde 1. ve 3. gün serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri sağ kalan hasta grubunda vefat edenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu fark 7. günde saptanamadı. Öte yandan, 1., 3. ve 7. gün serum çinko ve magnezyum düzeyleri sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark göstermedi. Ayrıca, çalışmamızda kabul günü serum bakır ve çinko düzeyleri ile mortalite ilişkili bulunmadı.

Bakırın çinkonun aksine akut faz yanıtın bir parçası olarak arttığı bilinmektedir (Galloway ve ark., 2000). Antioksidan özellikli CuZn-süpreoksit dismutazın yapısında bulunan bakır serbest radikal savunmasında ve immün fonksiyonlarında önemli rol oynar. İnflamatuar durumdaki hastaların ortalama serum bakır konsantrasyonlarının daha yüksek olmasının sebebinin vücudun inflamasyona karşı fizyolojik yanıtı olabileceği düşünülmektedir (Fooladi ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda da ölen ve sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında çinko düzeyleri arasında belirgin fark saptanmazken 1. ve 3. günlerdeki bakır düzeyleri sağ kalan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Cander ve arkadaşlarının 36 kritik hastada yaptığı çalışmada 6 hasta vefat etmiş ve vefat edenlerde sağ kalanlara kıyasla ortalama çinko düzeyi daha düşük bulunurken ortalama bakır düzeyi daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Cander ve ark., 2010). Linko ve arkadaşlarının 2011 yılında akut solunum yetmezliği sebebi ile yoğun bakımda yatan 551 hasta ile yaptığı çalışmada septik şok tanılı 96 hastada serum çinko seviyesinin ölen ve sağ kalanlar arasında anlamlı bir fark göstermediğini tespit etmiştir (Linko ve ark., 2011). Hoeger ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakımda yatan 44 sepsisli hastada yaptığı çalışmada ise başvuru sırasında ölçülen serum çinko seviyeleri vefat edenlerde sağ kalanlara kıyasla

anlamli olarak daha d̄uşuk bulunmuştur (Hoeger ve ark., 2017). Lee ve arkadaşlarının 2019 yılında 167 hasta ile yaptığı çalışmada cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul esnasında serum çinko konsantrasyonları ölçülmüş ve çalışmamıza benzer olarak serum çinko konsantrasyonları d̄uşuk saptanmıştır (Lee ve ark., 2019).Ancak bu çalışmada hastaların yoğun bakıma kabulü sırasında ölçülen serum bakır konsantrasyonları da d̄uşuk bulunmuştur. D̄uşuk bakır konsantrasyonları olan hastalarda takviye sonrası artan bakır konsantrasyonu ile mortalite ters korele bulunmuştur. Hastalarda bakır durumunun tespitinde en yaygın metod serum bakır ve seruloplazmin ölçümüdür. Ancak seruloplazminin pozitif akut faz reaktanı olması ve fizyolojik stres altında seruloplazmin sentezinin artışından dolayı hastaların bakır durumunu tam olarak yansıtıp yansımadığı belirsizdir (Lee ve ark., 2019).

Literatürde seruloplazminin akut faz reaktanı olup inflamasyon, stres ve enfeksiyon durumunda artış gösterdiği bilinmektedir (Healy ve Tipton, 2007). Bakhautdin ve arkadaşlarının farelerde inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilgili yaptığı çalışma sonucunda akut faz reaksiyonu sırasında artan serum seruloplazminin anti inflamatuvar fonksiyona sahip olduğu belirtilmiştir (Bakhautdin ve ark., 2013). Çalışmamızda sağ kalan hasta grubunun seruloplazmin seviyesi, ölen hastalara kıyasla daha yüksek olmakla beraber günler içinde anlamlı derecede azalma gösterdi. Çalışmamızda sağ kalan hastalarda inflamatuvar sürecin kontrol altına alınması ile beraber serum seruloplazmin düzeylerinin de d̄uşüşe geçtiği düşünülebilir. Yedinci gün de seruloplazmin düzeyleri her iki grupta benzerdi.

Çalışmamızda ek olarak sağ kalan hasta grubunun ve ölen hasta grubunun CRP, prokalsitonin, albümin ve IL-6 ile IL-10 düzeyleri karşılaştırıldı. Bu değerler normal aralıklarına göre belirgin yüksek bulunmakla beraber gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde, Silvestre ve arkadaşlarının 2009 yılında 158 sepsis hastası ile yaptığı çalışmada serum CRP konsantrasyonu ile sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında fark bulunmamıştır (Silvestre ve ark., 2009). Öte yandan Ryoo ve arkadaşlarının 1772 septik şok tanılı hasta ile yaptığı çalışmada CRP düzeyi ile sağ kalan ve ölen hasta grupları karşılaştırılmış ve kabul günü CRP seviyesi ile sağ ve ölen

hasta gruplarında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Ryoo ve ark., 2019). Koozi ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında da 819 sepsis tanılı hastada sağ kalan ve ölen hasta gruplarının serum CRP seviyeleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Koozi ve ark., 2020).

Sudhir ve arkadaşlarının sepsis veya septik şok tanılı 100 hastada yaptığı çalışmada serum prokalsitonin seviyesi ile sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında fark bulunmamıştır (Sudhir ve ark., 2011). Arora ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı meta analizin sonucunda sepsis tanılı hastalarda prokalsitonin konsantrasyonları vefat eden hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Arora ve ark., 2015). Öte yandan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer olarak Ryoo ve arkadaşlarının 1.772 hasta ile yaptığı çalışmada da septik şok hastalarında prokalsitonin konsantrasyonu ile sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında fark bulunmamıştır (Ryoo ve ark., 2019). Literatürde CRP ve prokalsitonin mortalite ile ilişkisi tartışmalıdır. CRP seviyesinin prognostik belirteçten ziyade tedaviye yanıt belirteci olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Pierrakos ve Vincent, 2010). Prokalsitonin sepsisin başlangıcından 2-4 saat sonra artmaya başlayıp 24-48 saat sonra pik değere ulaşırken CRP seviyesinin artışı inflamatuvar yanıttan 24-48 saat sonra olması beklenir (Du Clos ve Mold, 2004; Meisner, 2014). Bu sebeple kabul günü CRP ve prokalsitonin sağ kalan ve ölen hastalarda farklılık göstermeyebilir.

Yap ve arkadaşlarının kritik hastalığa sahip 1.003 hasta ile yaptığı çalışmada kabul günü albümin seviyesi ile sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (Yap ve ark., 2002). Literatürde Akirov ve arkadaşlarının 30732 hastada yaptığı çalışmada hastaneye kabul sırasında düşük albümin seviyesi artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Akirov ve ark., 2017). Kendall ve arkadaşlarının 577 sepsis tanılı hasta ile yaptığı çalışmada serum albümin konsantrasyonu ile sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Kendall ve ark., 2019). Basile-Filho ve arkadaşlarının 83 cerrahi sepsis tanılı hastada yaptığı çalışmada serum albümin seviyesi sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Basile-Filho ve ark., 2019).

Ancak unutulmamalıdır ki, albümin düzeyleri üretim hızı, kayıplar ve tedavi amaçlı replasmandan etkilenebilir. Nitekim, yoğun bakımdaki en sık tanılardan birisi olan septik şokta sıvı resüsitasyonu sırasında kristaloid sıvılarından sonra albümin içeren solüsyonların da kullanılabilmesi belirtilmektedir (Rhodes ve ark., 2017). Dahili hastaların izlendiği ünitemizde kronik karaciğer hastalığı gibi üretimi kısıtlayabilecek durumlar, nefrotik sendrom gibi kayıpların arttığı durumlar ve çeşitli endikasyonlarla albümin replasmanlarının düzeylerdeki değişimleri önemli oranda etkilemiş olabileceği düşünülebilir.

Srisangthong ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada 203 sepsis tanılı hastada serum IL-6 konsantrasyonunun sağ kalan hastalarda daha düşük olduğu bulunmuş ve mortalite ile anlamlı ilişki saptanmıştır (Srisangthong ve ark., 2013). Oda ve arkadaşları SIRS ya da sepsis tanılı 40 hastada yaptığı çalışmada kabul IL-6 seviyeleri ile sağ kalanlar ve vefat edenler arasında anlamlı fark bulmamış ancak yoğun bakım yatış süresi boyunca ölçülen IL-6 düzeylerinin ortalaması vefat edenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Oda ve ark., 2005). Wunder ve arkadaşlarının 33 sepsis tanılı hastada yaptığı çalışmada vefat edenlerin sağ kalanlara kıyasla kabul gününde anlamlı derecede daha yüksek PCT ve IL-10 değerlerini sahip olduğu gösterilirken IL-6 seviyelerinde sağ kalan ve ölen hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Wunder ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda ise IL-6 gruplar arasında ve günler arasında fark göstermemekle beraber, vefat eden hasta grubunda IL-10 düzeylerinde günler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sağ kalan hasta grubu ile karşılaştırıldığında vefat eden hasta grubunda 3. ve 7. günler arasındaki fark daha yüksek ve pozitif yönde olup istatistiksel anlamlıdır.

Çalışmamızda sağ kalan hastalarda serum çinko düzeyi anlamlı artarken CRP ve prokalsitonin düzeyleri anlamlı azaldı. Akut faz yanıtında serum çinko konsantrasyonunun da yer aldığı düşünülebilir. Akut faz yanıt başlangıcında çinkonun plazmadan dokulara yeniden dağılımını takiben çinko düzeyleri hızla düşer ve hipozinkemi durumu oluşur (Cousins ve Leinart, 1988). Çalışmamızın sonucu da bu durumu desteklemektedir. 2011 yılında Besecker ve arkadaşlarının erişkin yoğun

bakım ünitesinde 56 katılımcı ile (22 septik, 22 septik olmayan yoğun bakım hastası, 12 sağlıklı birey) yaptığı çalışmada tüm hasta grubu birlikte incelendiğinde serum çinko konsantrasyonu ile IL-6 ve IL-10 düzeyleri anlamlı düzeyde ters korele bulunmuştur (Besecker ve ark., 2011).

Serum albüminin çinko, bakır ve kalsiyum gibi birçok eser elementin taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (Lu ve ark., 2008). Çalışmamızda bakır ve albümin arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken çinko ve albümin arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bulduğumuz sonuçtan farklı olarak Ruocco ve arkadaşlarının 95 kritik hastada yaptığı çalışmada çinko ve albümin arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Cirino Ruocco ve ark., 2018). Pozitif akut faz reaktan olan seruloplazmin ve inflamatuvar yanıt sırasında baskılanan serum çinko anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Çalışmamızda prokalsitonin ve çinko anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak Hoeger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitonin ve çinko anlamlı olarak ters ilişkili bulunmuştur (Hoeger ve ark., 2017). Serum bakır konsantrasyonundaki değişiklikler genellikle kandaki seruloplazmin konsantrasyonuna paraleldir (Trumbo ve ark., 2001). Çalışmamızda da bakır ile seruloplazmin anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.

Lelubre ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede CRP'nin IL-6'nın uyarılmasına yanıt olarak karaciğerde üretilen pozitif akut faz protein olduğu ve enfeksiyon, inflamasyon bölgelerinde 1.000 kata kadar daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (Lelubre ve ark., 2013). Sheldon ve arkadaşlarının 64 yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada CRP ve IL-6'nın anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (Sheldon ve ark., 1993). Çalışmamızda akut faz proteinleri ile sitokinlerin korelasyonu incelendi ve CRP ve albümin anlamlı negatif korelasyon, CRP ve prokalsitonin, IL-6 ve IL-10 anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Literatürde de bulduğumuz sonuçlara benzer olarak Nakamura ve arkadaşlarının yoğun bakımda 116 hastada yaptığı çalışmada CRP ve prokalsitonin anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (Nakamura ve ark., 2009). IL-6'nın albümin sentezinin baskılanmasında görev aldığı literatürde yer almaktadır (Moshage ve ark., 1987). Bu durum akut

inflatuar yanıt sırasında albümin düzeylerindeki düşüşü açıklamaktadır. Quispe ve arkadaşlarının yoğun bakıma kabul alan 78 kritik hastada yaptığı çalışma sonucunda albümin ile IL-6 ve IL-10 arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Quispe ve ark., 2016). Çalışmamızda da albümin ile prokalsitonin ve IL-6 anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

Buratti ve arkadaşlarının miyokardiyal enfarktüs tanılı hastalarda yaptığı çalışmada tepe seviye prokalsitonin ile IL-6 arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Buratti ve ark., 2001). Harbarth ve arkadaşlarının SIRS ya da sepsis tanılı 78 kritik hastada yaptığı çalışmada IL-10 ile prokalsitonin ve IL-6 anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Harbarth ve ark., 2001). Bu çalışmadaki sonuca benzer olarak bizim çalışmamızda da IL-10 ile IL-6 anlamlı pozitif korele bulundu. Çalışmamızda prokalsitonin ile IL-6 ve IL-10 arasında da anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda akut faz proteinleri ile yoğun bakım skorlamalarından biri olan APACHE II arasındaki ilişki incelendi ve serum CRP ve prokalsitonin değerleri ile APACHE II arasında anlamlı pozitif, albümin ile anlamlı negatif korelasyon bulundu. Benzer şekilde Atik ve arkadaşlarının 61 acil yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada prokalsitonin ile APACHE II arasında anlamlı pozitif, albümin ile anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Atik ve ark., 2020). Çalışmada bulduğumuz sonuçlara benzer olarak Yanaral ve arkadaşlarının 67 kritik hastada yaptığı çalışmada yoğun bakım kabul serum CRP ve prokalsitonin seviyeleri ile APACHE II skoru anlamlı derecede pozitif korele bulunmuştur (Yanaral ve ark., 2010).

Çalışmamızda akut faz proteinleri ile yoğun bakım skorlamalarından biri olan SOFA arasındaki ilişki incelendi ve albümin seviyeleri ile anlamlı negatif, prokalsitonin seviyeleri ile anlamlı pozitif korelasyon bulunurken CRP seviyeleri ile SOFA arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Sonuçlarımıza benzer olarak Atik ve arkadaşlarının 61 acil yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada CRP seviyeleri ile SOFA arasında anlamlı ilişki bulunmamış, prokalsitonin seviyesi ile SOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada albümin seviyeleri ile SOFA

arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Atik ve ark., 2020). Yin ve arkadaşlarının iç hastalıkları ve cerrahi yoğun bakımda toplam 50 hasta ile yaptığı çalışmada düşük serum albümin seviyesi ile yüksek SOFA skorunu anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (Yin ve ark., 2018). Yanaral ve arkadaşlarının 61 yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada prokalsitonin ve CRP seviyeleri ile SOFA arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Yanaral ve ark., 2010).

Çalışmamızda IL-6 ve IL-10 ile yoğun bakım skorlamalarından olan APACHE II ve SOFA arasındaki ilişki incelendi. IL-10 ile APACHE II ve SOFA anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, IL-6 yalnızca SOFA ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Glynn ve arkadaşlarının toplum kökenli pnömoni tanılı 38 hastada yaptığı çalışmada IL-10 ve IL-6 seviyeleri APACHE II skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir (Glynn ve ark., 1999). Oda ve arkadaşlarının SIRS ya da sepsis tanılı 40 hasta ile yaptığı çalışmada IL-6 konsantrasyonu ile SOFA skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Oda ve ark., 2005). Srisangthong ve arkadaşlarının 92 yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada IL-6 ile APACHE II ve SOFA skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Shimazui ve ark., 2017). Elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak Matsumoto ve arkadaşlarının 31 sepsis tanılı hastada yaptığı çalışmada IL-10 ile SOFA anlamlı pozitif korele bulunurken IL-6, SOFA ile pozitif korelasyon göstermiş ancak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Matsumoto ve ark., 2018). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromlu (SIRS) hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serum IL-6 seviyesinin SOFA skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Iwase ve ark., 2019).

Çalışmamızda eser elementlerin düzeylerindeki değişim ile akut faz reaktanlarının düzeylerindeki değişimlerin ilişkisi incelenmiştir. Buna göre çinko düzeylerindeki değişim ile CRP ve PCT değişimi anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Hoeger ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda da bizim çalışmamıza benzer olarak tekrarlı sepsis atakları olmayan yoğun bakım hastalarında total serum çinko seviyesi 3. günde kabul gününe kıyasla artış gösterirken PCT ve CRP azalış göstermiştir. Benzer şekilde tekrarlı sepsis ataklarına sahip hastalarda çinko seviyesi

değişim göstermezken PCT ve CRP seviyesi yüksek seyredip azalma göstermemiştir (Hoeger ve ark., 2017). Bu sebeple akut faz yanıtın serum çinko konsantrasyonunu etkilediği düşünülebilir. Craig ve arkadaşlarının akut sorunlarla başvuran geriatri hastalarında yaptığı çalışmada çalışmamızın sonucuna benzer olarak serum CRP ve çinko seviyeleri arasında negatif korelasyon bulmuştur (Craig ve ark., 1990). Literatürde serum çinko konsantrasyonunun çinko durumunun tespitinde önemli bir biyobelirteç olmasına rağmen inflamasyon ve enfeksiyon durumunda serum çinko düzeylerinin baskılandığı bilinmektedir (Mburu ve ark., 2010). Kritik hastaların serum çinko konsantrasyonlarının takibi daha zordur çünkü kritik hastalık durumunda akut faz yanıt esnasında serum çinko düzeyi hızla düşebilir (Besecker, 2015). Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında yüksek CRP konsantrasyonundaki azalışı takiben serum çinko seviyesi artış gösterir. Bu sebeple çinko eksikliği tespit edilirken serum çinko seviyesinin düşüklüğü ile birlikte CRP konsantrasyonunun takibi de düşünülebilir.

Çalışmamız yaşları 45 ile 96 arasında değişen hasta grubundan ve yaşları 61 ile 88 arasında değişen kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta grubu ile kontrol grubu serum parametreleri arasındaki fark literatürle uyumlu olarak bulundu. Hasta grubunda serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hoeger ve arkadaşlarının 18 komplike olmayan cerrahi, 44 septik cerrahi hasta ve 20 sağlıklı hastadan oluşan gruplar ile yaptığı çalışmada septik olan ve olmayan cerrahi hasta gruplarında serum çinko konsantrasyonunu sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulmuştur (Hoeger ve ark., 2017). Çalışmamızda serum bakır düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum seruloplazmin konsantrasyonu hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi. Dubick ve arkadaşlarının yoğun bakımda yanık ve travma hasta grubunda ve sağlıklı kontrol hasta grubunda yaptığı çalışmada hasta grubunun serum çinko konsantrasyonları kontrollerden daha düşük ve serum bakır konsantrasyonları kontrollere göre daha yüksek, hasta ve kontrol grubundaki serum seruloplazmin konsantrasyonları da benzer bulunmuştur (Dubick ve ark., 2015). Romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hasta gruplarında serum bakır konsantrasyonu anlamlı derecede

yüksek bulunmuştur (Chakraborty ve ark., 2015; Schneider ve ark., 2020). Bu durum, çalışmamızın da gösterdiği üzere, akut inflamatuvar süreçlerde bakır düzeylerinin düşme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir.

Young ve arkadaşlarının ağır, kapalı kafa yaralanması 68 hasta ile yaptığı çalışmada çinko desteği alan hastaların almayan hastalara kıyasla daha düşük 30 günlük ölüm oranı bulmuş ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Young ve ark., 1996). Heyland ve arkadaşlarının çinko desteğinin klinik sonuçları üzerine yaptığı meta analizde çinko takviyesinin yoğun bakımda kalış süresini ve mortalite oranını düşürdüğü bulmuş ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (Heyland ve ark., 2008). Lee ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakımda yatan 167 hastayla yaptığı çalışmada standart formülasyonda (Cu 1 mg, Mn 50 µg, Zn 5,0 mg, Chromium 10 µg) eser element desteği verilmiş ve serum çinko seviyesi ilk güne göre artış gösteren hastalar ilk güne göre azalış gösteren hastalara göre anlamlı derecede daha düşük ölüm oranı göstermiştir (Lee ve ark., 2019). Çalışmalardaki farklı istatistiksel anlamlılıklar hastaların çeşitliğinden ve çalışma büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde yoğun bakımda bakır desteğinin klinik sonuçlarını inceleyen çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Lee ve ark. (2019) 167 cerrahi yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada standart formülasyonda (Cu 1 mg, Mn 50 µg, Zn 5,0 mg, Chromium 10 µg) eser element desteği verilmiş ve takviye sonrası artan bakır konsantrasyonuna sahip hastaların takviye sonrası bakır konsantrasyonu azalan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük ölüm oranı gösterdiği bulunmuştur (Lee ve ark., 2019). Ancak bu çalışmada yalnızca bakır desteği verilmeyip standart formda eser element takviyesi yapıldığından ölüm oranının hastalardaki çinko seviyesine bağlı olarak düştüğü de düşünülebilir. Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının ortalama serum bakır seviyesi tüm günlerde normal aralıkta olduğu saptanmış olup replasmanın tedavi ve mortalite üzerine etkisi öngörülememektedir. Kritik hastalarda rutin bakır replasmasının gerekliliği ve etkinliği için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir takım temel kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızdaki hasta sayısı bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalar dikkate alınarak güç analizi ile belirlenmiştir. Ancak bazı parametrelerde değerler gruplar arasında farklı görünmekle beraber bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Ayrıca çalışmamızın tek merkezli olması da önemli bir kısıtlılıktır. Hasta grubunun, her ne kadar dahili hastalar olarak ve dahil edilme kriterleri ile sınırlanmış olsa da heterojen bir hasta popülasyonundan oluşması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Ek olarak çalışmamızın en önemli kısıtı serum çinko ve bakır konsantrasyonlarının kritik hastalık veya enfeksiyona yanıtı sebebiyle vücut depolarının gerçek durumunu yansıtmayı yansıtmadığını belirleyemememizdir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda serum bakır düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Akut hastalık seyrinde saptanan serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin artışı vücudun inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olabilir, akut hastalık durumunda bakır düzeyleri değerlendirilirken bu noktaya dikkat edilmesi gerekir.

Yoğun bakım hastalarında vefat eden hasta grubunda serum bakır ve seruloplazmin seviyeleri sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Yoğun bakım kabul günü serum bakır ve çinko düzeyleri ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.

Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda çinko düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. İnflamatuvar yanıt sırasında saptanan düşük serum çinko seviyesinin pozitif akut faz reaktanlarının düzeyleri ile ters korele olduğu görülmüştür. Bu sebeple çinko eksikliği değerlendirilirken inflamasyon varlığı ve derecesinin de göz önünde bulundurulması önerilir.

Sağ kalan ve vefat eden hastalarda günler içerisinde çinko düzeyleri artış göstermiştir. Çinko düzeylerindeki değişim sağ kalan ve vefat eden hasta grubunda anlamlı olarak farklıdır. Ancak gruplar arasında çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda IL-6 ve IL-10 düzeyleri belirgin olarak yüksek olup, bu durum proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolların aktif olduğuna

işaret etmektedir. Gruplar arasında sitokin düzeyleri farklı bulunmamış olsa da ölen hastalarda 1., 3. ve 7. günler arasında IL-10 düzeyleri anlamlı derecede değişim göstermiştir.

## ÖZET

### **Kritik Hastalarda Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Mortalitenin İlişkisinin Belirlenmesi**

Yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastaların tedavilerinde beslenme önemli bir yere sahip olup eser elementler de beslenme tedavisinin önemli bir parçasıdır. Çinko ve bakır antioksidan savunma sistemlerinde yer alan superoksit dismutaz enziminin yapısında yer aldığından dolayı yoğun bakımda serum çinko ve bakır düzeylerinin tedavi süresince göz önünde bulundurulmasının faydalı olacağı düşünülebilir. Çalışmamızda amacımız kritik hastalarda serum çinko ve bakır düzeyleri ile inflamasyon biyobelirteçlerinin ve mortalitenin ilişkisini belirlemektir. Bu amaçla çalışmamıza yoğun bakımda yatan ve kriterleri karşılayan 55 hasta ve iç hastalıkları polikliniğine başvurup kriterleri sağlayan 20 kontrol hastası dahil edildi. Yoğun bakım hastalarından 1., 3. ve 7. günlerde kan örnekleri toplandı. Serum bakır, çinko, IL-6, IL-10, akut faz reaktanlarının düzeylerine bakıldı. Yoğun bakım hasta grubunda kabul günü serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinin sağ kalan hastalarda vefat edenlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (bakır: sağ kalan:128,8 ug/dl, vefat eden: 102,52 ug/dl,  $p=0,004$ ; seruloplazmin: sağ kalan=0,41 g/l, vefat eden=0,32 g/l,  $p=0,005$ ). Yoğun bakım kabul sırasında saptanan düşük serum çinko seviyesinin değişimi pozitif akut faz reaktanlarının değişimi ile ters korele olduğu görülmüştür (CRP:  $R=-0,353$   $p=0,017$ , prokalsitonin:  $R=-0,547$   $p\leq 0,000$ ). Çalışmamızda yoğun bakıma kabulde hastaların bakır düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, çinko düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin sağ kalan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalık sürecinde seviyelerinde değişkenlik izlenen serum bakır ve çinko düzeyleri değerlendirilirken akut inflamatuvar yanıtın etkisi de dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** bakır, çinko, kritik hasta, sağ kalım, yoğun bakım

## SUMMARY

### **Determination of Serum Zinc and Copper Levels and Their Relation with Mortality in Critically Ill Patients**

Nutrition therapy has an important role in the treatment of critical patients in the intensive care unit, and trace elements are also an important part of nutrition therapy. Since zinc and copper are included in the structure of superoxide dismutase enzyme, which is involved in antioxidant defense systems, it may be beneficial to consider serum zinc and copper levels during treatment in intensive care. In our study, the relationship of serum zinc and copper levels with inflammation biomarkers and mortality was examined in critically ill patients. For this purpose, 55 critically ill patients in the intensive care unit and 20 control patients in internal diseases outpatient clinic who met criteria were included in our study. Blood samples were collected from intensive care patients on the 1st, 3rd and 7th days and serum levels of copper, zinc, IL-6, IL-10, acute phase reactants were measured. The intensive care patient group's serum copper and ceruloplasmin levels were significantly higher in survivors than non-survivors on the admission day (Cu: survivors:128,8 ug/dl, non-survivors: 102,52 ug/dl,  $p=0,004$ ; ceruloplasmin: survivors: 0,41 g/l, non-survivors: 0,32 g/l,  $p=0,005$ ). It was observed that the change in low serum zinc level during ICU admission was inversely correlated with the change of positive acute phase reactants (CRP:  $R=-0,353$   $p=0,017$ , PCT:  $R=-0,547$   $p\leq 0,000$ ). In our study, we also found that study group's copper levels were higher than control group and zinc levels were lower than control group on admission to intensive care unit. In addition, admission serum copper and ceruloplasmin levels have been shown to be significantly higher in survivors. While evaluating serum copper and zinc levels, which may vary during the course of critical illness, the effect of acute inflammatory response should also be taken into account.

**Keywords:** copper, critically ill patients, intensive care unit, mortality, zinc,

## KAYNAKLAR

- AKIROV A, MASRI-IRAQI H, ATAMNA A, SHIMON I (2017). Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *The American Journal of Medicine*, 130(12): 1465. e1411-1465. e1419.
- ARORA S, SINGH P, SINGH P M, TRIKHA A (2015). Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis. *Shock*, 43(3): 212-221.
- ATIK D, CANDER B, BULUT B, KAYA H, DEMIR T Ö, GÜVEN R (2020). Evaluation of the Relationship Between C-reactive Protein, Lactate, Procalcitonin and Albumin Levels and Procalcitonin/Albumin Ratio with SOFA and APACHE-II Scores in Emergency ICU Patients. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 19(2): 98-105.
- BAKHAUTDIN B, FEBBRAIO M, GOKSOY E, DE LA MOTTE C A, GULEN M F, CHILDERS E P, HAZEN S L, LI X, FOX P L (2013). Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(2): 209-219.
- BAO B, PRASAD A S, BECK F W, FITZGERALD J T, SNELL D, BAO G W, SINGH T, CARDOZO L J (2010). Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6): 1634-1641.
- BARKER L A, GOUT B S, CROWE T C (2011). Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 8(2): 514-527.
- BASILE-FILHO A, LAGO A F, MENEGHETI M G, NICOLINI E A, DE BRITO RODRIGUES L A, NUNES R S, AUXILIADORA-MARTINS M, FERREZ M A (2019). The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine*, 98(26).
- BELLOMO R (1992). The cytokine network in the critically ill. *Anaesthesia Intensive Care*, 20(3): 288-302.
- BERG J M, SHI Y (1996). The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science*, 271(5252): 1081-1085.
- BERGER M M, CAVADINI C, CHIOLERO R, DIRREN H, SURGERY A C (1996). Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. *Journal of Trauma*, 40(1): 103-109.
- BERGER M M, SPERTINI F, SHENKIN A, WARDLE C, WIESNER L, SCHINDLER C, CHIOLERO R L (1998). Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 68(2): 365-371.

- BESECKER B (2015). Dietary and Nutritional Aspects of Zinc in Critically Ill Adult Patients. *Diet Nutrition in Critical Care*, 917-928.
- BESECKER B Y, EXLINE M C, HOLLYFIELD J, PHILLIPS G, DISILVESTRO R A, WEWERS M D, KNOELL D L (2011). A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *The American journal of clinical nutrition*, 93(6): 1356-1364.
- BISTRIAN B R (1999). Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Critical Care Medicine*, 27(3): 452-453.
- BISTRIAN B R, BLACKBURN G L, VITALE J, COCHRAN D, NAYLOR J (1976). Prevalence of malnutrition in general medical patients. *Jama*, 235(15): 1567-1570.
- BRAUNSCHWEIG C, GOMEZ S, SHEEAN P M (2000). Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(11): 1316-1322.
- BREALEY D, BRAND M, HARGREAVES I, HEALES S, LAND J, SMOLENSKI R, DAVIES N A, COOPER C E, SINGER M (2002). Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*, 360(9328): 219-223.
- BRIVET F G, EMILIE D, GALANAUD P (1999). Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. Crit Care Med*, 27(4): 749-755.
- BRODERIUS M, MOSTAD E, WENDROTH K, PROHASKA J R (2010). Levels of plasma ceruloplasmin protein are markedly lower following dietary copper deficiency in rodents. *Comparative Biochemistry Physiology Part C: Toxicology Pharmacology*, 151(4): 473-479.
- BURATTI T, RICEVUTI G, PECHLANER C, JOANNIDIS M, WIEDERMANN F J, GRITTI D, HEROLD M, WIEDERMANN C J (2001). Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation*, 25(2): 97-100.
- CANDER B, DUNDAR D, GUL M, GIRISGIN S (2010). Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *Critical Care*, 14(1): 1-1.
- CHAKRABORTY M, CHUTIA H, CHANGKAKATI R (2015). Serum Copper as a Marker of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(12): BC09-BC11.
- CHAPLIN D D (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 125(2): S3-S23.
- CHARLSON M E, POMPEI P, ALES K L, MACKENZIE C R (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5): 373-383.

- CHAUDHRY H, ZHOU J, ZHONG Y, ALI M M, MCGUIRE F, NAGARKATTI P S, NAGARKATTI M (2013). Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*, 27(6): 669-684.
- CHEN L, DENG H, CUI H, FANG J, ZUO Z, DENG J, LI Y, WANG X, ZHAO L (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6): 7204.
- CHIOLÉRO R, REVELLY J-P, TAPPY L (1997). Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*, 13(9): 45-51.
- CIRINO RUOCCO M A, PACHECO CECHINATTI E D, BARBOSA F, JR., NAVARRO A M (2018). Zinc and selenium status in critically ill patients according to severity stratification. *Nutrition*, 45: 85-89.
- COLLINS J F, KLEVAY L M (2011). Copper. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 2(6): 520-522.
- COUSINS R J, LEINART A S (1988). Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin 1. *Faseb j*, 2(13): 2884-2890.
- CRAIG G M, EVANS S J, BRAYSHAW B J (1990). An inverse relationship between serum zinc and C-reactive protein levels in acutely ill elderly hospital patients. *Postgraduate Medical Journal*, 66(782): 1025-1028.
- CUESTA J M, SINGER M (2012). The stress response and critical illness: A review\*. *Critical Care Medicine*, 40(12): 3283-3289.
- CUTHBERTSON D (1942). Post-shock metabolic response. *The Lancet*, 239(6189): 433-437.
- CVIJANOVICH N Z, KING J C, FLORI H R, GILDENGORIN G, WONG H R (2009). Zinc homeostasis in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med*, 10(1): 29-34.
- DANKS D (1988). Copper deficiency in humans. *Annual Review of Nutrition*, 8(1): 235-257.
- DESBOROUGH J P (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1): 109-117.
- DIMOPOULOU I, ORFANOS S, KOTANIDOU A, LIVADITI O, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E, ATHANASIOU C, KOROVESI I, SOTIROPOULOU C, KOPTERIDES P, ILIAS I (2008). Plasma pro-and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine*, 41(3): 263-267.
- DÖCKE W-D, RANDOW F, SYRBE U, KRAUSCH D, ASADULLAH K, REINKE P, VOLK H-D, KOX W (1997). Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- $\gamma$  treatment. *Nature Medicine*, 3(6): 678.
- DU CLOS T W, MOLD C (2004). C-reactive protein. *Immunologic Research*, 30(3): 261-277.

- DUBICK M A, BARR J L, KEEN C L, ATKINS J L (2015). Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 4(1): 153-169.
- FAISY C, LEROLLE N, DACHRAOUI F, SAVARD J-F, ABBOUD I, TADIE J-M, FAGON J-Y (2008). Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *British Journal of Nutrition*, 101(7): 1079-1087.
- FLOREA D, MOLINA-LÓPEZ J, HOGSTRAND C, LENGYEL I, DE LA CRUZ A P, RODRÍGUEZ-ELVIRA M, PLANELLS E (2018). Changes in zinc status and zinc transporters expression in whole blood of patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Journal of Trace Elements in Medicine Biology*, 49: 202-209.
- FOOLADI S, MATIN S, MAHMOODPOOR A (2020). Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40: 90-91.
- FOOTE J W, DELVES H T (1984). Albumin bound and alpha 2-macroglobulin bound zinc concentrations in the sera of healthy adults. *J Clin Pathol*, 37(9): 1050-1054.
- FOSTER M, SAMMAN S (2012). Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients*, 4(7): 676-694.
- FRASSINETTI S, BRONZETTI G L, CALTAVUTURO L, CINI M, DELLA CROCE C (2006). The role of zinc in life: a review. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology Oncology*, 25(3).
- GALLOWAY P, MCMILLAN D C, SATTAR N (2000). Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*, 37 ( Pt 3): 289-297.
- GAMMOH N Z, RINK L (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6): 624.
- GASTA M (2020). The Nutrition Assessment of Metabolic and Nutritional Balance. Integrative and Functional Medical Nutrition Therapy: Principles and Practices. NOLAND D, DRISKO J A, WAGNER L, Springer International Publishing 1st Ed.,p.: 113.
- GINER M, LAVIANO A, MEGUID M M, GLEASON J R (1996). In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition*, 12(1): 23-29.
- GLYNN P, COAKLEY R, KILGALLEN I, MURPHY N, O'NEILL S (1999). Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax*, 54(1): 51.
- 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.
- GOLDMAN M, MARCHANT A (1996). Interleukin-10 production during septic shock. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer 5th Ed.,p.: 105-110.

- GRANOWITZ E V, POUTSIAKA D, CANNON J G, WOLFF S, DINARELLO C, SANTOS A, WILMORE D (1991). Production of interleukin-1-receptor antagonist during experimental endotoxaemia. *The Lancet*, 338(8780): 1423-1424.
- GRUYS E, TOUSSAINT M J, NIEWOLD T A, KOOPMANS S J (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*, 6(11): 1045-1056.
- GUBARI M I M, NOROUZY A, HOSSEINI M, MOHIALDEEN F A, HOSSEINZADEH-ATTAR M J (2019). The Relationship between Serum Concentrations of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines and Nutritional Status in Patients with Traumatic Head Injury in the Intensive Care Unit. *Medicina*, 55(8).
- HAMISHEHKAR H, BEIGMOHAMMADI M T, ABDOLLAHI M, AHMADI A, MAHMOODPOUR A, MIRJALILI M R, ABRISHAMI R, KHOSHAYAND M R, ESLAMI K, KANANI M, BAEERI M, MOJTAHEDZADEH M (2010). Identification of enhanced cytokine generation following sepsis. Dream of magic bullet for mortality prediction and therapeutic evaluation. *Daru*, 18(3): 155-162.
- HARBARTH S, HOLECKOVA K, FROIDEVAUX C, PITTET D, RICOU B, GRAU G E, VADAS L, PUGIN J (2001). Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(3): 396-402.
- HEALY J, TIPTON K (2007). Ceruloplasmin and what it might do. *J Neural Transm (Vienna)*, 114(6): 777-781.
- HEYLAND D K, JONES N, CVIJANOVICH N Z, WONG H (2008). Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmaconutrient? *J Parenter Enteral Nutr*, 32(5): 509-519.
- HOEGER J, SIMON T P, BEEKER T, MARX G, HAASE H, SCHUERHOLZ T (2017). Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PLoS One*, 12(5): e0176069.
- HOTCHKISS R S, KARL I E (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 348(2): 138-150.
- HUNTER C A, JONES S A (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5): 448.
- IWASE S, NAKADA T-A, HATTORI N, TAKAHASHI W, TAKAHASHI N, AIZIMU T, YOSHIDA M, MORIZANE T, ODA S (2019). Interleukin-6 as a diagnostic marker for infection in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(2): 260-265.
- JELLINGE M E, HENRIKSEN D P, HALLAS P, BRABRAND M (2014). Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PloS One*, 9(8): e105983.

- JUNG S, KIM M K, CHOI B Y (2015). The relationship between zinc status and inflammatory marker levels in rural Korean adults aged 40 and older. *PLoS One*, 10(6).
- KASHIWABARA M, MIYASHITA M, NOMURA T, MAKINO H, MATSUTANI T, KIM C, TAKEDA S, YAMASHITA K, CHAUDRY I H, TAJIRI T (2007). Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch*, 74(4): 274-283.
- KENDALL H, ABREU E, CHENG A-L (2019). Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biological Research for Nursing*, 21(3): 237-244.
- KOOZI H, LENGQUIST M, FRIGYESI A (2020). C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *Journal of Critical Care*, 56: 73-79.
- KOVACS E J, FRAZIER-JESSEN M R (1994). The Inflammatory Process. *Xenobiotics and Inflammation*. SCHOOK L B, LASKIN D L. Boston, Academic Press 1st Ed.,p.: 17.
- KREBS N F (2000). Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, 130(5): 1374S-1377S.
- KREYMANN G, GROSSER S, BUGGISCH P, GOTTSCHALL C, MATTHAEI S, GRETEN H (1993). Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Critical Care Medicine*, 21(7): 1012-1019.
- KUMAR N (2006). Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc*, 81(10): 1371-1384.
- LANG C, MURGIA C, LEONG M, TAN L-W, PEROZZI G, KNIGHT D, RUFFIN R, ZALEWSKI P (2007). Anti-inflammatory effects of zinc and alterations in zinc transporter mRNA in mouse models of allergic inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular Molecular Physiology*, 292(2): L577-L584.
- LEE Y H, BANG E-S, LEE J-H, LEE J-D, KANG D R, HONG J, LEE J-M (2019). Serum Concentrations of Trace Elements Zinc, Copper, Selenium, and Manganese in Critically Ill Patients. *Biological Trace Element Research*, 188(2): 316-325.
- LELUBRE C, ANSELIN S, ZOUAOU BOUDJELTIA K, BISTON P, PIAGNERELLI M (2013). Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*, 2013: 124021.
- LEW C C H, YANDELL R, FRASER R J, CHUA A P, CHONG M F F, MILLER M (2017). Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of Parenteral Enteral Nutrition*, 41(5): 744-758.
- LINKO R, KARLSSON S, PETTILÄ V, VARPULA T, OKKONEN M, LUND V, ALA-KOKKO T, RUOKONEN E, GROUP\* F S (2011). Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *J Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(5): 615-621.

- LU J, STEWART A J, SADLER P J, PINHEIRO T J, BLINDAUER C A (2008). Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochem Soc Trans*, 36(Pt 6): 1317-1321.
- MANZANARES W, DHALI WAL R, JIANG X, MURCH L, HEYLAND D K (2012). Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 16(2): R66.
- MARCHANT A, ALEGRE M-L, HAKIM A, PIERARD G, MARECAUX G, FRIEDMAN G, DE GROOTE D, KAHN R, VINCENT J L, GOLDMAN M J J O C I (1995). Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *Journal of Clinical Immunology*, 15(5): 266-273.
- MARSHALL B, THOMAS R (2007). Trace element and vitamin supplementation in critical illness. *Journal of the Intensive Care Society*, 8(3): 23-26.
- MATSUMOTO H, OGIURA H, SHIMIZU K, IKEDA M, HIROSE T, MATSUURA H, KANG S, TAKAHASHI K, TANAKA T, SHIMAZU T (2018). The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis. *Scientific Reports*, 8(1): 13995.
- MATZNELLER P, STROMMER S, DRUCKER C, PETROCZI K, SCHÖRGENHOFER C, LACKNER E, JILMA B, ZEITLINGER M (2017). Colistin Reduces LPS-Triggered Inflammation in a Human Sepsis Model In Vivo: A Randomized Controlled Trial. *Clin Pharmacol Ther*, 101(6): 773-781.
- MBURU A S W, THURNHAM D I, MWANIKI D L, MUNIU E M, ALUMASA F M (2010). The influence of inflammation on plasma zinc concentration in apparently healthy, HIV+ Kenyan adults and zinc responses after a multi-micronutrient supplement. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(5): 510-517.
- MEISNER M (2014). Update on Procalcitonin Measurements. *Annals of Laboratory Medicine*, 34(4): 263-273.
- MERTENS K, LOWES D, WEBSTER N, TALIB J, HALL L, DAVIES M J, BEATTIE J, GALLEY H (2015). Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British Journal of Anaesthesia*, 114(6): 990-999.
- MOSHAGE H J, JANSSEN J A, FRANSSEN J H, HAFKENSCHIED J C, YAP S H (1987). Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 79(6): 1635-1641.
- MUNOZ C, CARLET J, FITTING C, MISSET B, BLÉRIOT J P, CAVAILLON J M (1991). Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *The Journal of Clinical Investigation*, 88(5): 1747-1754.
- NAKAMURA A, WADA H, IKEJIRI M, HATADA T, SAKURAI H, MATSUSHIMA Y, NISHIOKA J, MARUYAMA K, ISAJI S, TAKEDA T, NOBORI T (2009). EFFICACY OF PROCALCITONIN IN THE EARLY DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTIONS IN A CRITICAL CARE UNIT. *Shock*, 31(6).

- NDAHIMANA D, KIM E-K (2018). Energy requirements in critically ill patients. *Clinical Nutrition Research*, 7(2): 81-90.
- OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER L L (2000). Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Critical Care Medicine*, 28(4): N3-N12.
- ODA S, HIRASAWA H, SHIGA H, NAKANISHI K, MATSUDA K-I, NAKAMUA M (2005). Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*, 29(4): 169-175.
- OKEKE E B, UZONNA J E (2016). In search of a cure for sepsis: taming the monster in critical care medicine. *Journal of Innate Immunity*, 8(2): 156-170.
- OLECHNOWICZ J, TINKOV A, SKALNY A, SULIBURSKA J (2018). Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(1): 19-31.
- PAZIRANDEH S, BURNS D, GRIFFIN I. (2020). Overview of dietary trace minerals. Erişim Adresi: [<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dietary-trace-elements>]. Erişim Tarihi: 7/4/2021.
- PIERRAKOS C, VINCENT J L (2010). Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*, 14(1): R15.
- PINSKY M R, VINCENT J-L, DEVIERE J, ALEGRE M, KAHN R J, DUPONT E (1993). Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, 103(2): 565-575.
- PLANK L D, CONNOLLY A B, HILL G L (1998). Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Annals of Surgery*, 228(2): 146.
- PREISER J-C, VAN ZANTEN A R, BERGER M M, BIOLO G, CASAER M P, DOIG G S, GRIFFITHS R D, HEYLAND D K, HIESMAYR M, IAPICHINO G (2015). Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Critical Care*, 19(1): 35.
- QUISPE Á, LI X-M, YI H (2016). Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine*, 81: 94-100.
- RAPSANG A G, SHYAM D C (2014). Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 18(4): 220-228.
- RAU M, SCHILLER M, KRIENKE S, HEYDER P, LORENZ H, BLANK N (2010). Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*, 37(11): 2369-2376.

- REHOU S, SHAHROKHI S, NATANSON R, STANOJCIC M, JESCHKE M G (2018). Antioxidant and Trace Element Supplementation Reduce the Inflammatory Response in Critically Ill Burn Patients. *J Burn Care Res*, 39(1): 1-9.
- RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, LEVY M M, ANTONELLI M, FERRER R, KUMAR A, SEVRANSKY J E, SPRUNG C L, NUNNALLY M E, ROCHWERG B, RUBENFELD G D, ANGUS D C, ANNANE D, BEALE R J, BELLINGHAN G J, BERNARD G R, CHICHE J-D, COOPERSMITH C, DE BACKER D P, FRENCH C J, FUJISHIMA S, GERLACH H, HIDALGO J L, HOLLENBERG S M, JONES A E, KARNAD D R, KLEINPELL R M, KOH Y, LISBOA T C, MACHADO F R, MARINI J J, MARSHALL J C, MAZUSKI J E, MCINTYRE L A, MCLEAN A S, MEHTA S, MORENO R P, MYBURGH J, NAVALESI P, NISHIDA O, OSBORN T M, PERNER A, PLUNKETT C M, RANIERI M, SCHORR C A, SECKEL M A, SEYMOUR C W, SHIEH L, SHUKRI K A, SIMPSON S Q, SINGER M, THOMPSON B T, TOWNSEND S R, VAN DER POLL T, VINCENT J-L, WIERSINGA W J, ZIMMERMAN J L, DELLINGER R P (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3): 304-377.
- ROBERTSON L C, AL-HADDAD M (2013). Recognizing the critically ill patient. *Anaesthesia Intensive Care Medicine*, 14(1): 11-14.
- ROLFES S R, PINNA K, WHITNEY E (2017). *Understanding Normal and Clinical Nutrition*, Cengage Learning 11th Ed.,p.: 664.
- ROOHANI N, HURRELL R, KELISHADI R, SCHULIN R (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(2): 144.
- RYOO S M, HAN K S, AHN S, SHIN T G, HWANG S Y, CHUNG S P, HWANG Y J, PARK Y S, JO Y H, CHANG H L (2019). The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Scientific Reports*, 9(1): 1-8.
- SALGUEIRO M, ZUBILLAGA M, LYSIONEK A, CREMASCHI G, GOLDMAN C, CARO R, DE PAOLI T, HAGER A, WEILL R, BOCCIO J (2000). Zinc status and immune system relationship. *Biological Trace Element Research*, 76(3): 193-205.
- SCHNEIDER T, CAVIEZEL D, AYATA C K, KISS C, NIESS J H, HRUZ P (2020). The Copper/Zinc Ratio Correlates With Markers of Disease Activity in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's & Colitis* 360, 2(1).
- SCHUETZ P, MULLER B, CHRIST-CRAIN M, STOLZ D, TAMM M, BOUADMA L, LUYT C E, WOLFF M, CHASTRE J, TUBACH F, KRISTOFFERSEN K B, BURKHARDT O, WELTE T, SCHROEDER S, NOBRE V, WEI L, BHATNAGAR N, BUCHER H C, BRIEL M (2013). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health*, 8(4): 1297-1371.
- SHANKAR A H, PRASAD A S (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2): 447S-463S.

- SHARMA K, MOGENSEN K M, ROBINSON M K (2019). Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(1): 12-22.
- SHELDON J, RICHES P, GOODING R, SONI N, HOBBS J R (1993). C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem*, 39(1): 147-150.
- SHIMAZUI T, MATSUMURA Y, NAKADA T-A, ODA S (2017). Serum levels of interleukin-6 may predict organ dysfunction earlier than SOFA score. *Acute Medicine and Surgery*, 4(3): 255-261.
- SILVESTRE J, POVOA P, COELHO L, ALMEIDA E, MOREIRA P, FERNANDES A, MEALHA R, SABINO H (2009). Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Medicine*, 35(5): 909-913.
- SIMMONS E M, HIMMELFARB J, SEZER M T, CHERTOW G M, MEHTA R L, PAGANINI E P, SOROKO S, FREEDMAN S, BECKER K, SPRATT D, SHYR Y, IKIZLER T A (2004). Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 65(4): 1357-1365.
- SIMPSON I A, CUSHMAN S W (1986). Hormonal regulation of mammalian glucose transport. *Annual Review of Biochemistry*, 55(1): 1059-1089.
- SINGER P, BLASER A R, BERGER M M, ALHAZZANI W, CALDER P C, CASAER M P, HIESMAYR M, MAYER K, MONTEJO J C, PICHARD C (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition*, 38(1): 48-79.
- SOBOTKA L, SOETERS P B (2009). Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 4(1): e1-e3.
- SOMANCHI M, TAO X, MULLIN G E (2011). The facilitated early enteral and dietary management effectiveness trial in hospitalized patients with malnutrition. *Journal of Parenteral Enteral Nutrition*, 35(2): 209-216.
- SOUKHANOV A H, ELLIS K, SEVERYNSE M (1992). *The American Heritage Dictionary of the English Language*, Houghton Mifflin 3th Ed.,p.: 3705.
- SRISANGTHONG P, WONGSA A, KITTIWORAWITKUL P, WATTANATHUM A (2013). Early IL-6 response in sepsis is correlated with mortality and severity score. *Critical Care*, 17(2): 1-200.
- SUDHIR U, VENKATACHALAI AH R K, KUMAR T A, RAO M Y, KEMPEGOWDA P (2011). Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 15(1): 1.
- SURBATOVIC M, FILIPOVIC N, RADAKOVIC S, STANKOVIC N, SLAVKOVIC Z (2007). Immune cytokine response in combat casualties: blast or explosive trauma with or without secondary sepsis. *Military Medicine*, 172(2): 190-195.

- TANIGUCHI M, NAKADA T-A, SHINOZAKI K, MIZUSHIMA Y, MATSUOKA T (2016). Association between increased blood interleukin-6 levels on emergency department arrival and prolonged length of intensive care unit stay for blunt trauma. *World Journal of Emergency Surgery*, 11(1): 6.
- THEPERKIN-ELMERCORPORATION (1996). Analytical methods for atomic absorption spectroscopy. USA.
- THOMPSON D K, HUFFMAN K M, KRAUS W E, KRAUS V B (2012). Critical appraisal of four IL-6 immunoassays. *PloS One*, 7(2): e30659.
- TRACEY K J (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(2): 289-296.
- TRUMBO P, YATES A A, SCHLICHER S, POOS M (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the Academy of Nutrition Dietetics*, 101(3): 294.
- TWOMEY P J, VILJOEN A, HOUSE I M, REYNOLDS T M, WIERZBICKI A S (2007). Copper:caeruloplasmin ratio. *J Clin Pathol*, 60(4): 441-442.
- VAN DEUREN M, VAN DER VEN JONGEKRIJG J, DEMACKER P N, BARTELINK A K, VAN DALEN R, SAUERWEIN R W, GALLATI H, VANNICE J L, VAN DER MEER J W (1994). Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *Journal of Infectious Diseases*, 169(1): 157-161.
- VAN DISSEL J T, VAN LANGEVELDE P, WESTENDORP R G, KWAPPENBERG K, FRÖLICH M (1998). Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *The Lancet*, 351(9107): 950-953.
- VINCENT J-L, MORENO R (2010). Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Critical Care*, 14(2): 207.
- VINCENT J L (2002). The Immune Response in Critical Illness: Excessive, Inadequate or Dysregulated. *Update in Intensive Care Medicine* 31th Ed.,p.: 12.
- WAAGE A, BRANDTZAEG P, HALSTENSEN A, KIERULF P, ESPEVIK T (1989). The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *Journal of Experimental Medicine*, 169(1): 333-338.
- WANG L, ZHAO H, WANG D (2018). Inflammatory cytokine expression in patients with sepsis at an intensive care unit. *Exp Ther Med*, 16(3): 2126-2131.
- WAPNIR R A (1998). Copper absorption and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5): 1054S-1060S.

- WEISSMAN C, KEMPER M (1992). Assessing hypermetabolism and hypometabolism in the postoperative critically III patient. *Chest*, 102(5): 1566-1571.
- WU H-P, CHEN C-K, CHUNG K, TSENG J-C, HUA C-C, LIU Y-C, CHUANG D-Y, YANG C-H (2009). Serial cytokine levels in patients with severe sepsis. *Inflammation Research*, 58(7): 385-393.
- WUNDER C, EICHELBRÖNNER O, ROEWER N (2004). Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflammation Research*, 53(4): 158-163.
- YANARAL T, IDIN K, UZMAN S, TOPTAS M, BICAN G (2010). The prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in critically ill patients: A comparison with APACHE II and SOFA scores: 12AP5–2. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(47): 179.
- YAP F, JOYNT G, BUCKLEY T, WONG E (2002). Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. *Anaesthesia Intensive Care*, 30(2): 202-207.
- YIN M, SI L, QIN W, LI C, ZHANG J, YANG H, HAN H, ZHANG F, DING S, ZHOU M (2018). Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *Journal of Intensive Care Medicine*, 33(12): 687-694.
- YOUNG B, OTT L, KASARSKIS E, RAPP R, MOLES K, DEMPSEY R J, TIBBS P A, KRYSCIO R, MCCLAIN C (1996). Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma*, 13(1): 25-34.
- ZHANG J-M, AN J (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2): 27.