

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SEPTİK ŞOK ve OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay Halit AKTEPE

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2016

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPTİK ŞOK VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oktay Halit AKTEPE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

Bilimsel duruşu ve örnek hekimliği ile saygımızı ve sevgimizi kazanan, projemizin tamamlanması için hiçbir desteği esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT'e,

Çalışmamda büyük emeği olan değerli ağabeyim Uzm. Dr Atilla KARA'ya,

Tezime katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Filiz AKBIYIK'a,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresince yanımda olan arkadaşlarım Dr. Fatih ÇELEBİ'ye, Dr. Ömer Faruk AKÇAY'a,

Bugünlere gelmemde bana maddi, manevi desteklerini esirgemeyen annem Emine AKTEPE'ye, babam Ali Cumhur AKTEPE'ye ve kardeşlerim Onur AKTEPE ve Okan AKTEPE'ye,

4 yıl boyunca çok değerli dostluk ve kardeşlik oluşturduğum, sosyal ve mesleki hayatımda yanımda duran, tezimin hazırlık aşamalarında katkıda bulunan değerli meslektaşım, dostum Dr. Hacı Hasan YETER'e,

Son olarak tezimin tüm yazımı boyunca yanımda yer alarak desteğini hep yanımda hissettiğim kız arkadaşım Emel UZUNOĞLU'na teşekkür ederim.

ÖZET

O. Halit AKTEPE, Obezite ve septik şok ilişkisinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016, Sepsis enfeksiyona uygunsuz immün yanıt sonucu meydana gelir. Bundan dolayı, sepsis yoğun bakım hastalarında en sık mortalite nedenlerinden biridir. Sepsis mortalitesinde yaşlılık, erkek cinsiyet, siyah ırk, kronik hastalıkların sayısı ve ciddiyeti gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Ayrıca hastanın vücut kitle indeksinin (VKİ) de bu nedenlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan birçok gözlemsel çalışmada artmış VKİ ve obezitenin sepsis ve septik şokta, daha düşük VKİ'ye sahip olanlara göre düşük mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum obezite paradoks olarak tanımlanmaktadır. Leptin yağ dokusundan salınan bir hormon olup düzeyi yağ dokusu miktarıyla doğru orantılıdır. Leptin humoral ve adaptif immünite üzerinde birçok etkiye sahiptir. Bu yüzden leptinin, obezite paradoksunda önemli bir rolü olabilir. Bu çalışmada, septik şok hastalarının VKİ'leri ile mortaliteleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne Eylül 2014-Ocak-2016 tarihleri arasında yatan ve "surviving sepsis" kılavuzuna göre septik şok tanısı alan erişkin hastalar (n=52) alındı. Hastalar septik şok tanısı aldıktan sonra 09.00'da leptin örneği alındı. Leptinle birlikte hastaların tüm demografik ve laboratuvar verileri prospektif olarak kayıt edildi. Leptin düzeylerini karşılaştırmak için polikliniğe başvuran bireylerden kontrol grubu (n=27) oluşturuldu. Hastalar ve kontrol grubu VKİ'lerine göre (WHO obezite sınıflaması) 5 grupta (Grup 1: <18,5 kg/m², Grup 2: 18,5-24,9 kg/m², Grup 3: 25-29,9 kg/m², Grup 4: 30-39,9 kg/m², Grup 5: ≥40 kg/m²) değerlendirildi. Hastalardan veya birinci derece yakınlarından aydınlatılmış onam formu alındı. Değerlendirilen hastaların yaşlarının ortanca değeri 68 (19-88) ve VKİ ortanca değeri 25,9 kg/m² (16,5-48,98) idi. 28 günlük sağ kalım analizinde 27 hasta öldü. Yaşayan hastalar ölen hastalardan daha düşük VKİ'ye sahipti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi [25,09 (17,7-35,15); 26,36 (16,50-48,98), p=0,323]. VKİ'lerine göre 5 grupta 28 günlük mortalite benzerdi (p=0,50). Hastaların leptin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük bulundu (0,225 ng/ml (0,1-54,5), 4 (0,1-22,8), p<0,001). Leptin düzeyi ile VKİ arasında tüm hasta ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (n=79, r=0,49, p<0,001). Yaşayan ve ölen grupta leptin düzeyleri benzerdi (0,170 (0,01-11), 0,260 (0,01-54,5), p=0,486). Bununla birlikte, 5 hasta grubunda leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (ortanca leptin değerleri; Grup 1: 0,280 ng/ml; Grup 2: 0,160; Grup 3: 0,220; Grup 4: 0,370; Grup 5: 4,80 p=0,046). Bu farkın saptanmasında Grup 5'teki hastaların yüksek leptin düzeyleri rol oynadı. Çalışmamızda artmış VKİ'nin obezite paradoksuna ters şekilde septik şokta koruyucu olmadığını bulduk. Ayrıca septik şoklu hastalarda kontrol gruba göre daha düşük leptin seviyelerini tespit ettik. Ölen ve sağ kalan hastaların leptin düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte düşük leptin düzeyleri kritik hasta grubunda sepsis ve septik şok için diagnostik bir belirteç olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, septik şok, obezite, leptin, mortalite

Destekleyen kuruluşlar: Çalışmamız için finansal destek alınmadı.

ABSTRACT

O. Halit AKTEPE, Evaluation of relationship between septic shock and obesity. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2016. Sepsis occurs because of inappropriate immune response to infection. Therefore, it is one of the most common causes of mortality in critically-ill patients. Many factors play a role in sepsis mortality such as senility, male gender, black race, the number and severity of chronic diseases. In addition, the patient's body mass index (BMI) is thought to be one of those reasons. Recent observational studies showed that patients with increased BMI and obesity have lower mortality rate in the course of sepsis and septic shock compared to patients with lower BMI. This situation is described as obesity paradox. Leptin is a hormone released from adipose tissue, whose level is proportional to the amount of adipose tissue. Leptin has many effects on humoral and adaptive immunity. Therefore, leptin may play an important role in the obesity paradox. The aim of this study was to investigate the relationship between mortality and body mass index (BMI) in patients with septic shock. Between September 2014 and January 2016, 52 septic shock patients who were admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine medical intensive care unit and carrying the necessary criteriae for septic shock were evaluated. We measured leptin levels at 9:00 a.m. after patient has been diagnosed with septic shock. In addition to leptin, all demographic and laboratory data of the patients were recorded prospectively. A control group (n=27) from the outpatient clinic was created for comparison of leptin levels. Patient and control group were divided into 5 groups according to BMI (WHO obesity classification: Group 1: <18.5 kg/m², Group 2: 18.5-24.9 kg/m², Group 3: 25-29.9 kg/m², Group 4: 30-39.9 kg/m², Group 5: ≥40 kg/m²). The informed consent was obtained from patients or their first degree relatives. The median age of evaluated patients was 68 (19-88) and the median BMI value was 25.9 kg/m² (16.5-48.98). 27 of the patients died within 28 days. The surviving patients had a lower BMI than non-survivors; but this was not statistically significant [25.09 kg/m² (17.7-35.15); 26.36 kg/m² (16.50-48.98), p=0.323]. 28th day mortality rate in 5 groups stratified according to BMI was similar (p=0.50). Patients have significantly lower leptin levels than healthy controls (0.225 ng/ml (0.1-54.5), 4 (0.1-22.8), p<0.001). There was a statistically significant correlation between BMI and leptin level in all patients (n=79, r=0.49, p<0.001) Leptin levels were similar in surviving and non-surviving patients (0.170 (0.01-11), 0.260 (0.01-54.5), p= 0.486). However, there was significant difference among 5 BMI groups in terms of leptin levels (median leptin values; Group 1: 0.280 ng/ml; Group 2: 0.160 ng/ml; Group 3: 0.220 ng/ml; Group 4: 0.370 ng/ml; Group 5: 4.80 ng/ml; p=0.046). High leptin levels in Group 5 played a role in the detection of this difference. In conclusion, our study revealed that increased BMI was not protective from septic shock. We also determined that leptin levels were lower in patients with septic shock compared to control group. There was no significant difference in leptin levels between surviving and non-surviving patients. Therefore, low leptin levels can be a diagnostic marker for sepsis and septic shock in critically ill patients. Further studies with greater number of patients are required in this regard.

Key words: Intensive care, septic shock, obesity, leptin, mortality

Supported by: This study has received no financial support.

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ	xv
TABLO DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis	2
2.1.1. Tanım ve tanı	2
2.1.2. Sepsis patofizyolojisi	6
2.1.3. Sepsis epidemiyolojisi	7
2.1.4. Sepsis risk faktörleri	7
2.1.5. Sepsis etyolojisi	8
2.1.6. Sepsis yönetimi ve tedavisi	9
2.2. Leptin	12
2.2.1. Leptin ile ilgili genel bilgiler	12
2.2.2. Leptin reseptörleri ve etki mekanizması	12
2.2.3. Leptin ve doğal immünite	16
2.2.4. Leptin ve adaptif immünite	17

2.2.5. Leptin ve ilişkili klinik durumlar	20
2.2.5.1. Konjenital leptin eksikliği	20
2.2.5.2. Hipoleptinemik durumlar	20
2.2.5.3. Hiperleptinemik durumlar: obezite ve metabolik sendrom	21
2.2.5.4. Leptin ve akut inflamasyon	22
2.2.5.5. Leptin ve kronik inflamasyon	23
2.3. Obezite	24
2.3.1. Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması	24
2.3.2. Obezite etyopatogenezi	25
2.3.2.1. Yaş	25
2.3.2.2. Cinsiyet	26
2.3.2.3. Genetik	26
2.3.2.4. Fiziksel aktivite	27
2.3.2.5. Sosyoekonomik düzey	27
2.3.2.6. Endokannabinoid sistem	27
2.3.2.7. Nöro-endokrin nedenler	28
2.3.2.7.1. Hipotalamik lezyonlar	28
2.3.2.7.2. Cushing sendromu	28
2.3.2.7.3. Hipotiroidizm	28
2.3.3. Obezite prevalansı	28
2.3.4. Obezite komplikasyonları	29
2.3.4.1. Dislipidemi	29

2.3.4.2. Kalp hastalığı	29
2.3.4.3. Diyabetes mellitus ve insülin direnci	30
2.3.4.4. Hipertansiyon	31
2.3.4.5. Obezite ve solunum sistemi	32
2.3.4.6. Diğer komplikasyonlar	32
2.3.5. Obezite tedavisi	33
2.3.5.1. Diyet tedavisi	33
2.3.5.2. Egzersiz tedavisi	34
2.3.5.3. Davranış tedavisi	34
2.3.5.4. İlaç tedavisi	35
2.3.5.5. Cerrahi tedavi	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM	37
3.1. Araştırmanın Yeri Zamanı ve örneklem Seçimi	37
3.2. Araştırmanın genel planı	37
3.3. Analiz örneklerinin alınması, saklanması ve değerlendirilmesi	38
3.4. İstatistiksel analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hasta özellikleri	40
4.2. Hastaların klinik izlem parametreleri	43
4.3. Hastaların tedavi parametreleri	48
4.4. VKİ-mortalite ilişkisi kapsamında obez ve obez olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması	52

4.5. Hasta ve kontrol grubunda leptin düzeylerinin analizi	54
4.6. Kaplan Meier sağ kalım analizi	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67
EK 1: Etik izin onay formu	77
EK 2: Hasta ve hasta yakını için bilgilendirilmiş onam formu	78
EK 3: APACHE II skarlama sistemi	82
EK 4: SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) Skarlama Sistemi	83
EK-5: CHARLSON komorbidite skoru	84
EK 6: Hasta İzlem Formu	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

aPTT	aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ACCP	American College of Chest Physician
AIDS	Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
AKG	Arter Kan Gazı
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALI	Akut Akciğer Hasarı
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AT	Antitrombin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CARS	Anti İnflamatuvar Cevap Sendromu
CAT	Kolesterol Açıl Transferaz
CB1	Endokannabinoid Reseptör 1
Con A	Konkanavalin A
COX	Siklooksijenaz
CSF	Serebrospinal Sıvı
CVP	Santral Venöz Basınç
CRP	C-Reaktif Protein
ÇOY	Çoklu Organ Yetmezliği
dl	Desilitre

DM	Diabetes Mellitus
DSÖ, WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DYBÜ	Dahili Yoğun Bakım Ünitesi
EHYT	Erken Hedefe Yönelik Tedavi
ERK	Ekstraselüler Regüle Kinaz
ERV	Ekspiratuvar Yedek Hacim
ESICM	Avrupa Yoğun Bakım Derneği
FEV	Zorlu Ekspirtuvar Kapasite
FiO ₂	Fraksiyone İnspiratuvar Oksijen
FRC	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
G-CSF	Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GRB	Büyüme faktör Reseptör Bağlayıcı
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	İnsan İmmünyetmezlik Virusü
Hb	Hemoglobin
HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
IL-1Ra	İnterlökin-1 Reseptör antagonisti
IFN	İnterferon
INR	International Normalized Ratio
IRS	İnsülin Reseptör Substrat

JAK	Janus Kinaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
kcal	Kilokalori
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
L	Litre
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m	Metre
MAP	Ortalama Arteryal Basınç
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MC3R	Melanokortin 3 reseptörü
MC4R	Melanokortin 4 reseptörü
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
MIF	Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör
ml	Mililitre
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
ng	Nanogram
NK	Naturel Killer

NO	Nitrik Oksit
NPY	Nöropeptit Y
OAB	Ortalama Arteryel Kan Basıncı
Ob-R	Leptin Reseptörü
OHS	Obezite Hipoventilasyon Sendromu
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAI	Plasminojen Aktivatör İnhibitör
PHA	Fitohemaglutinin
PI3K	Fosfotidilinositol-3 Kinaz
PIP3	Fosfotidilinositol 3,4,5 Trifosfat
PKD	Fosfoinosit bağımlı (dependent) Kinaz
PaO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
SAA	Serum Amiloid A
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScvO ₂	Santral Venöz Oksijen Saturasyonu
SD	Standart Deviasyon
SiYS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SOCS	Sitokin Sinyal Baskılayıcıları
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SSS	Santral Sinir Sistemi

STAT	Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü
T _{reg}	Regülatör T Hücresi
Th	Yardımcı T Hücresi
TDP	Taze Donmuş Plazma
TF	Doku Faktörü
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
Tpa	Doku plazminojen aktivatör
Tyr	Tirozin
VC	Vital Kapasite
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
WBC	Beyaz Küre Sayısı

ŞEKİL DİZİNİ

2.1. Leptin ve JAK-STAT yolağı

2.2. Leptin ve PI3K yolağı

2.3. Leptin ve ERK yolağı

2.4. Leptin ve immün hücrelerin etkileşimi

2.5. Leptin ve sitokinlerin etkileşimi

Şekil 4.1. 28 günlük takipte VKİ gruplarındaki sağ ve ölen hastaların dağılımı

Şekil 4.2. Sağ ve ölen hastaların ilk 3 günde elde edilen SOFA skorlarını gösteren çizgi grafiği

Şekil 4.3. Sağ ve ölen hastaların ilk 48 saatteki laktat düzeylerinin değişim grafiği

Şekil 4.4. VKİ (kg/m^2) gruplarında ilk 6 saatteki sıvı replasmanını gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.5. VKİ (kg/m^2) gruplarındaki ilk 24 saatteki sıvı replasmanını gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.6. VKİ (kg/m^2) gruplarında ilk 6 saatteki norepinefrin ihtiyaçlarını gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.7. VKİ (kg/m^2) gruplarında ilk 24 saatteki norepinefrin ihtiyaçlarını gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.8. Sağ ve ölen hastaların VKİ (kg/m^2)'lerini gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubunun leptin düzeylerini gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.10. Hastaların VKİ'lerine göre leptin düzeylerinin dağılımı

Şekil 4.11. Kontrol grubunun VKİ'lerine göre leptin düzeylerinin dağılımı

Şekil 4.12. VKİ (kg/m^2)'lerine göre sağ ve ölen hastaların leptin düzeylerini gösteren kutu-çizgi grafiği

Şekil 4.13. VKİ'lere göre hastaların 28 günlük mortalitesini gösteren Kaplan Meier analiz grafiği

Şekil 4.14. Obez ve obez olmayan hastaların 28 günlük mortalitesini gösteren Kaplan Meier analiz grafiği



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterleri

Tablo 2.2. Sepsis tanı kriterleri

Tablo 2.3. Ağır sepsis

Tablo 2.4. Septik Şok

Tablo 2.5. Leptinin doğal ve kazanılmış immünite üzerindeki etkileri

Tablo 2.6. Leptinin inflamatuvar hastalıklara etkisi

Tablo 2.7. Yetişkinlerde obezite sınıflandırması

Tablo 2.8. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 4.1 Hasta özellikleri

Tablo 4.2. Yoğun bakım izlem ve leptin değerleri

Tablo 4.3. İzlemde hastaların vazopresör ve sıvı replasmanları

Tablo 4.4. Obez olan ve olmayan hastaların yoğun bakım izlem parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5. Kontrol grubu özellikleri

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerine göre leptin düzeyleri (Ortanca değerleri ve dağılım aralığı)

1. GİRİŞ

Sepsis, kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon durumuna uygunsuz sistemik inflamatuvar cevabın eşlik etmesi olarak tanımlanır. Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonunun olması ciddi sepsis olarak ve yeterli sıvı ve vasopresör tedavisine yanıtızsız durum ise septik şok olarak tanımlanmaktadır [1]. Sepsis sıklıkla ölümcül olan, mortalitesi %20-50 arasında değişen bir sendromdur [2]. Yaşlılık, erkek cinsiyet, siyah ırk, kronik hastalık sayısı ve derecesi, ciddi sepsis için risk faktörleridir [3]. Ayrıca hastanın vücut kitle indeksinin de (VKİ) bu faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan birçok gözlemsel çalışmada artmış VKİ'ye ve obeziteye sahip hastaların sepsis ve septik şokta, daha düşük VKİ'ye sahip olanlara göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur [4, 5]. Bu durum obezite paradoks olarak tanımlanmaktadır.

Obezite septik şok paradoksuna ilişkin çok az çalışma bulunmaktadır ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Önemli morbidite ve mortalite nedeni olan obezitenin prevalansı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla artış göstermektedir. Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılması için DSÖ'nün VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değer aralıkları kullanılmaktadır. VKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilen bir değerdir (WHO, 2000). Obezite kronik bir inflamasyon durumu olarak tanımlanabilir ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Adipositlerden salgılanan sitokinlerin düzeyi (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β), VKİ ile orantılıdır. Bu bulgular, obez hastaların sepsis geliştiğinde obez olmayan hastalara göre farklı bir sistemik inflamatuvar yanıt geliştirdiğini düşündürmektedir [6, 7]. Leptin, yağ dokusundan sentezlenen ve düzeyi yağ dokusu ile orantılı olarak artan, peptid yapıda bir hormondur [8]. Leptin, immün ve endokrin sistem üzerinde birçok fonksiyonu olan bir sitokindir [9]. Sepsis ve septik şoktan kurtulan hastaların kan leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yüksek leptin düzeyleri ile azalmış IL-6, septik şok mortalitesi açısından prognostik ve prediktif değer taşımaktadır [10].

Çalışmamızda obezitenin septik şok hastalarında mortalite üzerine etkisini ve obezite paradoksunda yağ dokuda sentezlenen leptinin etkisini inceledik. Çalışmamız, obezitenin ve leptinin sepsis ve septik şok mortalitesindeki literatürdeki çelişkili sonuçlara katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde septik şok tanısı ile tedavi edilen hastalarda VKİ'lerine ve leptin düzeylerine göre 28 günlük mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun leptin değerleri ölçülerek, septik şok ilk gününde leptin değerinin nasıl bir değişkenlik gösterdiğini saptamaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu ve Sepsis

2.1.1. Tanım ve tanı

Sepsis kanıtlanmış veya muhtemel enfeksiyon varlığı ve onun sistemik belirtileriyle seyreden klinik bir sendromdur. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SİYS) ise enfeksiyon dışı nedenlerle (otoimmün bozukluklar, vaskülit, akut pankreatit, tromboembolizm, yanık, pulmoner kontüzyon vb.) gelişen sepsis ile benzer bir klinik sendromdur [1]. Mevcut bilgilere göre sepsis ve SİYS masif ve kontrol edilemeyen proinflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla oluşan doku hasarı ve bu inflamatuvar yanıtın kontrol edilememesine bağlı gelişmektedir. Artan inflamatuvar yanıt yüksek mortalite ile ilişkili çoklu organ yetmezliği (ÇOY)'ne yol açabilir. ÇOY'nin uluslararası kabul edilmiş tanı kriterleri yoktur. PaO_2/FiO_2 oranı, serum kreatinin, trombosit sayısı, Glasgow Koma Skoru, serum bilirubin değeri organ hasarlarını göstermek için kullanılabilir [11, 12]. SİYS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilk olarak 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM)'nin konsensus panelinde tanımlanmıştır [13]. Bu tanımlamalar 2001 yılında *International Sepsis Definitions Conference*'da yeniden değerlendirilmiştir (Tablo 2.1-2.4). Pratik değişiklikler yapılmış ve septik şok için hemodinamik tanımlamalar getirilmiştir. Buna göre enfeksiyon normal steril dokuların organizmalar tarafından invaze edilmesi, bakteriyemi ise kanda canlı bakterinin var olması olarak tanımlanmıştır [1, 11].

Tablo 2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterleri* [14]

Vücut sıcaklığı $> 38.3^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$

Kalp hızı > 90 atım/dakika

Solunum hızı > 20 soluk/dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg

WBC $> 12,000$ hücre/ mm^3 , < 4000 hücre/ mm^3 , veya > 10 band (matür olmayan) formu olması

**Yukardakilerden 2 veya daha fazlasının bulunması tanıyı koydurur.*

WBC: Beyaz Kan Hücresi, PaCO_2 : Parsiyel Karbondioksit Basıncı

Tablo 2.2. Sepsis tanı kriterleri [14]

Enfeksiyon; (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının olması:

Genel değişiklikler

- Ateş ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi (vücut sıcaklığı $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp hızı > 90 vuru/dk
- Takipne
- Değişmiş mental durum
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 mL/kg)
- Hiperglisemi (plazma glukoz > 140 mg/dL veya 7.7 mmol/L) (diyabet dışında)

İnflamatuvar değişiklikler

- Lökositoz (WBC $> 12,000$ / mm^3)
- Lökopeni (WBC < 4000 / mm^3)
- $> 10\%$ immatür formda beyaz küre sayısı
- Plazma C-reaktif protein normal değerden > 2 SD olması
- Plazma prokalsitonin normal değerden > 2 SD olması

Hemodinamik değişiklikler

- Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mm Hg; MAP < 70 mm Hg; veya SKB > 40 mm Hg düşüş)

Organ disfonksiyonu değişiklikleri

- Arteryal hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Akut oligüri (idrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL/Kg}$ saat veya yeterli sıvı tedavisine rağmen en az 2 saat 45 mmol/L olması)
- Kreatinin artışı $< 0.5 \text{ mg/dL}$ veya $44.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$
- Koagülasyon anormalliği ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{PTT} > 60$ saniye)
- İleus (barsak sesleri yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100,000 /\text{mm}^3$)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \text{ } \mu\text{mol/L}$)

Doku perfüzyon değişiklikleri

- Laktat yüksekliği ($>$ laboratuvar normallerinin üstünde değer)
- Azalmış kapiller geri dönüş veya benekli görünüm

WBC; beyaz küre sayısı, SKB; Sistolik Kan basıncı, MAP; Ortalama Kan Basıncı, INR; International Normalized Ratio; aPTT; aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, SD: Standart Sapma, PaO_2 : Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO_2 : Fraksiyone İnspiratuvar Oksijen.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36: 1394 –1396]. Crit Care Med 2008; 36:296 –327'dan uyarlanmıştır.

Tablo 2.3. Ağır sepsis [14]

Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisi)

Sepsis nedenli hipotansiyon

Laktat yüksekliği

İdrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL/Kg}$ saat (yeterli sıvı tedavisine rağmen > 2 saat)

ALI $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmaması durumunda)

ALI $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olması durumunda)

Kreatinin $> 2.0 \text{ mg/dL}$

Bilirubin >2 mg/dL

Trombosit <100,000 /mm³

Koagülopati (INR >1.5)

ALL: Akut Akciğer Hasarı, PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Fraksiyone İnspiratuvar Oksijen, INR: International Normalized Ratio.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36: 1394 –1396]. Crit Care Med 2008; 36:296 –327'dan uyarlanmıştır.

Tablo 2.4. Septik Şok [14]

Septik şok, ağır sepsis ve aşağıdakilerden en az biri olması durumudur

Yeterli sıvı tedavisine rağmen MAP <60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise <80 mmHg olması)

Yeterli sıvı tedavisine rağmen MAP >60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise >80 mmHg) olması için dopamin >5 mcg/kg/dk, norepinefrin <0.25 mcg/kg/dk veya epinefrin <0.25 mcg/kg/dk kullanılmaya gerek duyulması

MAP: Ortalama Arteriyel Basınç

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı aldı. SIRS, sepsisemi ve ciddi sepsis kavramları terk edildi. Sepsis şüpheli veya tanımlı enfeksiyona ilave olarak hızlı SOFA kriterlerinden 2 ve daha fazlasının bulunması olarak tanımlandı. Septik şok ise sepsise ilave olarak OAB'yi ≥ 65 mmHg'nin üzerinde tutmak için vazomotor ihtiyacının olması ve laktatın yeterli sıvı tedavisine rağmen 2 mmol/L'nin üzerinde bulunması olarak tanımlandı [15].

2.1.2. Sepsis patofizyolojisi

Sepsiste hücrel yanıtta doku makrofajları, monositler ve endotel hücreleri rol oynar. Bu hücreler inflamatuvar yanıtı cevap olarak konağın ilk savunmasını oluşturmaktadır ve patojen organizmaları tanıma reseptörleri ile tanıyarak vücutta inflamatuvar ve koagülasyon kaskatlarının aktivasyonunu başlatırlar [16, 17].

Sepsiste enfeksiyöz patojen, monosit ve endotel hücrelerden sitokin ve birçok inflamatuvar mediatörün salınımına ve kompleman aktivasyonuna yol açar [18, 19]. Bu değişiklikler klinik olarak SİYS olarak kendini göstermektedir. Sepsiste pro-inflamatuvar yanıtı yenmek için anti-inflamatuvar yolak aktive edilir ve bu durum kompansatuvar anti-inflamatuvar cevap sendromu (CARS) olarak adlandırılır. SİYS ve CARS arasında ideal şartlarda bir denge vardır. Bu dengenin bozulması dokunun kaderini belirler [20].

Sepsiste dolaşımdaki hücreler ve makrofajlar doku faktörünü (TF) yüzeylerinde eksprese ederler. Doku faktörü koagülasyonda ekstrinsik yolağın başlaması için gereklidir. İntrensik ve ekstrinsik yolak arasında çapraz konuşma (cross talk) ve geri bildirim cevapları vardır. Ekstrinsik yolak başlatıcı ve intrinsik yolak yükseltici olarak görev alır. Bu yolaklar fibrin ve trombin oluşturur. Fibrin, trombosit kümesini stabilize ederek lökositin yüzeyindeki patojeni fagosite edilmek üzere sabit tutar. Sepsiste prokoagülan ve anti-koagülan yolaklar arasındaki denge prokoagülan yolak lehine bozulmuştur. Ekstrinsik yolak aktive olurken, anti-koagülan cevap azalmıştır. Örnek olarak dolaşımdaki azalmış protein C, anti-trombin III (ATIII), trombomodulin gibi anti-koagülan düzeylerinin sepsiste azaldığı gösterilmiştir [21, 22].

Endotoksin, TF düzeyini arttırarak ve trombomodulin düzeylerini düşürerek sepsiste intravasküler koagülasyona zemin hazırlamaktadır. Aktive olan endotel hücreleri, nötrofil, monosit ve trombositler bu koagülan cevabı arttırırlar [17]. Sepsise yanıt olarak apoptozise uğrayan endotel hücreleri,

normalden fazla fosfatidilserin eksprese ederek prokoagülan duruma katkı verir [23].

Sepsis ve septik şok hastalarında endotel hücrelerin kontraksiyonuna bağlı bariyer disfonksiyonu, interstisyel doku ödemi oluşumundaki ana etkindir. Tümör nekrosis faktör (TNF) ve trombin sinerjistik olarak endotel bariyer disfonksiyonuna katkıda bulunur [24]. Vücut sıvısının bu şekilde intravasküler alandan interstisyel alana kaybı sepsiste görülen hipotansiyonun yanında doku ödeminden de sorumludur [25].

2.1.3. Sepsis epidemiyolojisi

Sepsis; vücuttaki enfeksiyonun tetiklediği hasar sonucu gelişen, mortalitesi yüksek bir durumdur ve tüm hastane yatışlarının %2'sini oluşturur [26]. Sepsis Amerika Birleşik Devletler'inde koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde 2. sıklıkta ölüm nedeni iken, tüm ölümlerin 10. sıklıktaki sebebidir [27]. Sepsis insidansı, ülkelere, ırklara, yaşa göre değişmektedir ve insidansı yıldan yıla artmaktadır. Artmış insidans artan yaş ortalaması, immünsüpresyon, çoklu antibiyotik dirençli enfeksiyonların artmasıyla açıklanmaktadır [28]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastane kayıtlarına göre yılda 500.000 ile 660.000 yeni vaka görülmektedir. İnsidans olarak 300/100.000 olarak belirtilmektedir [29].

Sepsis sıklıkla ölümcül olan, mortalitesi %20-50 arasında değişen bir hastalıktır [2]. Sepsiste ölüm riskini, sepsise bağlı yetmezlik olan organ sayısı ve bu organların tutulum derecesi belirler [3]. Sepsis mortalitesi geçtiğimiz 20 yılda düşüş göstermektedir. Bu düşüşte, tedavi protokollerinin (örnek olarak Surviving Sepsis Campaign) oluşturulması ve ARDS hastalarında düşük tidal volümlü ventilasyonun kullanılmasının katkısı vardır [30, 31].

2.1.4. Sepsis risk faktörleri

Topluman büyük bir kısmı sepsis için risk altındadır. Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %50'sinde hastane kaynaklı enfeksiyon olduğu bilinmektedir. Buradan hareketle yoğun bakım hastalarının sepsis için yüksek

risk taşıdığı bilinmektedir [32]. Yaşlılık, erkek cinsiyet, siyah ırk, kronik hastalık sayısı ve derecesi, ciddi sepsis için risk faktörleridir [3]. Ciddi sepsis insidansı yaşla orantılı olarak artmaktadır ve 65 yaşının üstündeki hastalar daha yüksek riske sahiptir [33]. Ciddi sepsis hastalarının %50'sinde en az bir kronik hastalık vardır. Sepsis kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı ve diyabetli hasta gruplarında daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Diğer risk faktörleri bakımevinde uzun süre kalma, malnütrisyon, immünsüpresif ilaç kullanımı ve prostetik cihaza sahip olmaktır [3].

DeneySEL ve klinik çalışmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini arttırdığını göstermektedir. Sepsis gelişiminde, monogenik defektlerin spesifik enfeksiyonlara yol açabildiği gösterilse de, genellikle genetik polimorfizm bulunmaktadır. B lenfositlerin antikor üretiminde defekt, T hücre, fagosit, doğal öldürücü hücreler (natural killer - NK) veya kompleman eksikliğinin enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı genetik çalışmalarla gösterilmiştir [34].

2.1.5. Sepsis etyolojisi

Gram pozitif mikroorganizmaların sepsiste görülme sıklığı zamanla artmıştır ve en az gram negatif mikroorganizmalar kadar sık görülmektedir [35, 36]. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bakım hastalarında daha sık kullanılması, artmış bakteriyel direnç sorunuyla karşı karşıya gelmemize neden olmuştur. Antibiyotik direncinin yoğun bakımda kalış sürecini ve mekanik ventilasyondaki gün sayısını arttırdığı bilinmesine rağmen mortalite üzerindeki etkisi açıklığa kavuşmamıştır [37]. Gram negatif bakteriyemi gram pozitif bakteriyemiye göre daha yüksek mortaliteye sahiptir [38].

Başta pnömoni olmak üzere solunum yolu enfeksiyonları sepsiste en sık enfeksiyon odağıdır ve en yüksek mortaliteye sahiptir [39]. Erkek alkolikler pnömoniye daha yatkın olurken, kadınlar arasında genitoüriner sistem enfeksiyonları ön plana çıkmaktadır [39, 40]. Abdominal, cilt, yumuşak doku, prostetik cihaz, santral sinir sistemi ve endokardit ciddi sepsiste diğer enfeksiyon kaynaklarıdır [29, 33].

2.1.6. Sepsis yönetimi ve tedavisi

Sepsiste enfeksiyona karşı konakçının abartılı yanıtı mevcuttur. Hızla gelişen ve bir müddet sonra geri dönüşümü olmayan mekanizmalardan dolayı klinik bulguların erken saptanması ve tedaviye bir an önce başlanması hayat kurtarıcıdır. Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hasta grubunda sıvı tedavisi ile kardiyak debiyi en uygun düzeye getirmek, doku oksijenizasyon gereksinimini karşılayabilir. Sepsiste eğer doku hipoperfüzyonu hızla geri çevrilmezse çoklu organ yetmezliğinin (ÇOY) ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu yüzden, ağır sepsis hastalarına yönelik hazırlanan tedavi protokolleri ile doku hipoperfüzyonunu önlenmek amaçlanır. Erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) adı altında hipoperfüzyona yönelik tedavinin erken antibiyotik tedavisi ile beraber verilmesi durumunda mortalitede ciddi azalma sağladığı ortaya konulmuştur [41]. Protokol esas alınarak yapılan yönetim özellikle sepsisin erken döneminde önemlidir. Hasta acil servise başvurduğu andan itibaren başlanarak zaman kaybetmeden protokoller uygulanmaya başlanmalıdır [42]. Bu protokoller üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk altı saatlik protokole uyum sağlanan hastalarda ölüm oranı %23 iken, kontrol grubunda %49, yirmi dört saatlik uygulamada ise; ölüm oranları protokol grubunda %29 iken, kontrol grubunda %50 olarak saptanmıştır [43]. Buna göre 6 saatlik zamanda sıvı resusitasyon hedefleri; Santral Venöz Basınç (CVP) 8-12 mmHg, Ortalama Arteriyel kan Basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg, idrar çıkışı ≥ 0.5 ml/kg/saat, Santral venöz Oksijen saturasyonu (ScvO₂) ≥ 70 veya mikst venöz oksijen saturasyonu ≥ 65 olmasıdır. Sıvı tedavisinde kristalloid veya kolloid kullanılabilir. Bu hedeflere ulaşılamazsa ileri sıvı tedavisi düşünülmeli, hemotokrit ≥ 30 olacak şekilde kan replasmanı düşünülmelidir. Bunlara rağmen ScvO₂ ve CVP hedeflerine ulaşılmazsa dobutamin başlanması (maksimum 20 mcg/kg/dak) önerilmektedir. Ağır sepsis ve septik şokta yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen yeterli perfüzyon basıncı sağlanamazsa vazopressör tedavisine başlanmalıdır [44]. OAB'nin 65 mmHg'nin altında olması durumunda yeterli doku perfüzyonunu sağlamak için vazopressör olarak norepinefrin kullanılmalıdır [45]. Norepinefrin OAB'yi vazokonstriktif etkisi ile artırırken;

dopamin ile karşılaştırıldığında kalp hızı ve atım hacmi üzerinde daha az etkilidir. Norepinefrin septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmede dopaminden daha etkili bulunmuştur [46]. Dopamin sistolik fonksiyon yetersizliği olan hastalarda perfüzyon basıncını düzeltmede daha etkili olabilir, fakat norepinefrine göre daha fazla taşikardi ve aritmi yapıcı etkisi vardır [46].

Erken hedefe yönelik tedavide OAB'nin 65 mmHg ve üstünde tutulması doku perfüzyonunun sağlanması açısından önemlidir. Septik şokta yeterli hidrasyon ve vazopressör desteğine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamazsa hastalarda tedaviye düşük doz steroid eklenmelidir. 2012 sepsis kılavuzunda steroid dozu 200 mg intravenöz hidrokortizon olarak belirtilmiştir. Düşük doz steroid tedavisinin infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir, ayrıca bolus uygulamaların belirgin hiperglisemi ve hipernatremiye neden olduğu gösterilmiştir [47].

Sepsis altta yatan enfeksiyonun eradikasyonunu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesini ve organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çok yönlü tedaviyi gerektirmektedir. Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve erken ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Sepsiste, uygun ve erken antibiyotik başlanmasıyla mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ağır sepsis ve septik şokta, başlangıçta antimikrobiyal tedavi geniş spektrumlu, tüm etkenleri kapsayacak şekilde olmalıdır. Eksik süre ve yetersiz tedavi mortalite ve morbiditeyi artırır [48]. Sepsiste ampirik antibiyotik kullanımının ne zaman sonlandırılacağı ve sonlandırmanın hangi belirteç göz önüne alınarak yapılacağı uzun yıllar araştırılmış; ancak netlik kazanmamıştır. Bir meta-analizde 49 ayrı çalışma incelenmiş; sepsis, ağır sepsis ve septik şokta enfeksiyon belirteci olarak prokalsitoninin, C-reaktif proteine (CRP) göre enfeksiyonu göstermede üstün olduğu bulunmuştur [49].

Ağır sepsisteki hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. Mekanik ventilatör ayarları özellikle Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gelişen hastalarda çok önemlidir. Berlin tanımlamasında Akut

Akciğer Hasarı (ALI) ve ARDS olarak bilinen tanımların yerini hafif, orta ve ağır ARDS tanımı almıştır. Bu tanımlardaki PaO_2/FiO_2 değerleri sırası ile ≤ 300 mmHg, ≤ 200 mmHg, ≤ 100 mmHg, olarak belirlenmiştir [50]. Birçok meta analizde ARDS'de basınç ve volüm kontrolü sağlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan kapsamlı bir çalışmada, plato basınçlarını ≤ 30 cmH₂O tutmak şartı ile 6 ml/kg Tidal Volüm (TV) uygulanan ARDS hastaları ile 12 ml/kg TV uygulanan ARDS hastalarının karşılaştırılmıştır. 6 ml/kg TV uygulanan hastalarda mortalite oranının %9 oranında düştüğü gösterilmiştir [51].

Birçok medikal organizasyonun dahil olduğu uzlaşma raporunda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hipoglisemi riski ve sonuçları göz önüne alınarak kan şekere müdahalede üst sınır 180 mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu nedenle 2012 sepsis kılavuzunda kan şekeri müdahale değeri daha önce belirlenen 150 mg/dl'den 180 mg/dl değerine yükseltilmiştir [42, 52].

İzlemde hastaların hemoglobin değeri <7 mg/dl olmadıkça replasman düşünülmemelidir. Hedef hemoglobin 7-9 mg/dl olmalıdır. Sepsiste ateş, koagülasyon bozuklukları ve bizzat sepsisin kendisi kanama için risk faktörüdür. Bu nedenle trombosit replasmanında hedef değerler 2012 kılavuzunda 2008 kılavuzuna göre artırılmıştır. Trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ olduğu durumlarda kanama olup olmadığına bakılmaksızın trombosit süspansiyonu verilmelidir. Kanama riski olan hastalarda hedef trombosit düzeyi $>20.000/mm^3$ iken girişim planı olan, aktif kanaması olan veya cerrahi planı olan hastalarda hedef $>50.000/mm^3$ 'dir. Kanama veya planlanmış bir invaziv girişim yoksa laboratuvar testlerinde tespit edilen pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için taze donmuş plazma (TDP) kullanmanın maliyeti yüksek olacağı gibi ek komplikasyonları da beraberinde getireceğinden, önerilmemektedir [42].

2.2. Leptin

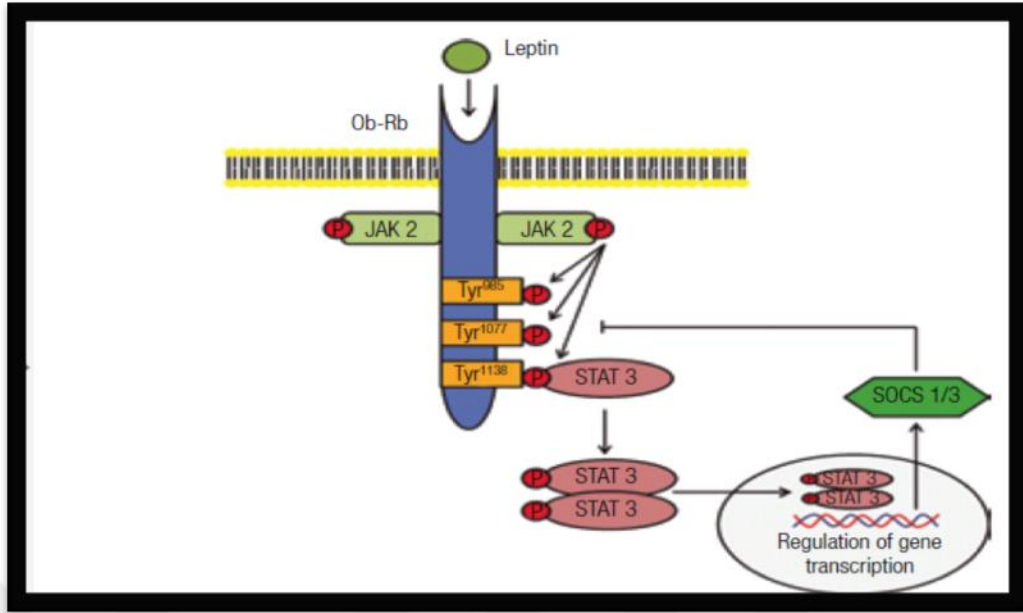
2.2.1. Leptin ile ilgili genel bilgiler

Leptin 1994 yılında Friedman ve arkadaşları [53] tarafından obez geninin bir ürünü olarak bulunmuştur. Leptin, 16 kDa ağırlığında, yağ dokusundan sentezlenen ve düzeyi yağ dokusu ile orantılı olarak artan, peptid yapıda bir hormondur [8]. Adipoz dokunun yağ depolama dışında bir endokrin organ gibi işlev gördüğü kanıtlanmıştır [54]. Leptinin keşfiyle birlikte adipoz dokunun fizyolojik önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Adipoz doku leptin sentezini ve salınımını yapar. Leptin besin alımı kontrolü için beyine sinyal gönderir ve vücudun enerji harcaması kontrolünde rol oynar [55]. Leptin farklılaşmış yağ dokusundan salınıp immün ve endokrin sistem üzerinde birçok fonksiyonu olan bir sitokindir. Bu fonksiyonlar arasında üreme, glukoz homeostazi, hematopoez, anjiogenez, yara iyileşmesi ve inflamasyon sayılabilir [9]. Leptin vücudun enerji dengesinde majör rol oynayan bir hormondur [56]. Leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile orantılıdır. Obez insanlarda leptin düzeyleri artmıştır ve leptin direnci görülür. Leptin eksikliği olan fareler ve insanlar aşırı derecede obez ve birçok metabolik değişikliğe sahiptir. Bu metabolik ve endokrinolojik değişiklikler hiperglisemi, insülin direnci, hipogonadotropik hipogonadizm, santral hipotiroidi olarak sayılabilir [57, 58]. Obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz gibi kronik pro-inflamatuvar durumlarda leptin major rol oynar [59]. Birçok enfeksiyöz ve inflamatuvar uyaran (IL-1, lipopolisakkarit, TNF- α) leptin salınımını artırır ve leptin düzeyleri inflamasyonun şiddetiyle orantılıdır [60].

2.2.2. Leptin reseptörleri ve etki mekanizması

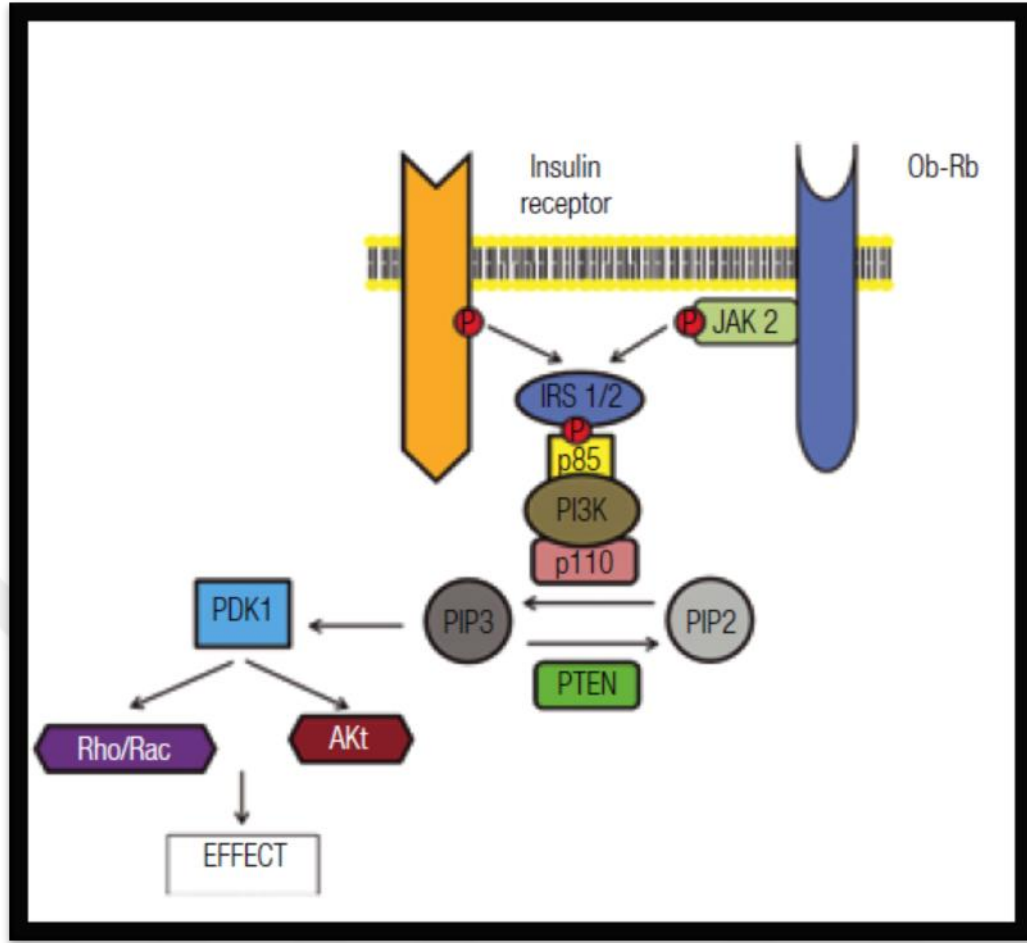
Leptin IL-6, IL-11, IL-12, onkostatın M gibi sitokinlerle benzer bir yapısal homolojiye sahiptir. Leptin reseptörü, Ob-R, sınıf 1 sitokin reseptör süper ailesi (IL-6, Lökosit İnhibitör Faktör (LIF), Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF) ile yapısal benzerlik göstermektedir. Ob-R nötrofil, monosit, makrofaj, dentritik hücreler, mast hücreler, T ve B hücrelerin alt sınıflarında eksprese edilmektedir [61].

Leptin kemirgenlerde en az 6 farklı reseptöre sahiptir (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf). Bu reseptörler Ob-R geninin 6 farklı alternatif uç birleştirme ile oluşan ürünleridir [62]. Ob-Rb leptin reseptörlerinin tek uzun formudur. Bu reseptör belirgin bir sitoplazmik bölgeye sahiptir. Ob-Rb'nin sitoplazmik bölgesi JAK-STAT yolağını uyaran motiflere sahiptir. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf leptin reseptörlerinin kısa formlardır. Ob-Ra kan-beyin bariyerinde transport ve leptin yıkımında görev alır. Ob-Re sekresyona uğramış leptin reseptörü olup intraselüler ve transmembran parçalarına sahip değildir. Bu reseptör plazmada leptin bağlayıcı olarak görev yapar. Tüm bu reseptörler beyin ve periferel organlarda leptinin işlev görmesinde rol oynar. Ob-Rb dışındaki leptin reseptörleri aynı ekstraselüler ligand bağlayıcı parçaya sahip olup C-sonlanma noktalarında farklılık göstermektedir. Ob-Rb reseptörü sinyal iletimi için motifler taşıyan uzun bir transmembran bölgeye sahiptir. Leptinin diğer reseptörleri transmembran bölgeye sahip olmalarına rağmen bu motiflerden birkaçına veya hiçbirine sahip değildir [63]. Ob-R intrensek tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir. Leptin, reseptör bağımlı Janus Kinaz (JAKs)'ları aktive ederek *Signal Transducers and Activation of Transcription* (STAT)'ların aktif olmasında rol oynar ve leptinin etkileri ortaya çıkar. Leptin Ob-Rb reseptörüne bağlanarak JAK2'yi otofosforilasyon veya çapraz fosforilasyon yolu ile aktive eder. JAK2 diğer tirozin rezidülerini fosforile ederek aktive eder (Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, Tyr¹³⁸). Bu fosforillenmiş tirozin rezidüleri hücre içi sinyal molekülleri için bağlanma noktaları oluşturur. STAT-3 JAK2'nin substratıdır ve fosforillenerek aktive olduğu zaman dimerize olup gen transkripsiyonunda promoter olarak görev almak üzere hücre nükleusuna girer. JAK-STAT yolağının inhibitörü olarak SOCS 1-3 (Suppressor of Cytokin Signaling) görev yapmaktadır (Şekil 2.1) [63].



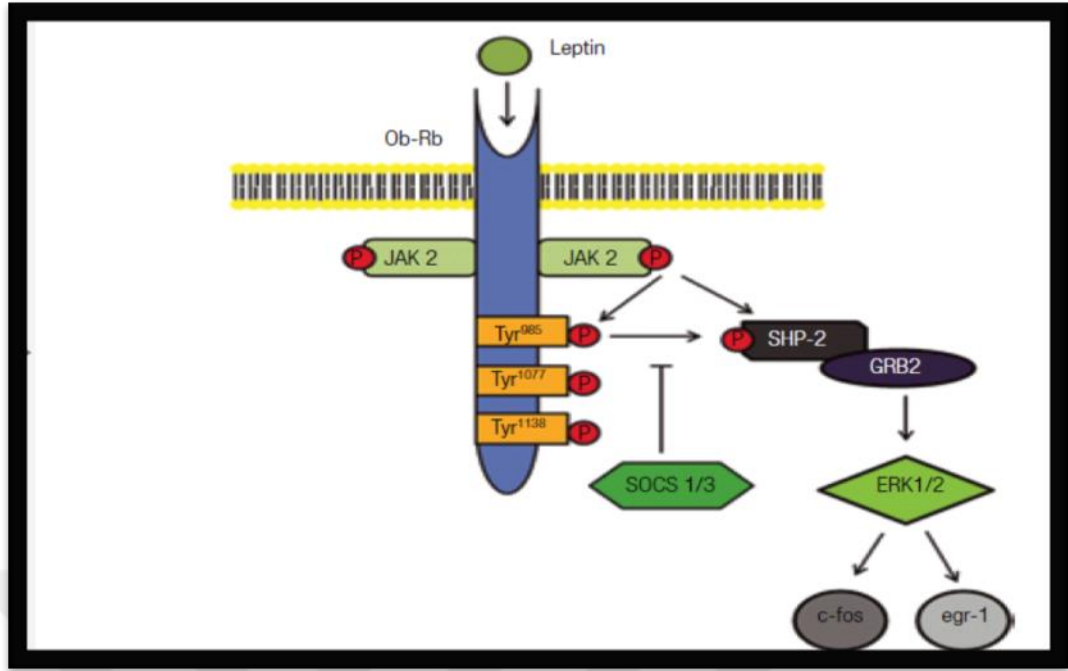
Şekil 2.1: Leptin ve JAK-STAT yolağı [63]

Leptin, ekstrasellüler sinyal regüle kinaz (ERK)-1/2 ve fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) yolaklarını da kontrol etmektedir [64]. PI3K yolağında Ob-Rb üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonundan bağımsız olarak JAK-2 otofosforilasyonu ile başlar. JAK2 insülin reseptör substratı 1/2 (IRS)'yi aktive eder. Aktive olan IRS 1/2 PI3K'nın p85 regülatör alt parçasına bağlanarak katalizör kısım olan p110'un aktifleşmesini sağlar. Aktive p110 fosfatidilinositol 4,5-difosfatın 3. pozisyonuna fosfat ekleyerek fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) oluşur. PIP3 fosfoinosit bağımlı kinaz (PDK1)'in anahtar aktivatörüdür. PKD1 protein kinaz B (Akt)'yi ve GTPaz'ların Rho ailesini aktive ederek etkilerini oluşturmaktadır [65]. Rho ailesinin kontrolü, hücre içinde aktin iskeletinin yeniden yapılandırılmasında ve apoptozisin regülasyonunda önemlidir [64, 66]. Akt, nöropeptit Y (NPY) ve Nitrik Oksit (NO) regülasyonunda öneme sahiptir [66]. Şekil 2.2'de Leptin PI3K yolağı gösterilmiştir [63].



Şekil 2.2. Leptin ve PI3K yolağı [63]

ERK yolağı Ob-Ra ve Ob-Rb leptin reseptörlerinin uyarılmasıyla aktive olabilir. JAK2 ve leptin reseptör üzerindeki Tyr⁹⁸⁵ rezidüsünün fosforilasyonu SHP-2 (src homology 2-containing tyrosine phosphatase)'nin aktivasyonunu sağlar. SHP-2 büyüme faktör reseptör bağlayıcı 2 (GRB-2)'yi aktive eder [67]. ERK yolağının, hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında temel öneme sahip *c-fos*, *jun*, *egr-1* genlerinin promotor bölgelerini kontrol etmesinin T_{reg} hücrelerinin regülasyonunda ana kontrol mekanizması olduğu gösterilmiştir [61, 68]. Şekil 2.3'de leptin ve ERK yolağı gösterilmiştir [63].



Şekil 2.3. Leptin ve ERK yolağı [63]

2.2.3. Leptin ve doğal immünite

Leptin, makrofajlar ve monositler üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve oksidatif stresi kontrol ederek bu hücrelerin fagositoz yapmasını kolaylaştırır. Ekozanoid ve nitrik oksit sentezini artırarak kemoatraktant olarak rol oynar. Sitokin sentezini (IL-1Ra, IL-1, IL-6, TNF- α) ve CC-kemokin ligandını artırarak apoptozisi engeller [69]. Leptin doz bağımlı olarak dolaşımdaki monosit ve makrojalara proliferasyonunu artırır ve bu hücrelerdeki CD69, CD25 gibi aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunu uyarır [70]. Leptin fosfolipazı uyararak ve lökotrien B₄, nitrik oksit, kolesterol açıl transferaz-1, siklooksijenaz-2 (COX-2) üretimini artırarak bu hücrelerin fagositoz yapma yeteneğini kolaylaştırır [71]. Genetik olarak leptin defektli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir [72]. Leptin eksikliği olan farelerin makrofajları incelendiğinde; COX-2 üretimini uyardığı ve normalden daha çok hidrojen peroksit, superoksit ve prostaglandin sentezlettiği bulunmuştur [73]. Bütün bunlar leptinin daha çok proinflamatuvar etkinliği olduğunu göstermektedir. Leptin anti-inflamatuvar

etkisini mononükleer hücrelerde IL-1Ra sentezini arttırarak göstermektedir [74]. IL-1Ra bir blokan antikordur, etkisini IL reseptörünü bloke ederek gösterir [75]. Leptinin hipotalamustaki etkilerinin direkt olarak IL-1 aracılığı ile olduğu düşünüldüğünde, leptinin kendi etkilerini bloke edecek, yani *feed-back* etkiye sahip bir sitokinin salınımını da uyardığı görülmektedir [76]. İnterferon ile indüklenebilen protein (IP-10), mononükleer hücreler için uyarıcı bir proteindir ve aterosklerotik lezyonlar içinde bol miktarda salınmaktadır [77]. Leptinin, IP-10 salınımını uyardığı ve aterom plakları içindeki yer alan hücre tipinin çoğunlukla monosit olduğu göz önüne alındığında; leptinin özellikle obezlerde artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [78]. Leptin ayrıca polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini uyarır ve bu hücrelerde reaktif oksijen ürünlerin oluşumunu artırır. Leptin doğal öldürücü hücrelerin büyümesi, farklılaşması, aktivasyonu, proliferasyonu ve sitotoksitesine katkıda bulunur [79].

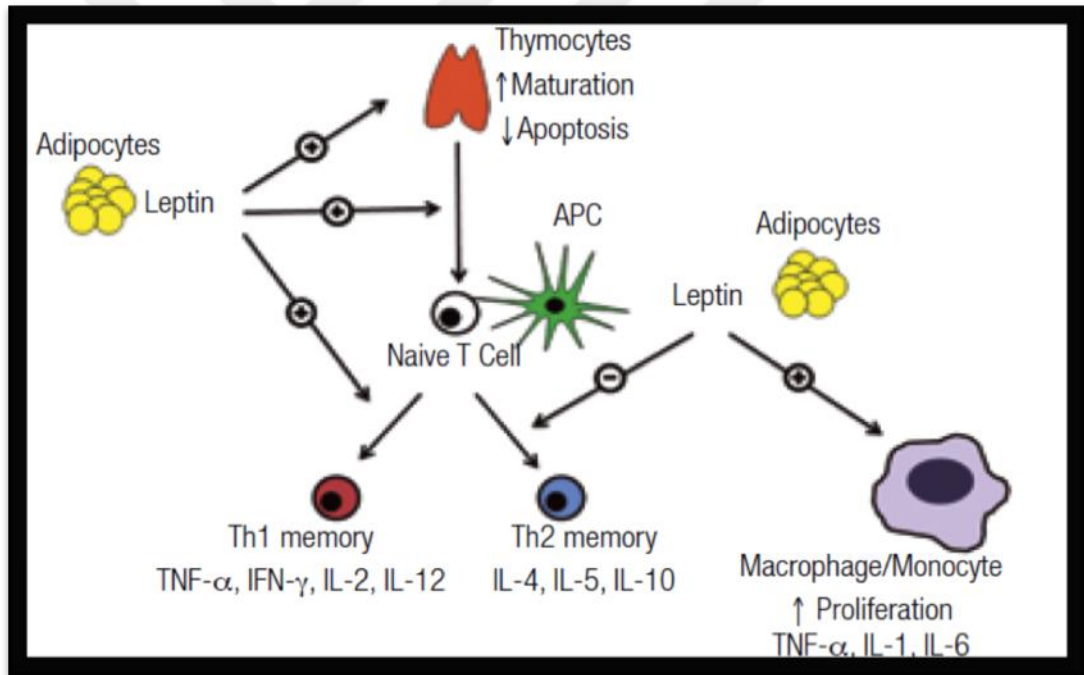
2.2.4. Leptin ve adaptif immünite

Leptin medüller epitelyum hücrelerde IL-7 (timosit büyüme faktörü) ekspresyonunu arttırarak timus parenkimini destekler [80]. Leptin T lenfositlerin aktivasyonunu artırır. Fare çalışmalarında açlık durumunda oluşan leptin seviyelerindeki düşüklük timus hipoplazisi ve enfeksiyon sıklığında artışa yol açar. Eksojen rekombinant leptin replasmanı ile kortikal CD4 ve CD8+ timositlerin azalmasının önlendiği gösterilmiştir [81]. Leptin tek başına değil de konkanavalin A (ConA) fitohemaglutinin (PHA) ile beraber uygulandığında insan matür periferik kan lenfositlerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu indükler [80]. Leptinin lenfosit proliferasyonuna etkisi lenfosit alt sınıflarında farklıdır. Hafıza T hücrelerinin (CD4+CD45+RO+) çoğalmasını engellerken, farklılaşmamış T hücrelerinin (CD4+CD45+RA+) çoğalmasını uyarır. Böylece Th0 sitokin üretimini pro-inflamatuvar tarafına yönelmesini sağlarken (Th1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12), anti-inflamatuvar taraftan (Th2, IL-4, IL-10) uzaklaştırır [82].

Leptin CD4+ T hücrelerinin az miktarda olan CD4+ CD25+ T_{reg} hücrelerin sayısını azaltır. Bu regülatör hücreler alerji ve otoimmünite gibi

uygun olmayan immün cevapların oluşumunu engeller. Hayvan modellerinde kronik leptin eksikliğinde ve Ob-R eksikliğinde T_{reg} hücrelerin oran, toplam sayı, aktivitesi artmış olarak bulunmuştur ve bu durum otoimmunit ye diren e yol açmaktadır. Leptin replase edildiği zaman bu hücrelerin sayısının normale geldiği gösterilmiştir. Leptin insan modellerinde de bu hücrelerin proliferasyonu üzerine benzer etkiye sahiptir [70].

CD4+ T hücrelerinde olduğu gibi leptin B lenfositlerin, CD8+ T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin cevabını artırır. Leptinin sitokinlerle ilişkisi çift yönlüdür, ikisi de birbirini uyarır [63]. şekil 2.4 ve Tablo 2.5’de leptinin doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerindeki etkileri özetlenmiştir [60].



şekil 2.4. Leptin ve immün hücrelerin etkileşimi [63]

Tablo 2.5. Leptinin doğal ve kazanılmış immünite üzerindeki etkileri [63].

	DOĞAL BAĞIŞIKLIK		KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK
Monosit/ Makrofajlar	Fagositoz ↑ Proliferasyon ↑ IL1, IL6, TNF ↑	Timositler	Olgunlaşma ↑ Apoptozis ↓
Monosit	Aktivasyon markırlarının ↑ ekspresyonu Yüzey markırlarının ekspresyonu ↑	Olgunlaşmamış T hücreleri	Proliferasyon ↑ Apoptozis ↓
Makrofaj	NO, LB4, CTA1, COX-2, Eikosanoidler ↑	Hafıza T hücreleri	Proliferasyon ↓
Nötrofil	ROS oluşumu ve salınımı ↑ Kemotaksi ↑ Apoptozis ↓ CD 11b ekspresyonu ↑	Th1 hücre aktivasyonu	IgG2a switch ↑ TNF-α, INF-γ ↑
Eozinofil	Adezyon molekülleri ↑ Kemokinezis ↑ IL-1β, IL-6, IL-8 salınımı ↑	Th2 hücre inhibisyonu	IgG1 switch ↓
Dendritik hücreler	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, ↑ TNF-α ↑ Olgunlaşma ↑ Apoptozis ↓	T_{reg} hücreleri	Anerji ↑ Tepkide azalma ↑
Doğal Öldürücü Hücreler	Proliferasyon, ↑ olgunlaşma ↑ Farklılaşma, aktivasyon ↑ Sitotoksiste ↑	B lenfositleri NKT hücreleri	Apoptozis ↓ Proliferasyon ↑

IL: İnterlökin, NO: Nitrik Oksit; LB4: Lökotrien B4, CAT1: Kolosterol Açıltransferaz 1, COX-2: Siklooksijenaz-2, TNF: Tümör Nekrozis Faktör, ROS: Reaktif Oksijen Türleri, INF: Interferon.

2.2.5. Leptin ve ilişkili klinik durumlar

2.2.5.1. Konjenital leptin eksikliği

İnsanlarda konjenital leptin eksikliği [83] ya da leptin reseptör mutasyonu [84] varlığında enfeksiyonlara artmış duyarlılık ve atılmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Konjenital leptin eksikliğinde CD4+ T hücrelerin, saf (naive) T hücrelerin sayısında azalma, CD8+ T hücrelerin, B lenfositlerin, hafıza (memory) T hücrelerin sayısında artış görülmektedir. Lenfositler leptin eksikliğinde birçok uyarana yetersiz proliferatif cevap verir ve sitokin üretimleri azalır [83]. Leptin eksikliği olan çocuklarda leptin tedavisiyle birlikte lökosit sayısında, lenfositlerin proliferasyonunda, sitokin üretiminde artış sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca leptin replasmanı ile birlikte tekrarlayan astım ve dermatit ataklarında iyileşme sağlanmıştır [85].

Leptin mutasyonuna sahip hastalarda, leptin eksikliği olan hastalara göre bu immunolojik değişimler daha az oranda görülmektedir. Antijenik uyarana yanıt olarak lenfositlerin sitokin üretiminde azalma, CD4+ T hücrelerin sayı ve fonksiyonlarında azalma olmuştur ve kompensatuar olarak B lenfositlerin sayısında artma gözlenmiştir. Leptin replasmanı ile bu değişikliklerde düzelme olmuştur [84].

2.2.5.2. Hipoleptinemik durumlar

Malnutrisyon insanlarda ve hayvanlarda immün sistemde baskılanmaya neden olur. Uzun süre açlık sonucu oluşan hipoleptinemi, B lenfositlerin kemik iliğinde gelişimini baskılar. Ayrıca T hücrelerin alt sınıflarında azalma, timus atrofi ve gecikmiş tip hipersensitivite cevabında bozulmaya neden olmaktadır. Bu sonuçlar hipoleptinemi süresi uzadıkça daha belirgin hale gelmektedir ve eksojen leptin replasmanı ile düzeltilmektedir [86].

Kronik kalori kısıtlılığına (aşırı egzersiz ve düşük vücut ağırlığı) bağlı oluşan hipotalamik amenorede hipoleptinemi ve çözünür TNF- α reseptör

düzeyinde azalma görülmektedir; mevcut problemler eksojen r-metHuleptin (rekombinat methionyl human leptin) replasmanı ile çözülmektedir [87].

Konjenital ya da kazanılmış ciddi lipodistrofi, adipoz dokunun tam yokluğu ve düşük leptin düzeyleri ile karakterizedir. Bu kişilerin immün sistemlerinde birçok değişiklik vardır: B lenfositlerin sayısında artış, mononükleer hücrelerce salınan TNF- α miktarında azalma. Bu hastalarda leptin replasmanı ile birlikte CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve NK hücrelerinde artma gözlenir ve TNF- α düzeyleri fizyolojik düzeylere dönmektedir. İlginç olarak ağır lipodistrofisi olan hastalarda klinik olarak immün baskılanma görülmemektedir. Bu hastalarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (tip 1 DM, nefropatiler, tiroid hastalıkları, otoimmün hepatit) [88].

2.2.5.3. Hiperleptinemik durumlar: obezite ve metabolik sendrom

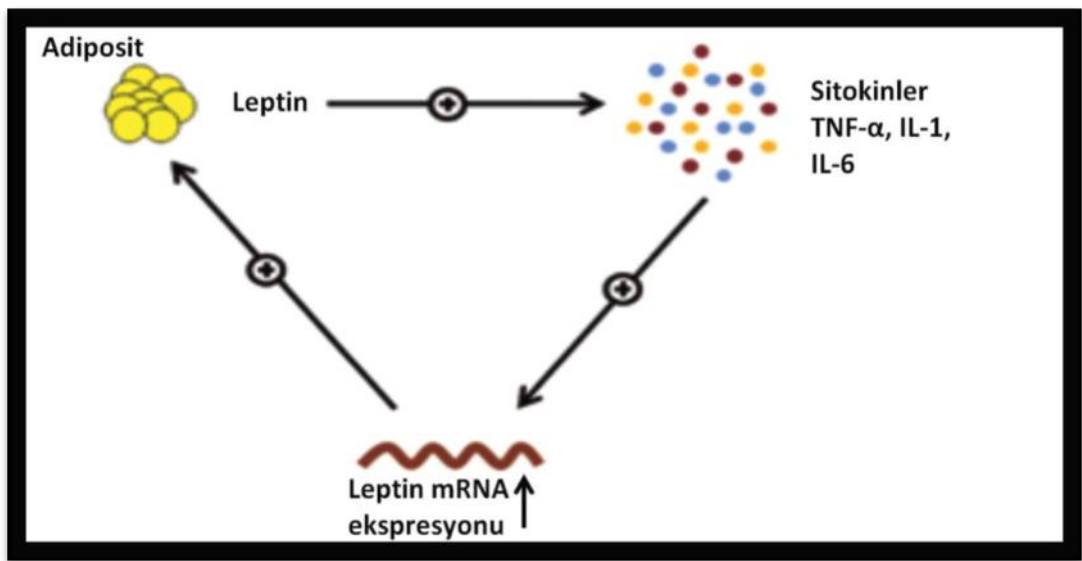
Obezite, özellikle visceral obezite, inflamatuvar bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu durum adipoz dokunun direkt olarak inflamatuvar sitokinler üretmesi ya da diğer dokularla işbirliği içinde sitokin üretimine katkıda bulunmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır [89]. Obez hastalarda inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein, TNF- α , IL-6, IL-18, MIF (Makrofaj Migrasyon İnhibe Edici Faktör), haptoglobilin, SAA (Serum Amiloid A), plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyelerinde artış vardır [63].

Obez hastalarda hiperleptinemi, pro-inflamatuvar yanıt ve kronik düşük düzeyde bir inflamatuvar durumun oluşumuna neden olur. Leptin ve inflamatuvar sitokinler ilişkisi çift yönlüdür. Leptin inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) salınımını arttırmaktır. Bu inflamatuvar sitokinler de adipoz dokudan leptin üretimini arttırmaktadır (Şekil 2.5). Artmış leptin direncine bağlı olarak artan yağ asidi ve inflamatuvar sitokinler insülin duyarlı organlarda lipid oksidasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Bu durum organlarda lipid birikimine (lipotoksiste) ve insülin direncine neden olmaktadır [90].

İnsanlarda leptin KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Leptin seviyeleri CRP, plazma trigliserid ve açlık plazma glukoz düzeyleri ile orantılıdır [91]. Leptin insülin direnci ve metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. İnsülinin etki etmesi için gerekli olan IRS-1'in fosforillenmesinin bozulmasının insülin direncinde etkili olduğu görülmüştür [92]. Metabolik sendromda leptin seviyelerinin yüksek olmasına rağmen ciddi metabolik sendromu olan hastalarda rölatif bir hipoleptinemi görülebilmektedir ve bu duruma adipoz doku disfonksiyonunun neden olduğu düşünülmektedir [93].

2.2.5.4. Leptin ve akut inflamasyon

Leptin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenlemektedir. Bu sitokinler de leptin mRNA ekspresyonunu arttırmaktadırlar. Bu döngünün kronik inflamasyondan sorumlu mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.5) [63]. Leptin, inflamasyonla ilgili birçok proteini kodlayan genleri aktive eder. Bu proteinler arasında Tpa (Doku plazminojen aktivatörü), fibrinojen, lipokalin-2, preprotaşikinin, MnSOD (Manganez Süperoksit Dismutaz) [94]. Leptin düzeyi sepsis, akut enfeksiyon, kolesistektomi gibi akut inflamatuvar durumlarda artan TNF- α , IL-6, IL-1 gibi sitokinlerle birlikte artar [80].



Şekil 2.5. Leptin ve sitokinlerin etkileşimi [63]

Leptin düzeyi sepsiste artar. Leptin düzeyinin sepsisin şiddeti hakkında öncül bilgiler vereceği ve daha düşük ölüm riskiyle ilgili olduğu düşünülmüştür [10]. Leptin konak savunmasında kritik bir role sahiptir. Leptin eksikliğinde nötrofil disfonksiyonu gibi etkiler görülerek konak savunması bozulur ve sepsise bağlı organ hasarı artar. Leptinin santral sinir sistemindeki (SSS) etkileri vücudun sepsise yanıtının düzenlenmesinde önemli rol oynar. SSS'ye leptin verilmesinin sepsisten koruyucu olduğu savunulmuştur. Leptin SSS etkileri ile sepsise immün cevabın oluşumunda ve bunun koordinasyonunda rol oynayarak sepsisteki organ hasarını ve ölümü azalttığı gösterilmiştir [82]. Bununla birlikte birkaç çalışmada leptin düzeyinin, insanlarda deneysel akut endotoksemide, HIV enfeksiyonunda ve yenidoğan sepsisinde artmadığı bulunmuştur [71].

2.2.5.5. Leptin ve kronik inflamasyon

Leptinin vücudun enfeksiyonlara karşı pro-inflamatuvar bir sitokin gibi bir etkisinin olduğu kanıtlandığı gibi, leptin düzeyleri ile birçok kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalık arasında ilişkisi vardır. Leptin düzeyleri bu hastalık gruplarında artmıştır [95].

Tablo 2.6'da leptinin inflamatuvar hastalıklar üzerindeki etkileri özetlenmiştir [63].

Tablo 2.6. Leptinin inflamatuvar hastalıklara etkisi [63]

Hastalık	Leptinin Etkileri
Obezite	Pro-inflamasyon ve ateroskleroz
Tip 2 Diabet	Pro-inflamasyon ve ateroskleroz
Sepsis	Yüksek leptin düzeyi artmış sağ kalım ile ilişkili
Multipl Skleroz	Miyelin reaktif T hücrelerinin aktivasyonu

İnflamatuvar Hastalığı	Bağırsak	Pro-inflamasyon ve anoreksi
Osteoartrit		Matriks metalloproteinaz ve tip 2 Nitrik Oksit sentaz artışı
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı		Pro-inflamasyon, akciğer fonksiyonunda azalma
Astım		Pro-inflamasyon
Psöriazis		Pro-inflamasyon
Kognitif Yetmezlik		Glial hücrelerin pro-inflamasyonu
Sistemik Eritromatozis	Lupus	Pro-inflamasyon ve ateroskleroz
Tip 1 Diabet		İkili etki (Pro-inflamasyon, anti-inflamasyon)
Pankreatit		Koruma ve anti-inflamasyon
Romatoid Artrit		Hayvanlarda pro-inflamasyon Erozif artritin önlenmesi
Akut Kolit		Koruma ve anti-inflamasyon

2.3. Obezite

2.3.1. Obezitenin tanımı ve sınıflandırılması

Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılmasında DSÖ'nün VKİ değer aralıkları kullanılmaktadır. VKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilen bir değerdir (WHO, 2000). VKİ değerlerine göre yetişkinlerde zayıflık, normal, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırılması Tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.7. Yetişkinlerde obezite sınıflandırması

Sınıf	VKİ Değerleri (kg/m²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25,0-29,9
1.derece- Obez	30,0-34,9
2.derece- Obez	35,0-39,9
3.derece- Morbid Obez	≥40

2.3.2. Obezite etyopatogenezi

Obezite genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, beslenme, fiziksel aktivite düzeyi ve sosyo-ekonomik düzey gibi birçok faktör nedeniyle oluşabilmektedir [96].

2.3.2.1. Yaş

Obezite her yaşta görülebilmesine rağmen özellikle üç yaş grubunda artmış risk söz konusudur. Bu yaş grupları: doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenliktir. Yapılan çalışmalar özellikle annenin VKİ'sinin çocuğun doğum kilosunu etkilediğini göstermektedir. Annenin VKİ değeri arttıkça çocuğun doğum kilosu artmaktadır. VKİ'si normal ve zayıf olan annelerin çocuklarının doğum ağırlıkları ise daha düşüktür [97].

Çocukluk çağı obezitesi tipik olarak erişkin çağı obezitesine ilerler. Bu ilerleme obez çocukların aile hikayesi olması durumunda daha da artmaktadır. Ergenlik çağındaki obezitesi olan bireyler yetişkin çağında daha ciddi obeziteye sahip olmaktadır. Ayrıca ergenlikteki kilo durumu, bireyin ileri yaşamındaki komplikasyonlar için belirleyicidir [98, 99]

2.3.2.2. Cinsiyet

Obezite her iki cinsiyette de görülmekle birlikte kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Kız çocuklarda erkek çocuklara göre obezite sıklığı artmış bulunmakla birlikte, bu değer ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Obezite İngiltere, İspanya ve ABD’de kız çocuklarında, Avusturya ve İtalya’da erkek çocuklarında daha sık görülmektedir [100]. Birçok fazla kilolu kadın kilolarının büyük kısmını puberteden sonra almaktadır [101]. Gebelik boyunca alınan ve gebeliğin etkileri olarak kadının aldığı kilolar obez bir kadın hastanın kilo alma hikayesinde önemlidir [102]. Kadınlarda obezitenin daha sık görülmesinde sedanter yaşam, çalışma hayatına daha az katılma gibi sosyal faktörlerin etkileri de vardır [103].

2.3.2.3. Genetik

Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, obezite etyolojisinde kalıtımın rolünü gösteren önemli bulgular saptanmıştır. Monozigotik ikizlerdeki benzer obezite oranları dizigotik ikizlerden daha fazladır. Ayrıca, obeziteye ailesel yatkınlık obezitenin en güçlü genetik komponenti olarak gösterilmektedir [104, 105]. Monogenik obezite gelişimine katkıda bulunan tek gen mutasyonlarıdır. Obezitenin bu formları çok şiddetlidir ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Monogenik obezite poligenik obeziteden daha nadir olarak görülmektedir. Poligenik obezite, birden fazla genetik özelliğin çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu genlerin tek başına kilo üzerindeki etkisi hafif olmakla birlikte, genlerin toplam etkisinin fiziksel aktivite azlığı ve sosyoekonomik çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu obezite ortaya çıkmaktadır [106].

Monogenik obeziteye neden olan insan genleri iki gruba ayrılır. Leptin, leptin reseptörü ve proopiomelanokortini (POMC) kodlayan genler birinci grubu oluştururlar. Bu genlerdeki mutasyonlar çok nadir resesif obezite formlarına neden olurlar ve multipl endokrin disfonksiyonu ile beraberdir. Monogenik obezite formlarının ikinci grubunda melanokortin 3 reseptör (MC3R) ve melanokortin 4 reseptör (MC4R) genlerindeki mutasyonlar yer

almaktadır ve bu mutasyonlar sendromik olmayan obezite ile bağlantılıdır [107].

Leptin ve leptin reseptör geni mutasyonu taşıyan bireylerde ergenlikleri boyunca tirotropin eksikliği ve hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir. Leptin reseptörü genindeki mutasyon sonucu somatotropin sekresyon yetersizliği oluşmaktadır. Ayrıca T hücre sayısı ve fonksiyonlarında yetersizlik oluşturarak enfeksiyona eğilim oluşturmaktadır [108]. Üç Türk bireyde leptin geninde missens (yanlış anlamlı) mutasyon sonucu, bu bireylerin morbid obez oldukları saptanmıştır [109].

2.3.2.4. Fiziksel aktivite

Obezite sedanter yaşam biçiminin sonucu olarak görülebilir. Hareketsizlik obezite nedenidir ve obezite de hareket eksikliğine yol açmaktadır. Obezitenin nedeni olarak enerji harcaması besin alımı kadar önemli bir yere sahiptir. Günlük yaşamı kolaylaştıran aletlerin çoğalması ve kullanımının artması, endüstriyel alanda daha az insan gücüne ihtiyaç duyulması, televizyon seyredilmesinin artması ile fiziksel aktivite azalması enerji harcamada azalmaya yol açarak obeziteye neden olmaktadır. Fiziksel olarak inaktif bireyler aktif yaşam biçimi sürenlere göre daha kilolu olma eğilimindedirler [110].

2.3.2.5. Sosyoekonomik düzey

Gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalans çalışmalarında 50 ülkeden 32'sinde obezite sıklığının %2.3'ün altında olduğu bulunmuştur ve bu ülkeler için obezite ciddi bir tehdit unsuru değildir. Ailesinin sosyo-ekonomik durumu düşük olan ve kötü yaşam şartlarında yaşayan çocuklarda obezite sıklığı daha fazladır [111, 112].

2.3.2.6. Endokannabinoid sistem

Endokannabinoid reseptör tip 1 (CB1)'in endokannabinoidlerle uyarılmasıyla besin alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesi, obezite etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli yere sahiptir. Üzerinde

Çalışmaların yoğunlaştığı endokannabinoidler anandamide ve 2-arakhidonoylglicerol'dür. Endokannabinoidleri oluşturan enzimler ve etki ettikleri reseptörler endokannabinoid sistem olarak adlandırılmaktadır [113]. CB1 reseptör agonistlerinin kullanılmasıyla besin alımında azalma ve belirgin kilo kaybı sağlanmasına rağmen anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik yan etkiler kullanımını sınırlandırmıştır [114]. Endokannabinoid sistem regölasyonunun bozulmasıyla abdominal obeziteden çok visceral obezite daha fazla görölmektedir [114].

2.3.2.7. Nöro-endokrin nedenler

2.3.2.7.1. Hipotalamik lezyonlar

Hipotalamik obezite; hipotalamusun paraventriküler ve ventromediyal bölgelerini tümör, inflamatuvar hastalıklar, travma ve cerrahinin etkilemesiyle oluşan hiperfajiye sekonder olarak gelişebilen nadir bir obezite nedenidir [115].

2.3.2.7.2. Cushing Sendromu

Progressif sentripedal obezite Cushing Sendromunun sık görülen klinik özelliklerinden biridir. Genellikle yüz, boyun (bufalo hörgücü ve klavikular dolgunluk), gövde ve abdominal yağlanmaya yol açarken, ekstremiteleri tutmama eğilimi gösterir [116].

2.3.2.7.3. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının düşük seviyeleri metabolik aktivitenin azalmasına bağı olarak kilo alımı ile sonuçlanmaktadır. Bu kilo alımının bir kısmı yağ şeklindedir. Kilo alımı genellikle orta düzeyde olur ve aşkar obezite nadir olarak görölmektedir [117].

2.3.3. Obezite prevalansı

Gelişmiş ölkeler başta olmak üzere obezite prevalansı tüm dünyada hızla artış göstermektedir. Uluslararası iş birliği verileri dünyada yaklaşık bir milyar fazla kilolu bireyin bulunduğunu ve bu bireylerin dörtyüz milyondan

daha fazlasının obez olduğunu göstermektedir. Veriler Avrupa’da yetişkinlerin %60’ının, çocukların ise %20’sinin fazla kilolu ve obez olduğunu göstermektedir [118]. Satman ve arkadaşları [119] tarafından 2000 yılında ülkemizde 15 ilde 24.788 erişkin bireyde obezite prevalansı araştırılmış ve obez olanların sıklığı %22,3 olarak tespit edilmiştir. Bel çevresi 102 cm’nin üzerinde olan erkeklerin sıklığı %17,2 olarak ve bel çevresi 88 cm’nin üzerinde olan kadınların sıklığı %17,2 olarak bulunmuştur. Satman ve arkadaşlarının [120] çalışmalarına yeni bireyler katıp kişi sayısını 26.499’a çıkararak 2010 yılında yaptıkları çalışmaya göre, VKİ ≥ 40 kg/m² olan bireylerin oranının %1’den %3,1’e, VKİ 35-39,9 olan bireylerin oranının %5’ten %8,8’e, VKİ ≥ 30 -34,9 olan bireylerin oranının %16’dan %24’e ve VKİ > 25 -29,9 bireylerin oranının %35’ten %37’ye çıktığı görülmektedir. Normal kilolu bireylerin oranının ise %41’den %26’ya düştüğü görülmektedir. Ülkemiz, DSÖ 2010 verilerine göre obezite sıralamasında erkeklerde 85. kadınlarda ise 28. sırada yer almaktadır.

2.3.4. Obezite komplikasyonları

2.3.4.1. Dislipidemi

Obezite lipid metabolizmasında birçok zararlı değişikliklere yol açmasına rağmen, obezite ilişkili dislipidemi sıklığı azalmaktadır. Obezite serum kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ve trigliserid düzeyinde artmaya yol açarken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalmaya yol açmaktadır. Düşük serum HDL kolesterol düzeylerinin artışı diğer değişikliklere göre daha fazla KAH riski taşımaktadır [121].

2.3.4.2. Kalp hastalığı

Obezite; hipertansiyon (HT), insülin direnci, diabetes mellitus (DM), dislipidemi, yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonu gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) risk artışı oluşturan klinik durumlarla ilişkilidir [122]. Ayrıca santral obeziteli kadınlarda tromboksan bağımlı trombosit aktivasyonu artmış KVH ile ilişkilendirilmiştir [123]. 1983 yılında Hubert ve arkadaşlarının [124]

çalışmasında katılımcıların vücut ağırlığı ile KAH arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Onaltı yıl 100.000 kadının izlendiği başka bir çalışmada VKİ $>29 \text{ kg/m}^2$ olan katılımcılarda, VKİ $<21 \text{ kg/m}^2$ olan katılımcılara göre KAH'dan ölüm oranının dört kat daha fazla olduğu bulunmuştur [125]. Yaşam biçimi değişiklikleri, ilaçlar ve cerrahi ile sağlanan VKİ'de azalma sağlanmasıyla kardiyovasküler problemlerin orantılı bir şekilde azaltılabileceği tespit edilmiştir [126].

Obezite ile kalp yetmezliği arasında ciddi bir ilişki söz konusudur. Ortalama 55 yaşında kalp yetmezliği hikayesi olmayan 6.000 hasta 14 yıl boyunca izlenmiştir. Kalp yetmezliği hastaların %8.4'ünde gelişmiştir. Obez hastalarda (VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), obez olmayan hastalara göre 2 kat artmış risk gösterilmiştir. Erkeklerin %11'inde, kadınların %14'ünde gelişen kalp yetmezliği sadece obezite ile ilişkilendirilmiştir [127].

2.3.4.3. Diabetes mellitus ve insülin direnci

Obezite ile tip 2 DM arasındaki anahtar mekanizma olarak insülin direnci gösterilmektedir. İnsülin direnciyle birlikte görülen hiperinsülinemik durum karaciğerde LDL sentezini, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI) sentezini ve böbreklerde sodyum emilimini artırır. Bu değişiklikler obez bireylerde görülen hipertansiyon ve hiperlipidemi durumlarının oluşmasında etkilidir [128]. Metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu tip 2 DM öncüsüdür [129]. Metabolik sendrom tanısı, 2005 yılı Nisan ayında 1. Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresinde bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak Tablo 2.8'de belirtilen diğer dört faktörden ikisinin bulunması olarak kabul edilmiştir [130]. Yapılmış birçok çalışmada abdominal obezitenin insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [131]. Yapılan bir çalışmada VKİ $<23 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre, VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde DM gelişme riski 80 kat daha fazla ve obez bireylerde oral glukoz toleransının bozulması da sık görülmektedir [132].

Tablo 2.8. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri [130]

Bel çevresinin erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm'den fazla bulunması

Trigliserid düzeyinin > 150 mg/dl olması veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanıyor olması

HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl olması veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanıyor olması

Sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 80 mmHg düzeyine eşit veya üzerinde olması veya daha önce HT tasını konulup ilaç kullanıyor olması

Açlık kan şekerinin >100 mg/dl olması veya daha önce Tip 2 Diyabet tanısı konulmuş olması

2.3.4.4. Hipertansiyon

Obez ergenlerde ve genç erişkinlerde HT görülme sıklığı normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre iki kat daha fazladır [133]. Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin ve adipoz dokudan salınan leptin obezite ve HT arasındaki ilişkiden sorumlu gösterilmektedir. İnsülin, damarlardaki düz kas hücrelerinin çoğalmasına yol açıp damar lümenini tıkayarak ve böbreklerde sodyumun geri emilimini arttırıp volüm dengesini değiştirerek obez bireylerdeki artmış HT sıklığında rol oynar. İnsülin ve leptin, hipotalamusta adrenerjik sistemi aktive eden bir dizi yolakların başlatılmasını tetiklemektedir [133]. Ayrıca yağ dokusundan salgılanan ve 1999 yılında izole edilen anti-obez, anti-inflamatuvar, anti-diabetik özelliklere sahip adiponektin azalırsa DM, KAH ve insülin direnci gelişir, buna bağlı olarak da HT oluşabilir [134]. Zayıflara göre obezlerde rezistinin arttığı gösterilmiştir ve insülin direnci ile ilişkilidir. Rezistin düzeyi açlık insülin düzeyi ile koreledir ve insülin direnci yoluyla HT etyopatogenezinde rol oynayabilir [135].

2.3.4.5. Obezite ve solunum sistemi

Obezitede görülen pulmoner fonksiyon değişiklikleri; komplians, ERV (Ekspiratuar Yedek Volüm), FRC (Fonksiyonel Rezidüel Kapasite), VC (Vital Kapasite), TLC (Total Akciğer Kapasitesi) ve FEV (Zorlu Ekspiratuar Volüm)'de azalma, hava yolu direncinde artma, spirometrede restriktif patern, ventilasyon-perfüzyon defekti (PaO_2 'de azalma), eğer uykuda hipoventilasyon varsa PCO_2 'de artma ve küçük tidal volümü gösteren bir bulgu olan sığ ve yüzeyel nefes almadır [136].

Obezite ile en sık birliktelik gösteren solunum sistemi problemi uyku apnesidir. Obez bireylerde akciğer kapasitesinde azalma ve hava yolu basıncında artma meydana gelebilir. Hava yolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma yoluyla üst solunum yolunun kapanma eğilimini artırır. En belirgin uyku apne risk artışı obez orta yaş erişkinlerde görülmektedir [137]. Uyku apnesi olan hastalarda yapılan çalışmada kilo vermeden önce ve kilo verdikten sonra üst hava yollarının yapısından çok fonksiyonunda olumlu değişiklik olduğu saptanmıştır [138].

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS) etyolojisi çok faktörlüdür. En önemli faktörler; obezite (artmış üst hava yolu yüklenmesi ve akciğer volümlerinde azalma), hava akımı limitasyonu, kemoreseptör fonksiyonunda zayıflık ve alkol tüketimi (üst hava yolu tonusu ve asfiksiye uyanma yanıtının azalması) olarak sayılabilir. Obez bireylerde düzensiz solunum ve apne periyodlarının sıklığı arttıkça solunum mekaniklerine etkisi de artar ve bu durum ciddi hipoksi ile birlikte aritmiler ve kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanır [139].

2.3.4.6. Diğer komplikasyonlar

Obezite bazı kanser türleri ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri artarken kadınlarda ise rahim, safra yolları, meme ve yumurtalık kanseri sıklığı artmaktadır [140, 141].

Yapılan çalışmalarda obez kişilerde inme riskinin arttığı gösterilmiştir [142].

Obez kişilerde alt ekstremitelerde dejeneratif eklem hastalığı sıklığı artmakta ve erken yaşta osteoartrit gelişmektedir [143].

Reflü hastalığı, safra taşı, yağlı karaciğer ve non-alkolik steatohepatit (NASH) sıklığı obezite ile artmaktadır. NASH siroza ilerleyip ölümcül seyredebilir. Kilo verilmesi ve insülin direncinin azaltılması ile ilerleme engellenebilir [141, 144].

Obezitede üriner taş, tromboemboli sıklığı artmakta, bazı cilt değişiklikleri (stria, acantozis nigricans, vs.) görülebilmektedir.

Psiko-sosyal bozukluklarda (anksiyete, depresyon, kendinden memnuniyetsizlik, vs.) artış olmaktadır.

Ek olarak cerrahi komplikasyon (enfeksiyon, insizyonel herni, anestezi ve yara komplikasyonları) sıklığı artmaktadır [141, 145].

2.3.5. Obezite tedavisi

Büyük bir halk sağlığı ve aynı zamanda da ekonomik bir sorun olan obezite, neden olduğu komplikasyonlar ve yaşam standartlarında oluşturduğu bozulmalar nedeniyle mutlak tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir [146]. Birçok bireyde toplam enerji alımı ve harcanması arasında, enerji homeostazı sayesinde uyum olduğu için vücut ağırlığı stabil kalmaktadır [147]. Homeostatik sistem kilo kaybına karşı kilo alımına olduğundan daha yoğun bir şekilde karşı koyar. Kilo kaybı iştahı artırır ve metabolik hızı azaltırken, kilo alımı tersi mekanizmalara neden olmaz [148, 149].

2.3.5.1. Diyet tedavisi

Obezite tedavisinde amaç bireylerin aldığı enerjiden daha fazlasını harcamalarıdır. Kilo kaybının en önemli bileşeni diyet ile alınan kaloringin azaltılmasıdır. Düşük kalorili diyetler kadınlar için 1000-1200 kcal/gün,

erkekler için 1200-1600 kcal/gün'lük diyetlerdir ve 800 kcal/gün'ün altında olan diyetler de çok düşük kalorili diyetler olarak tanımlanmıştır. Düşük ve çok düşük kalorili diyetler arasında uzun dönemde kilo kaybı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır [150].

Kilo kaybında diyetin içeriğinden çok alınan kalenin azalması önemlidir. Fakat diyetin içeriği, hastanın nütisyonel durumu ve diyetle bağı kronik hastalıklar açısından önemlidir. Diyet içeriğinde vitamin ve mineraller yeterli olmalıdır, yağ, sature yağ, kolesterol, sodyum içeriği düşük ve liften zengin olmalıdır [151].

2.3.5.2. Egzersiz tedavisi

Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde önerilen bir tedavi yöntemidir. Ancak obezite tedavisine ilişkin literatür incelendiğinde kilo kaybı sağlamada diyetle göre daha az etkin olduğu görülmektedir. Egzersiz diyet ile birleştirildiğinde yağ kaybını arttırmakta ve yağsız doku kitlesini korumaktadır. Egzersiz daha çok kilo kaybının sürekliliğini sağlamaktadır [152]. Enerji tüketimini arttıran temel faktör fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Günlük yaşamda asansör yerine merdivenleri kullanmak, kısa mesafelere yürüyerek gidilmesi ve ev işleri gibi her türlü fizik aktivitenin faydası vardır. Farklı fiziksel aktivitelerin faydaları birikir ve harcanan kaloriyi artırır. Egzersiz ise sağlık ve fiziksel form düzeylerini geliştirmek amacıyla belli bir plan çerçevesinde uygulanan fiziksel aktivitelerdir. Egzersizin kilo kaybını sağlamasından bağımsız olarak metabolik, respiratuvar ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi vardır [153, 154].

2.3.5.3. Davranış tedavisi

Obeziteye davranışsal yaklaşım iki varsayıma dayanmaktadır: birincisi, yeme ve egzersiz davranışlarının vücut ağırlığına bağı olması, ikincisi ise davranışın başlamasına ve devam etmesine neden olan çevresel etmenler ve alışkanlıkların modifiye edilmesiyle davranışların değiştirilebilmesidir. Bu faktörler göz önüne alındığında davranış tedavisinde obeziteye neden olan

davranışları belirlemek, davranışları kontrol eden uyarıların değiştirilmesi ve yeni davranışların güçlendirilmesi olmak üzere üç ana komponent vardır [155]. Davranış tedavileri hastalara bireysel veya grupta beraber bireysel yaklaşım tarzında verilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bireysel tedaviyi tercih eden hastalarla grup tedavisini alan hastalar karşılaştırıldığında, grup tedavisi alan hastaların daha başarılı olduğu gözlenmiştir [156].

2.3.5.4. İlaç tedavisi

Diyet, egzersiz ve davranış tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi gündeme gelir. İlaç tedavisinin başarılı olabilmesi, obezite tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleri ve yan etkilerinin hekim tarafından iyi bilinmesine bağlıdır. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların dezavantajları; istenmeyen yan etkilere sahip olmaları, etkilerinin sınırlı olması ve hastanın ilacı bıraktığında tekrar kilo almasıdır. Bütün ilaçlar diyet ve egzersizden daha fazla yan etkiye sahip olduklarından bu tedavi fayda-zarar oranı göz önüne alınarak başlanmalıdır [155].

Kilo kaybını sağlamak için kişinin aldığı enerji harcadığı enerjiden daha az olmalıdır. Obezite ilaçlarından beklenen etki, alınan gıdayı azaltması veya enerji harcanmasını arttırmasıdır. Günümüzde enerji harcamasını arttıran ilaç mevcut değildir. Beta 3-adrenerjik agonistlerle yapılan enerji harcanmasına yönelik çalışmalar başarılı olmamıştır [157]. Enerji alımını azaltan ilaçlar santral etkili ve periferik etkili olanlar şeklinde kabaca iki gruba ayrılabilir. Santral etki ile gıda alımını azaltan ilaçlar; sibutramin, rimonabant ve fentermindir. Periferik etkili olan ise orlistattır [155].

Sibutramin, sinir terminallerinde norepinefrin, serotonin ve daha az oranda da dopamin geri alım inhibitörü olarak etki etmektedir. Sinaps boşluğunda bu nörotransmitterlerin artışını sağlar ve gıda alımını azaltır. Serotonin salınımında artışa neden olmaz ve serotonin reseptörleri ile etkileşime girmez. Sinapslardaki serotonin düzeyleri serotonin stimülatörü ajanların yol açtığı serotonin düzeylerinden daha düşüktür [158]. Sibutramin 10 ve 15 mg'lık dozlarda bulunmaktadır. Başlangıç dozu olarak 10 mg önerilir

ve alınan cevaba göre doz titre edilir. Doz arttıkça kilo kaybı da artar, maksimum doz 15 mg'dır [159]. Obez diyabetik hastalarda sibutramin kullanımı kilo verme, bel çevresinde azalma ve HbA1c'de %1.67 azalma sağlamıştır [160, 161].

Orlistat, Streptomyces'den üretilen lipstatin derivesinden elde edilmiştir. Gastrik ve pankreatik lipazları inhibe ederek etki gösterir ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozmaktadır. Lipazlarla geri dönüşümsüz bir kompleks yapar. Triglicerid hidrolizini azaltır. Fekal yağ atılımı üzerinde doza bağlı etkisi vardır. %30 oranında yağ içeren bir diyetle fekal yağ atılımını %30 arttırır. 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınır. Etki süresi orlistat miktarı ve alım süresine ve lipaz sekresyonuna bağlıdır. Yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgilidir. Yağlı lekelenme, gazla birlikte sızıntı, ani dışkılama gereksinimi, gevşek veya sulu dışkı, yağlı dışkı, defekasyon sıklığında artış ve dışkı kaçırma gibi yan etkiler görülür. Bu yan etkiler diyetteki yağ oranı arttıkça artar. Nadiren kaşıntı, ürtiker ve egzama görülebilir. Yağda çözünen vitaminlerin (vitamin A, D, E ve K) emilimi bozulduğundan vitamin ilavesi önerilmektedir [155]. İki yıllık bir çalışmada orlistat plaseboya göre belirgin kilo kaybı sağlamış ve kilo alımı daha az olmuştur [162].

2.3.5.5. Cerrahi Tedavi

Obezite tedavisinin temelini diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği kilo vermeyi sağlamada yetersiz kalırsa veya birlikte komorbidite varsa ilaç tedavisine başvurulabilir. Morbid obezite durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir [155].

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın yeri zamanı ve örneklem seçimi

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Haziran 2014 - Ocak 2016 tarihleri arasında 18 yaşından büyük, surviving sepsis klavuzuna göre septik şok tanısı alan 52 hastayla yapıldı. Çalışmamıza hastaların VKİ'si ve yaşı ile orantılı olarak 27 sağlıklı bireyi kapsayan kontrol grubu dahil edildi. Leptin düzeyini etkileyen; aktif tümörü olanlar, kontrolsüz DM'si olan hastalar, hipofiz hastalığı olanlar ve hipofiz cerrahisi geçirenler ve daha önce uzun süreli kortikosteroid kullanma hikayesi ve yakın zamanda steroid kullanma öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından incelenmiş, GO 14/475 proje numarasıyla 17.09.2014 tarihinde onaylanmıştır (Bkz. EK-1).

3.2. Araştırmanın genel planı

Araştırmaya kabul edilme kriterlerini sağlayan ve dışlama kriteri bulunmayan hastalardan, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra (Bkz. EK-2), karakteristik özellikleri kaydedilerek çalışmaya başlandı. Çalışmaya dahil olan hastalar ve kontroller DSÖ'nün VKİ değer aralığına göre 5 gruba ayrıldı (Grup 1: VKİ <18,5 kg/m², Grup 2: VKİ: 18,5-24,9 kg/m², Grup 3: VKİ:25-29,9 kg/m², Grup 4:VKİ: 30-39,9 kg/m², Grup 5: VKİ ≥40 kg/m²). Septik şok tanısı alan hastalarda rutin olarak bakılan hemogram, kreatinin, albümin, prokalsitonin, CRP, arteriyel kan gazı örneğinin ilk 24 saatteki, ikinci ve üçüncü gün değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy (konvansiyonel yöntemler kullanılarak ölçüm yapıldı), vücut ağırlığı (VIKING marka kaldıraç ile ölçüm yapıldı), VKİ (vücut ağırlığı/boyun karesi), APACHE II (Bkz. EK-3), SOFA (Bkz. EK-4), CHARLSON (Bkz. EK-5) skorları, sepsis kaynağı, sepsis nedeni, ko-morbiditeleri, kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, sepsis tedavisine uygun verilen sıvılar ve vazoaaktif ilaçlar ve dozları, mekanik ventilatör ihtiyacı olanların mekanik ventilatörde kalma

süreleri kayıt edildi (Bkz. EK-6). Katılımcıların bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra septik şok tanısı aldığı gün veya tanıyı izleyen sonraki gün sabah 09.00'da leptin çalışılmak üzere 2-4 cc kanları aşağıda açıklandığı şekilde biyokimya tüpüne alınıp santrifüj edilerek çalışma zamanına kadar uygun şartlarda saklandı.

3.3. Analiz örneklerinin alınması, saklanması ve değerlendirilmesi

Septik şok tanısı alan hastalardan sarı kapaklı, jelli biyokimya tüplerine (Becton, Dickinson and Company, UK) alınan venöz kan örnekleri Hacettepe Hastaneleri Merkez Laboratuvarına transfer edildi. Tüpler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri ependorf tüplere aktarıldı ve çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. Serum leptin düzeyleri, "Diasource KAP2281" kullanılarak, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi. ELISA yönteminde standartlar, kontroller ve serum örnekleri; monoklonal anti-human leptin antikoruna ile kaplı mikrotest kuyucuklarına eklenerek inkübe edildi. İnkübasyon sırasında örneklerde yer alan leptin antijeninin kuyucuklarda yer alan antikorlarla bağlanması sağlandı. Kuyucuklara eklenen biyotinlenmiş antikorun, antikor-antijen kompleksine bağlanması ve bağlanmayan antikorların yıkanması yapıldı. Sonraki aşamada ise tüm kuyucuklara eklenen streptavidin-Horseradish Peroxidaz (HRP) enziminin biyotinlenmiş antikorla reaksiyona girmesi ve bağlanmayan enzimlerin yıkanarak uzaklaştırılması sağlandı. Son aşamada ise kuyucuklara stabilize kromojen eklendi ve enzimatik aktivite sonucu oluşan renkli bileşiğin bikromatik olarak 405 ve 650 nm dalga boyunda

spektrofotometrik olarak ölçümü yapıldı. Oluşan rengin şiddeti örnekteki mevcut leptin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel analiz

Kategorik, nominal ve sayısal veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerler alındı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. İkiden fazla bağımsız grubun çoklu ölçüm değerlendirmesi için generalize lineer metod repeated measurement testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hastaların 28 günlük mortalite analizi için Kaplan Meier sağ kalım analizi kullanıldı. İstatistik anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (Armonk, NY) sürümü kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Hasta özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve septik şok tanısı alan hastalarda çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 52 hasta değerlendirildi. 52 hastadan 25'i erkekti. Bu hastaların ortalama VKİ değerleri ve yaşlarıyla benzer değerlere sahip 27 sağlıklı kişi kontrol olarak çalışmaya dahil edildi. 28 günlük izlemde hastalardan 27'si öldü. Hastaların hastanedeki tüm izleminde ise 36 hasta öldü. 28 günlük izlemde yaşayan ve ölen hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Ölen hastaların 17 (%63)'si kadındı ve yaşlarının ortalama değeri 71(19-88) idi. Sağ kalan hastaların 15 (%60)'i erkekti ve yaşlarının ortalama değeri 67 (20-88) idi. Değerlendirilen hastaların yaşlarının ortalama değeri 68 (19-88) ve VKİ ortalama değeri 25,9 kg/m² (16,5-48,98) idi. Hastalar VKİ değerlerine göre 5 gruba ayrıldı. Hastaların VKİ dağılımına bakıldığında; 6 (%11,5) hastanın VKİ'si <18 kg/m², 14 (%26,9)'ünün VKİ'si 18,5-24,9 kg/m² arasında, 19 (%36,5)'ünün VKİ'si 25-29,9 kg/m² arasında, 10 (%19,2)'ünün VKİ'si 30-39,9 kg/m² arasında ve 3 (%5,8)'ünün VKİ'si ≥40 kg/m² idi (Tablo 4.1). Sağ kalan ve ölen hastaların VKİ ortalama değerleri [25,09 kg/m² (17,7-35,15) vs. 26,36 kg/m² (16,50-48,98)] istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,323; Tablo 4.1). Morbid obez olan 3 hastanın hepsi 28 günlük izlemde öldü. VKİ gruplarında 28 günlük izlemde yaşayan ve ölen hastalar Şekil 4.1'de gösterildi. Hastaların APACHE II skorları ortalama değeri 28,5 (11-45) ve CHARLSON komorbidite skoru ortalama değeri 4 (0-10) olarak değerlendirildi. Hastaların 36'sında pnömoni, 6'sında üriner sistem, 4'ünde yumuşak doku, 3'ünde peritonit ve 5 hastada diğer enfeksiyon odakları (osteomyelit, menenjit, protez enfeksiyonu nötropenik ateş, infektif endokardit) sepsis nedeni olarak değerlendirildi (Tablo 4.1). Hastaların %34,6 (n=18)'sında HT, %32,6 (n=17)'sında KAH, %28,8 (n=15)'inde romatolojik hastalık, %26,9 (n=14)'unda KKY ve %21,1 (n=11)'inde kronik akciğer hastalığı (KOA/Astım) mevcuttu.

Tablo 4.1 Hasta özellikleri

DEMOGRAFİK VERİLER*	Toplam Hasta Sayısı (n=52)	Sağ (n=25)	Ölü (n=27)	p Değeri
Cinsiyet				
Erkek	25 (%48)	15 (%60)	10 (%37)	0,101
Yaş (ortanca)	68 (19-88)	67 (20-88)	71 (19-88)	0,728
VKİ (ortanca)	25,9 (16,5-49,0)	25,1 (17,7-35,2)	26,4 (16,5-49,0)	0,323
VKİ grup				
<18,5	6 (%11,5)	3 (%12)	3 (%11,2)	
18,5-24,9	14 (%26,9)	8 (%32)	6 (%22,2)	
25,0-29,9	19 (%36,5)	9 (%36)	10 (%37)	
30,0-39,9	10 (%19,2)	5 (%20)	5 (%18,5)	
≥40	3 (%5,8)	0 (%0)	3 (%11,1)	
APACHE II	28,5 (11-45)	28 (11-40)	29 (11-45)	0,203
CHARLSON	4 (0-10)	4 (1-9)	4 (0-10)	0,882
Sepsis Nedeni**				
Pnomoni	36 (%69,2)	22 (%88)	14 (%51,8)	
Ürosepsis	6 (%11,5)	0	6 (%22,2)	
Peritonit	3 (%5,7)	1 (%4)	2 (%7,4)	
YDE	4 (%7,6)	2 (%8)	2 (%7,4)	

İA Nedenler	3 (%5,7)	2 (%8)	1 (%3,7)
Diğer	5 (%9,6)	2 (%8)	3 (%11,1)

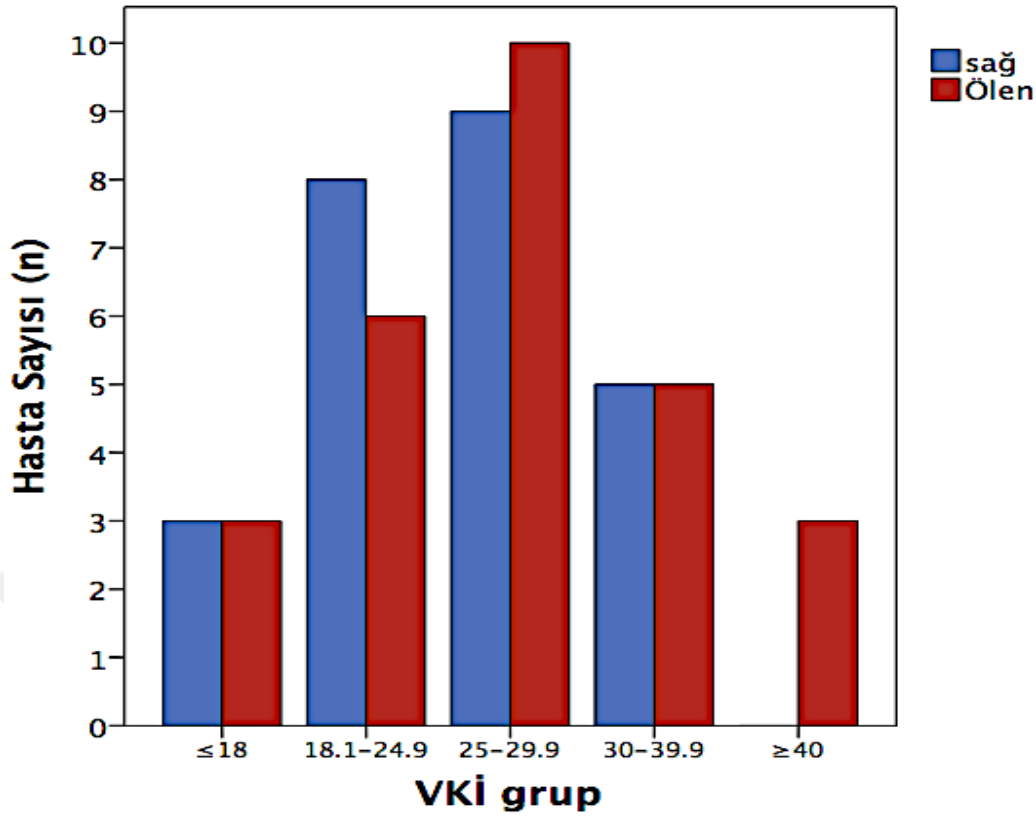
Komorbidite***

KOAH, Astım	11 (%21,1)	9 (%36)	2 (%7,4)
DM	14 (%26,9)	6 (%24)	8 (%29,6)
HT	18 (%34,6)	10 (%40)	8 (%29,6)
KBH	8 (%15,3)	4 (%16)	4 (%14,8)
KKY	14 (%26,9)	9 (%36)	5 (%18,5)
KAH	17(%32,6)	7 (%28)	10 (%37)
RH	15 (%28,8)	9 (%36)	6 (%22,2)
KC Hastalığı	5 (%9,6)	2 (%8)	3 (%11,1)
Diğer	9 (%17,3)	3 (%12)	6 (%22,2)

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, YDE: Yumuşak Doku Enfeksiyonu, İA: İntraabdominal, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, RH: Romatolojik Hastalık, KC: Karaciğer.

**Bazı hastalar birden fazla sepsis nedenine sahiptir.

***Bazı hastalar birden fazla komorbiditeye sahiptir.



Şekil 4.1. 28 günlük takipte VKİ gruplarındaki sağ ve ölen hastaların dağılımı

4.2 Hastaların klinik izlem parametreleri

Sepsis tanısı aldıkları günde SOFA skoru ortanca değeri, sağ kalanlarda 10,5 (4-14) ve ölenlerde 10 (4-19) olup; bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,595$). İzlemin 3. Günündeki SOFA skoru ortanca değeri yaşayanlarda 8 (1-16) ve ölenlerde 10 (6-18) olup; bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,036$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tüm hastaların mekanik ventilasyonda ortalama kalış süreleri 4,5 (0-50) gündü. Ölenlerin mekanik ventilasyonda kalma süreleri yaşayanlardan daha fazlaydı [10 gün (1-26) vs. 3(0-50), $p=0,107$] (Tablo 4.2).

Hastaların olası enfeksiyon odaklarında üremeleri değerlendirildiğinde; en sık üreme yerleri olarak 16 (%30,7) hastada idrar, 15 (%28,8) hastada kan ve 15 (%28,8) hastada derin trakeal aspiratında (DTA) üreme saptandı. 13

(%25) hastanın hiçbir kültüründe üreme tespit edilemedi. En fazla üreme gösterilen bölge sağ kalan hastalarda DTA kültürüyken, ölen hasta grubunda kan kültürüydü (Tablo 4.2).

Sağ ve ölen grupta septik şok tanısı aldıkları günlük laboratuvar değerleri incelendiğinde Hb, WBC, trombosit, kreatinin, albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.2). Ayrıca ölen ve sağ kalan hastaların arter kan gazındaki laktat değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu [2,7 mmol/l (1,79-18,2) vs. 2,1 mmol/l (1,79-11,82), $p=0,203$] (Tablo 4.2). Sağ ve ölen hastaların sepsis tanısı aldıktan sonraki 48 saatteki laktat düzeyleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Ölen ve yaşayanların sepsis tanı günündeki CRP ortanca değerleri sırasıyla 1,28 mg/dl (0,1-100) ve 3,32 mg/dl (0,6-278) olarak değerlendirildi, sepsis 3. Gün CRP ortanca değerleri ise ölen ve yaşayan hastalarda sırasıyla 10,3 mg/dl (1,6-42) ve 12,4 mg/dl (2,19-38,8) olarak değerlendirildi (Tablo 4.2). Birinci ve 3. gün CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (1. gün CRP $p=0,514$, 3. gün CRP $p=0,993$). Sepsis ilk günü prokalsitonin ortanca değeri ölenlerde 0,260 ng/ml (0,01-54,5), sağ kalanlarda 0,170 ng/ml (0,01-11) ve 3. gün değerleri ise ölenlerde 2,33 ng/ml (0,10-88,5), sağ kalanlarda 4,01 ng/ml (0,12-283) olarak değerlendirildi. İki grup arasındaki 1. ve 3. gün prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (1. Gün $p=0,825$, 3.gün $p=0,660$) (Tablo 4.2).

Yaşayan hastaların leptin ortanca değeri 0,170 ng/ml (0,01-11) ve ölen hastalarinki 0,260 ng/ml (0,01-54,5) olarak saptanarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,423$) (Tablo 4.2).

Hastaların yoğun bakımda kalma sürelerinin ortanca değeri 11,5 (1-86) gündü. Sağ ve ölenlerin yoğun bakımda kalma süreleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,095$). Hastanede tüm hastaların kalış sürelerinin ortanca değeri 27 (2-90) gün olup; bu değer sağ kalanlarda 38 (2-90),

ölenlerde ise 21 (3-60) gündü ve bu iki değer istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.2).

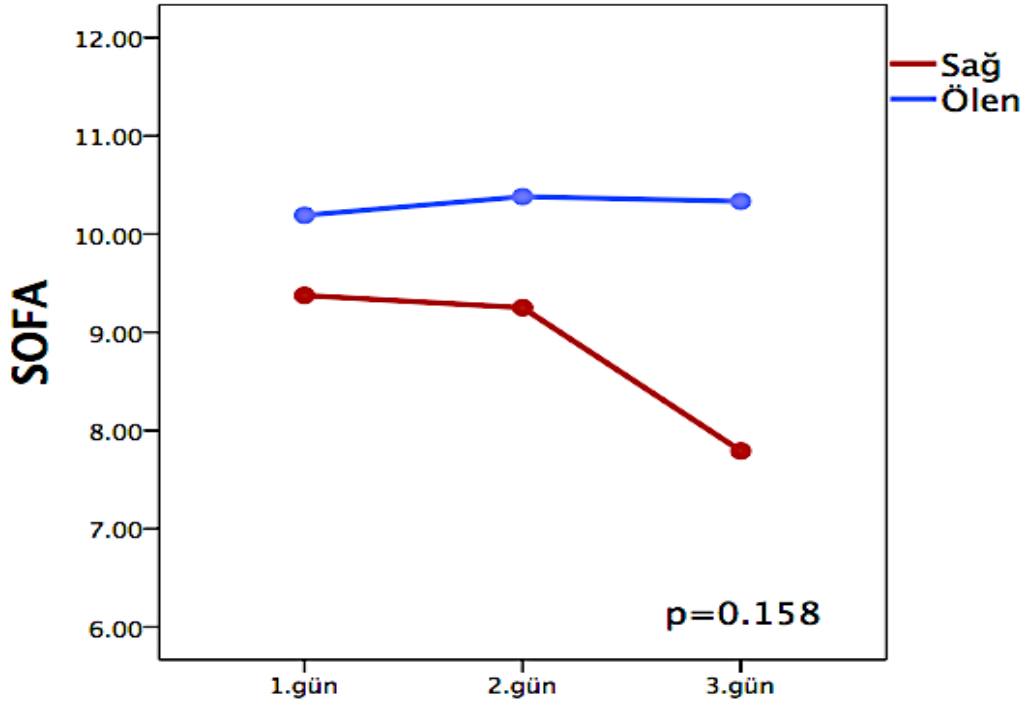
Tablo 4.2. Yoğun bakım izlem ve leptin değerleri

İzlem Değerleri	Toplam Hasta Sayısı (n=52)	Sağ (n=25)	Ölü (n=27)	p Değeri
SOFA Skoru				
1.GÜN	10 (4-19)	10,5 (4-14)	10 (4-19)	0,595
2.GÜN	10 (3-18)	9,5 (3-15)	10 (6-18)	0,287
3.GÜN	9 (1-18)	8 (1-16)	10 (6-18)	0,036
MV Gün	4,5 (0-50)	3 (0-50)	10 (1-26)	0,107
Kx Üremesi				
Kan kx	15 (%28,8)	6 (%24)	9 (%33,3)	
Katater kx	5 (%9,6)	3 (%12)	2 (%7,4)	
İdrar kx	16 (%30,7)	8 (%32)	8 (%29,6)	
DTA kx	15 (%28,8)	9 (%36)	6 (%22,2)	
Üreme yok	13 (%25)	10 (%40)	3 (%11,1)	
Sepsis ilk gün LAB.				
Hb (g/dl)	9,65 (5-15,4)	9,9 (7,5-15,4)	9,6 (5-14,2)	0,545

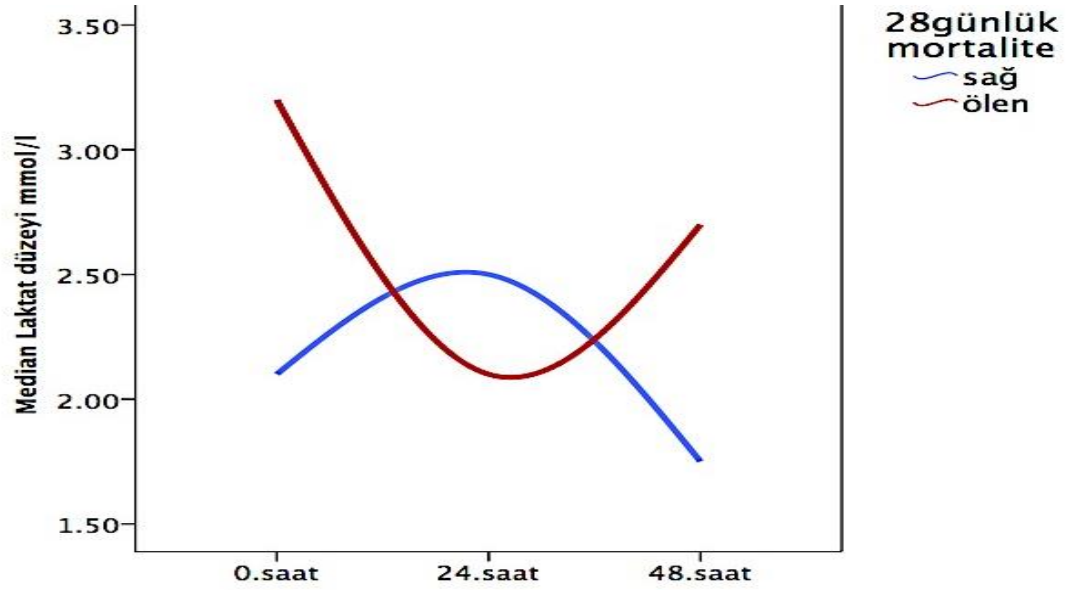
WBC (mm³)	10000	8700	13,400	0,085
	(700-155000)	(1600-26100)	(700-155600)	
PLT(x10³ mm³)	163	154	164	0,570
	(5-508)	(16-567)	(5-508)	
Albumin (g/dl))	2,93	2,99	2,90	0,274
	(1,64-4,13)	(1,89-3,90)	(1,64-4,13)	
Kreatinin (mg/dl)	1,55	1,51	1,6	0,805
	(0,38-8,98)	(0,34-8,98)	(0,39-8,99)	
Laktat (mmol/l)	2,29	2,1	2,7	0,203
	(1,79-18,2)	(1,79-11,82)	(1,79-18,2)	
PCT 1.gün (ng/ml)	0,225	0,170	0,260	0,825
	(0,1-54,5)	(0,01-11)	(0,01-54,5)	
PCT 3.gün	2,81	4,01	2,33	0,660
	(0,10-283)	(0,12-283)	(0,10-88,5)	
CRP 1.gün (mg/dl)	1,59	3,32	1,28	0,514
	(0,6-278)	(0,6-278)	(0,1-100)	
CRP 3.gün	12,15	12,4	10,3	0,993
	(1,6-42)	(2,19-38,8)	(1,6- 42)	
Leptin (ng/ml)	0,225	0,170	0,260	0,486
	(0,1-54,5)	(0,01-11)	(0,01-54,5)	
YBU Kalış Gün	11,5 (1-86)	14 (1-86)	10 (1-27)	0,095

Hastane Kalış Gün	27 (2-90)	38 (2-90)	21 (3-60)	0,001
--------------------------	-----------	-----------	-----------	-------

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, MV: Mekanik Ventilasyon, kx: Kültür, DTA: Derin Trakeal Aspirasyon, LAB: Labaratuvar, Hb: Hemogloblin, WBC: White Blood Count, PLT: Platelet, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi.



Şekil 4.2. Sağ ve ölen hastaların ilk 3 günde elde edilen SOFA skorlarını gösteren çizgi grafiği



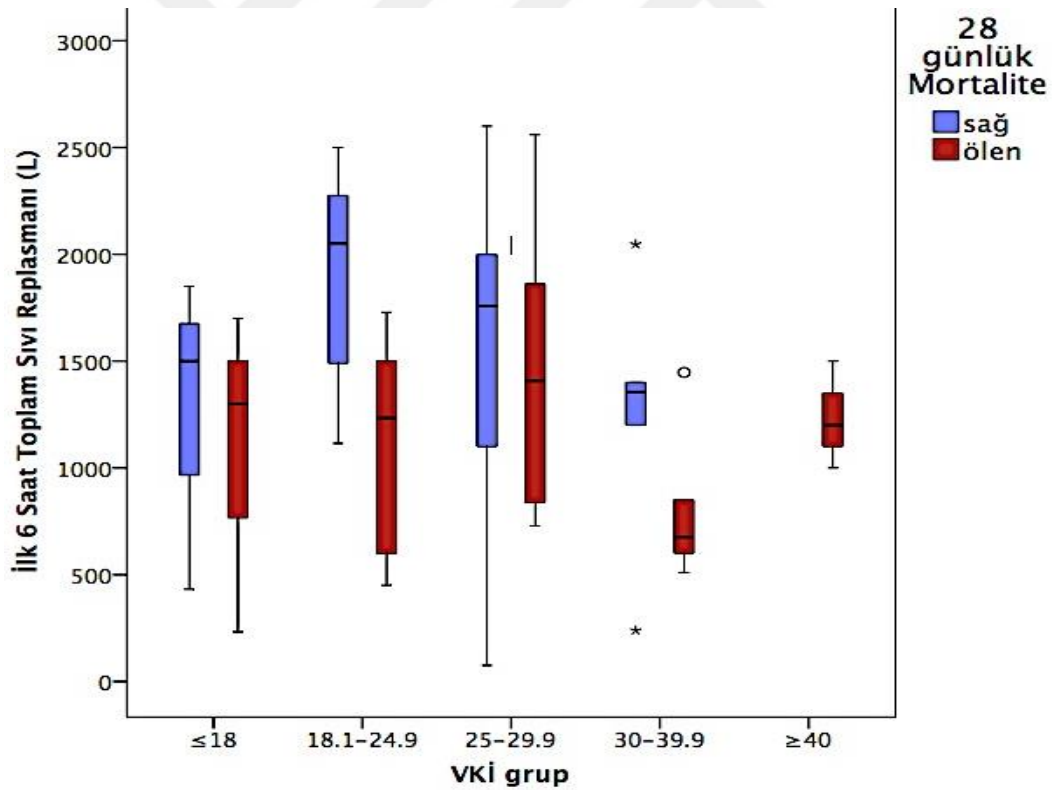
Şekil 4.3. Sağ ve ölen hastaların ilk 48 saatteki laktat düzeylerinin değişim grafiği

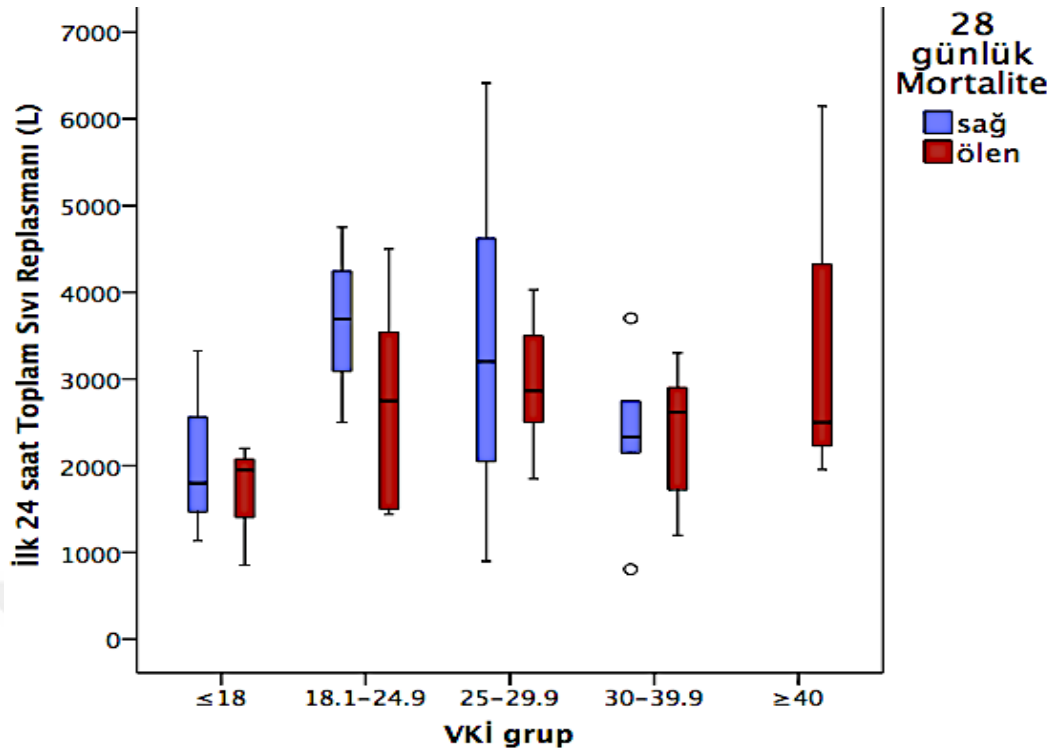
4.3. Hastaların tedavi parametreleri

Hastaların klinik seyirleri değerlendirildiğinde, sağ ve ölen hastaların ilk 24 saatteki sıvı replasmanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p=0,181$); sağ kalan hastaların ilk 6 saatteki sıvı replasmanları ölen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu (1700 ml vs. 1200 ml, $p=0,021$) (Tablo 4.3). VKİ alt gruplarında yaşayan ve ölen hastaların sepsis tanı günündeki ilk 6 saat ve 24 saatteki sıvı replasmanları Şekil 4.4 ve 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. İzlemde hastaların vazopresör ve sıvı replasmanları

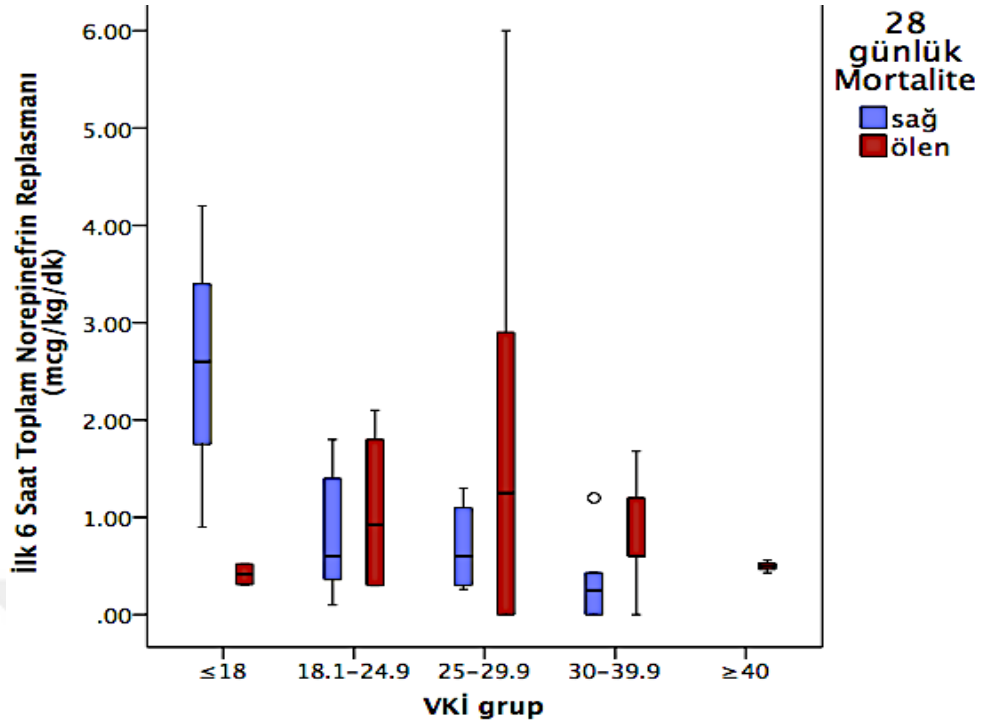
İzlem Parametreleri	Toplam hasta Sayısı (n=52)	Sağ (n=25)	Ölü (n=27)	p Değeri
Vazopresör				
NE total doz (mcg/kg/saat)				
0-6 saat	0,6(0-6)	0,6(0-4.20)	0.54(0-6)	0.650
24.saat	3.6(0-27.40)	3.34(0.30-17.20)	3.9(0.45-27.40)	0.637
Sıvı (ml)				
İlk 6 saat	1390 (75-3945)	1700(75-3945)	1200(232-2560)	0.021
İlk 24 saat	2862 (805-6412)	3169(805-6412)	2616(854-6147)	0.181

Şekil 4.4. VKİ (kg/m²) gruplarında ilk 6 saatteki sıvı replasmanını gösteren kutu-çizgi grafiği (L:litre)



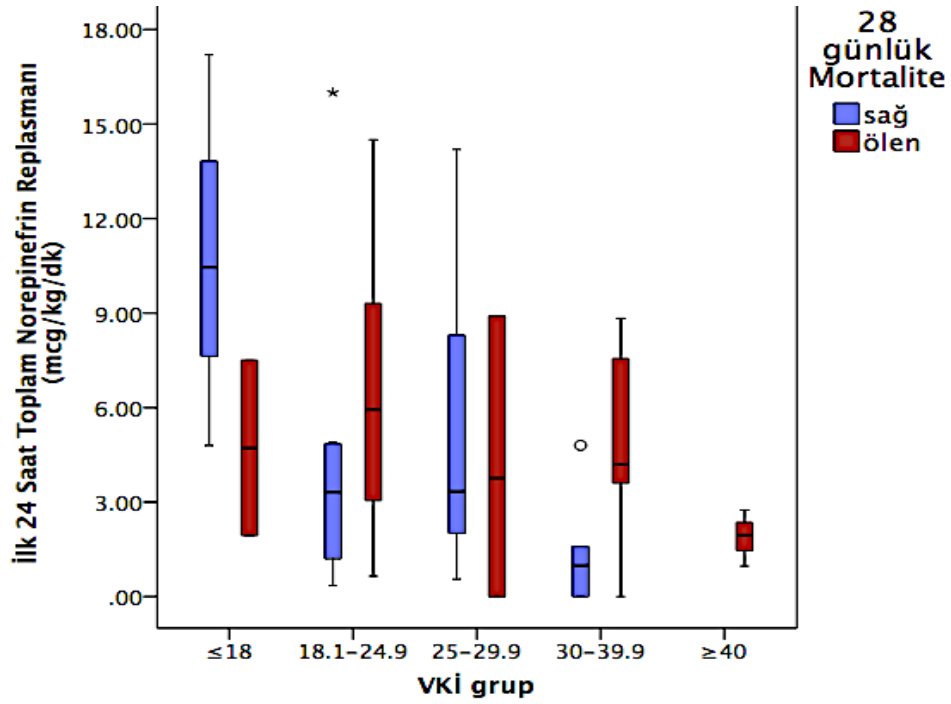
Şekil 4.5. VKİ (kg/m^2) gruplarındaki ilk 24 saatteki sıvı replasmanını gösteren kutu-çizgi grafiği (L: litre)

Hastaların ilk 6 saat içerisindeki norepinefrin ihtiyaçlarının sağ hastalarda ortanca değeri 0,6 (0-4,20) mcg/kg/dk, ölen hastalarda ise bu değer 0,54 (0-6) mcg/kg/dk olarak bulundu ($p=0,650$) (Tablo 4.3). VKİ gruplarında ilk 6 saatteki norepinefrin ihtiyaçları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. VKİ (kg/m²) gruplarında ilk 6 saatteki norepinefrin ihtiyaçlarını gösteren kutu-çizgi grafiği

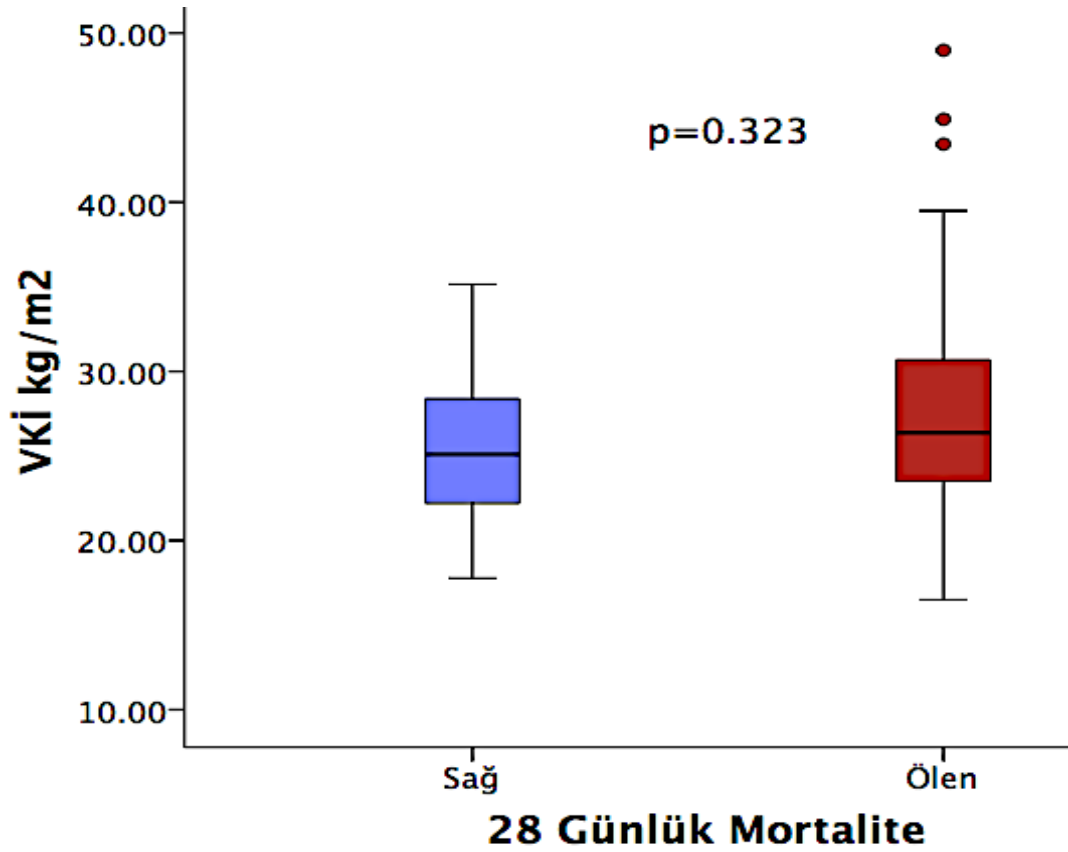
İlk 24 saatteki norepinefrin ihtiyaçları da her iki grupta benzerdi [3,34 mcg/kg/dk (0,3-17,20) vs. 3,9 mcg/kg/dk (0,45-27,4) , p=0,637] (Tablo 4.3). VKİ grupları arasında ilk 24 saatteki norepinefrin ihtiyaçları Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. VKİ (kg/m²) gruplarında ilk 24 saatteki norepinefrin ihtiyaçlarını gösteren kutu-çizgi grafiği

4.4. VKİ-mortalite ilişkisi kapsamında obez ve obez olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması

Sağ hastaların VKİ ortanca değeri 25,09 (17,7-35,15) ve ölenlerin VKİ ortanca değeri 26,36 kg/m² (16,50-48,98) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,323) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Sağ ve ölen hastaların VKİ (kg/m²)'lerini gösteren kutu-çizgi grafiği

Obez olan (VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve olmayan hastaların mekanik ventilatörde kalma süreleri, APACHE II skorları, yoğun bakımda kalma süreleri, hastanede kalma süreleri, septik şoktaki ilk 6 saat ve 24 saatteki vazopresör ve sıvı replasmanları ve leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Obez olan ve olmayan hastaların yoğun bakım izlem parametrelerinin karşılaştırılması

YBÜ İzlem Parametreleri	Obez hastalar (n=13)	Obez olmayan hastalar (n=39)	P değeri
APACHE II	30 (11-42)	28 (11-45)	0,163

Mekanik Ventilatördeki gün	3 (0-31)	5 (0-50)	0,679
YBÜ yatış gün	11 (1-86)	12 (1-62)	0,783
Hastane yatış gün	22 (3-60)	27 (2-90)	0,657
Vazoaktif (mcg/kg/dk)			
İlk 6 saat	0,5 (0-1,68)	0,6 (0-6)	0,153
İlk 24 saat	1,95 (0-8,83)	4,68 (0-27,4)	0,064
Sıvı replasmanı(ml)			
İlk 6 saat	1200 (600-2000)	1500 (750-3900)	0,051
İlk 24 saat	2500 (800-6100)	3000 (800 -6400)	0,176
Leptin(ng/ml)	0,48 (0,01-54,50)	0,17 (0,17 -17,9)	0,070

*APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.5. Hasta ve kontrol grubunda leptin düzeylerinin analizi

Hastaların leptin değerlerinin sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amacıyla hastaların ortalama VKİ ve yaşlarıyla uyumlu olarak 27 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun ortalama yaşı 62 (24-82) ve ortalama VKİ değeri 26,93 kg/m² (18,82-44,08) olarak değerlendirildi. Tablo 4.5.'te kontrol hastalarına ait demografik veriler gösterildi. Kontrol hastalarının leptin ortalama değeri 4 ng/ml (0,1-22,8) olup bu değer septik şoktaki hastaların leptin ortalama değerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,001) (Şekil 4.9).

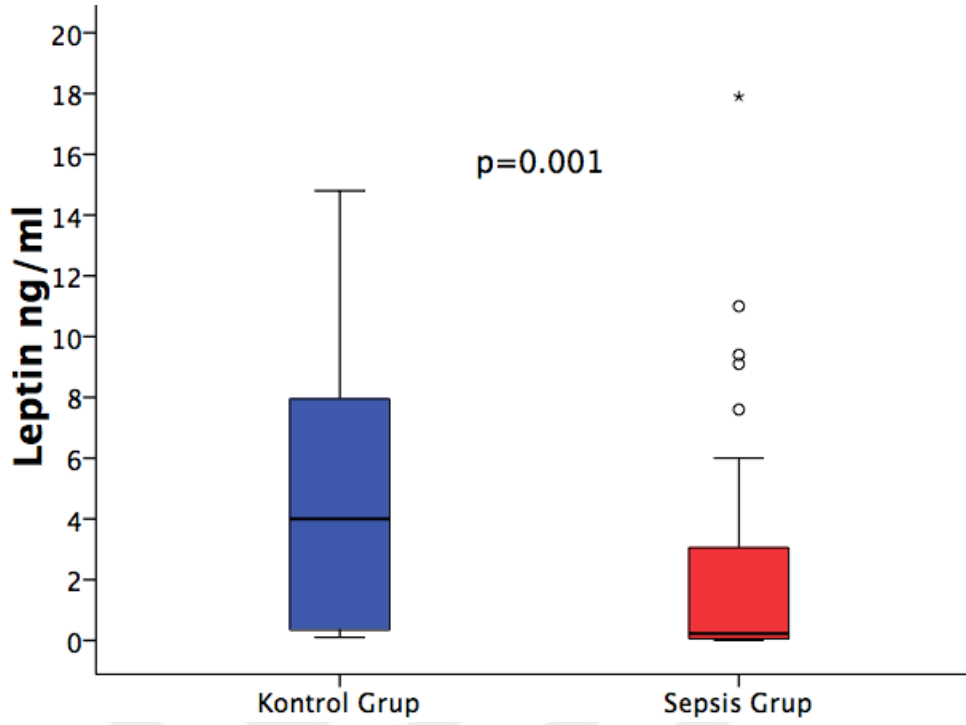
Tablo 4.5. Kontrol grubu özellikleri

DEMOGRAFİK VERİLER*	Toplam Kontrol Sayısı (n=27)
Cinsiyet	
Erkek	8 (%29,6)
Yaş (ortanca)	62 (24-82)
VKİ (ortanca)	26,93 (18,82-44,08)
VKİ grup	
<18,5	-
18,5-24,9	11 (%40,7)
25,0-29,9	7 (%26)
30,0-39,9	6 (%22,2)
≥40	3 (%11,1)
CHARLSON	3 (0-8)
Komorbidite**	
KOAH, Astım	2 (%7,4)
DM	-
HT	12 (%44,4)
KBH	7 (%26)
KKY	1 (%3,7)
KAH	3(%11,1)
RH	2 (%7,4)
KC Hastalığı	2 (%7,4)
Diğer***	4 (%14,8)

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, RH: Romatolojik Hastalık, KC: Karaciğer.

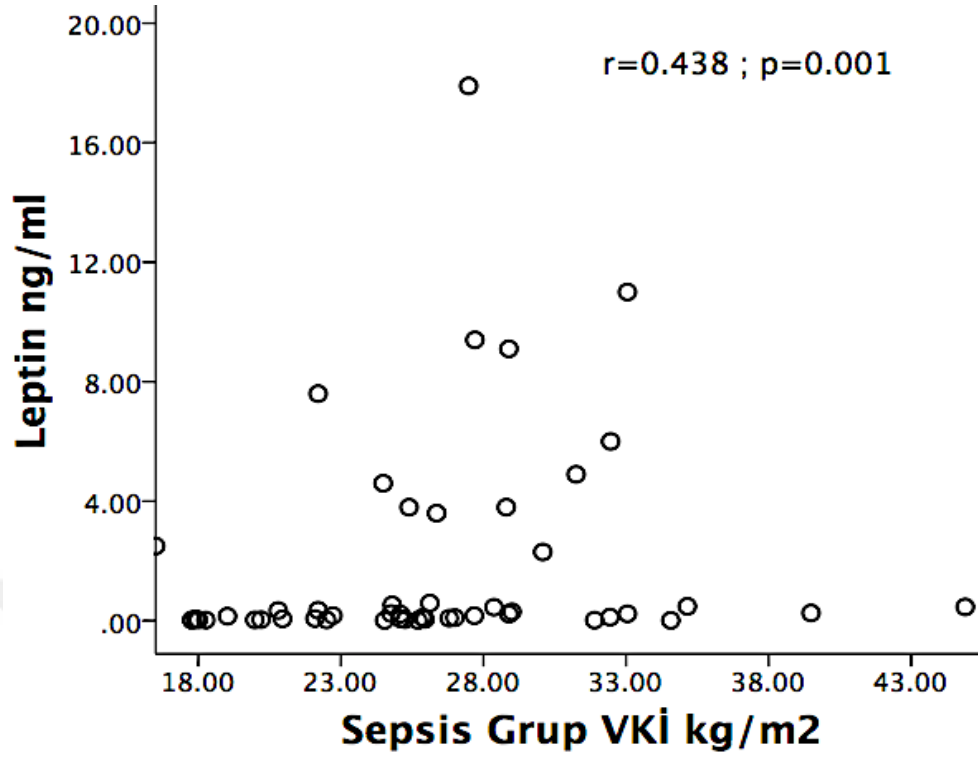
**Bazı hastalar birden fazla komorbiditeye sahiptir.

***Diğer hastalıklar remisyonda solid tümör (n=3) ve demansı(n=1) kapsamaktadır.

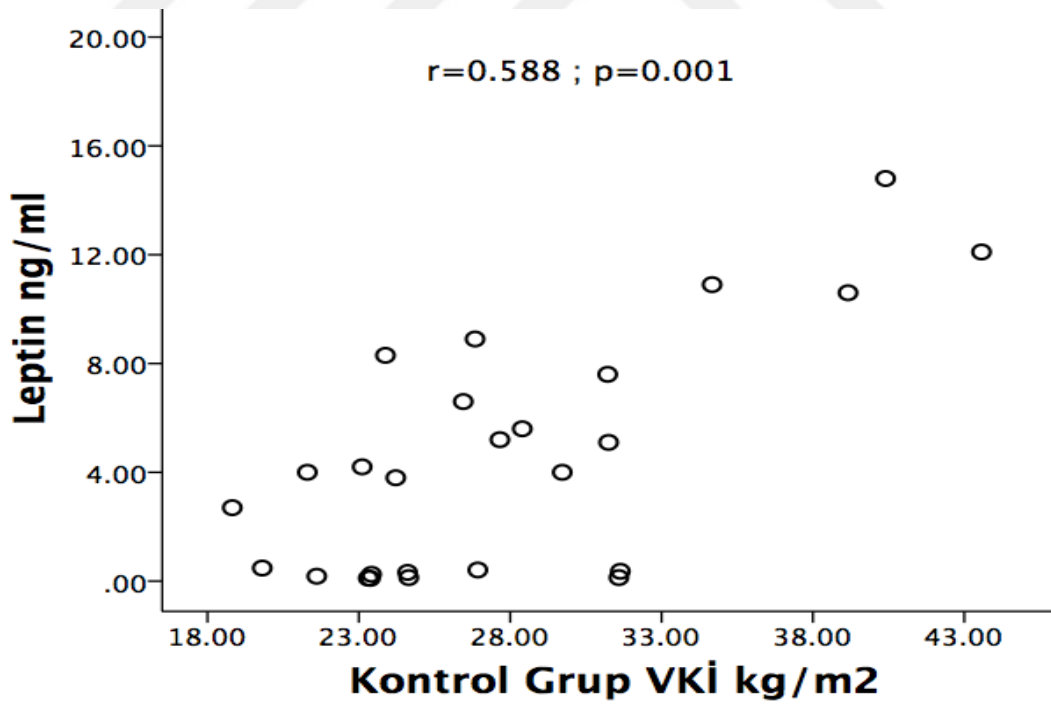


Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubunun leptin düzeylerini gösteren kutu-çizgi grafiği

Hastaların ve kontrol grubunun VKİ değerleri ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptandı [septik şok grup $p=0,001$, $r: 0,438$; kontrol grup $p=0,001$, $r: 0,588$] (Şekil 4.10, 4.11).



Şekil 4.10. Hastaların VKİ'lerine göre leptin düzeylerinin dağılımı

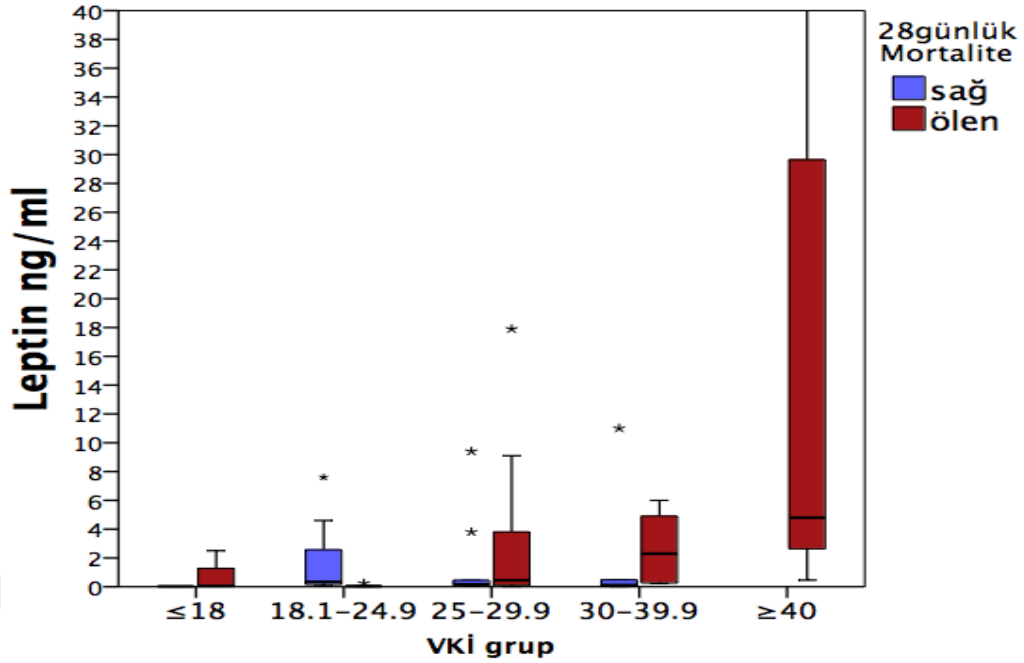


Şekil 4.11. Kontrol grubunun VKİ'lerine göre leptin düzeylerinin dağılımı

VKİ değer aralığına göre sağ, ölü ve kontrol grubunda leptin düzeyleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Sadece Grup 2'de (18,1-24,9 kg/m²) yer alan sağ ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,007). Grup 2'de ölen hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin leptin değerleri arasında da istatistiksel olarak fark bulundu (p=0,003). Ancak bu grupta, sağ kalanlar ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin leptin değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (p=0,938) (Tablo 4.6, Şekil 4.12).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerine göre leptin düzeyleri (Ortanca değerleri ve dağılım aralığı)

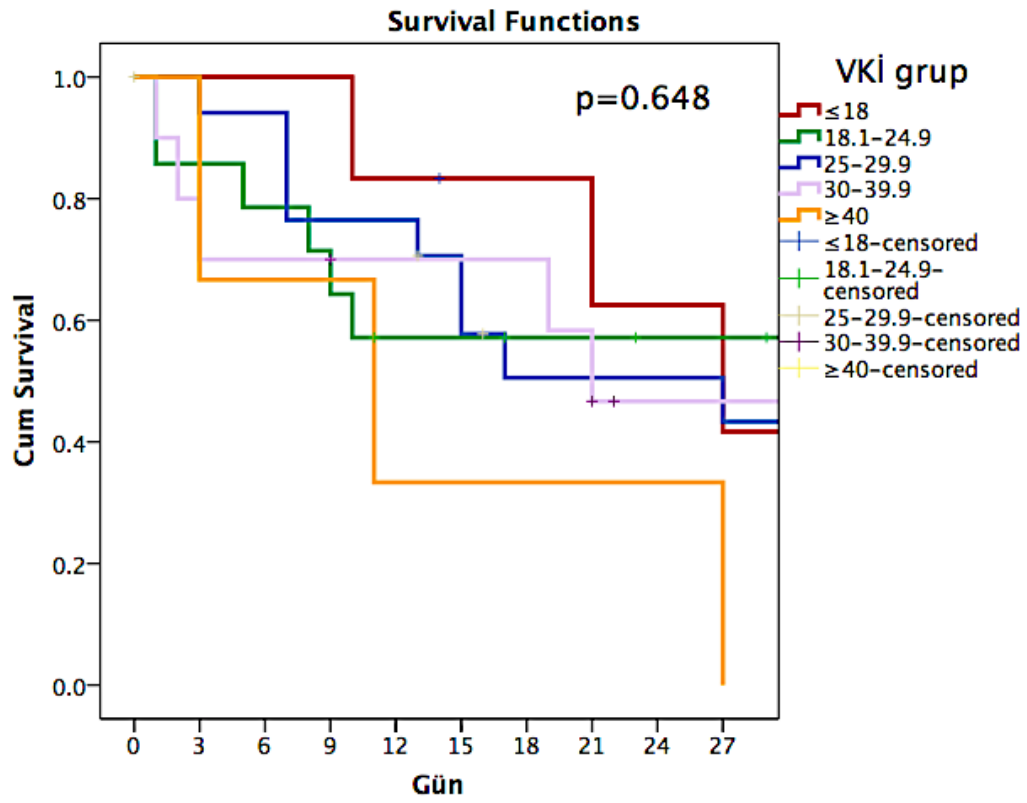
VKİ	Leptin düzeyi (ng/ml)	Sağ (n=25)	Ölü (n=27)	Kontrol Grubu	p Değeri
GRUP 1	0.280 (0.02-2.5)	0.028 (0.02-0.03)	0.056 (0.02-2.5)	-	0.268
GRUP 2	0.16 (0.01-7.60)	0.34 (0.07-7.6)	0.0325 (0.01-0.24)	0.4 (0.10-8.30)	0.005
GRUP 3	0.22 (0.01-17.90)	0.17 (0.05-9.40)	0.445 (0.01-17.90)	5.4 (0.41-8.90)	0.07
GRUP 4	0.37 (0.01-11)	0.12 (0.01-11)	2.3 (0.23-6)	6.3 (0.13-10.90)	0.269
GRUP 5	4.8 (0.46-54.5)	-	4.8 (0.46-54.5)	14.8 (12.1-22.80)	0.563



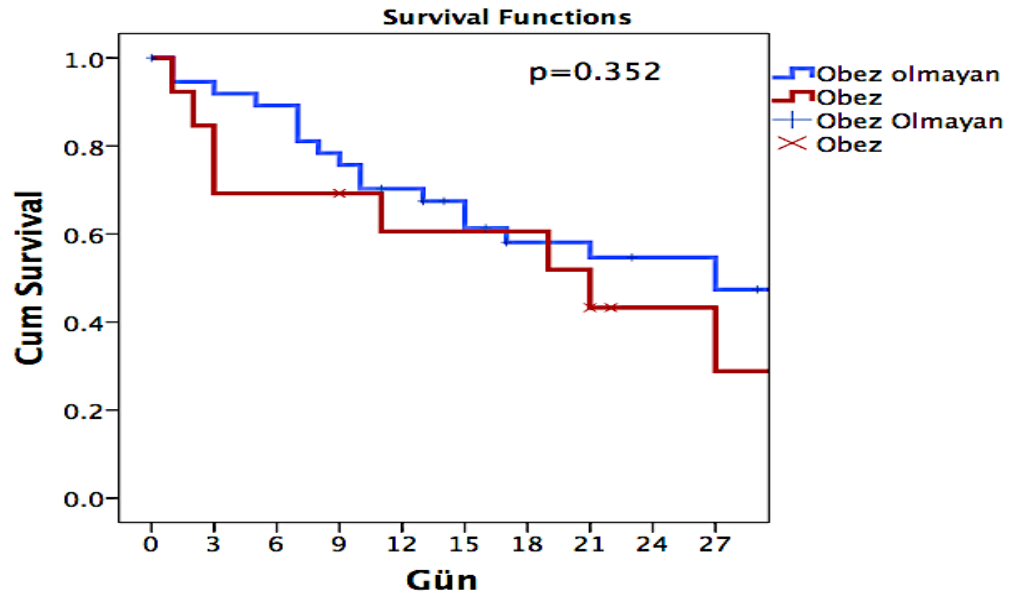
Şekil 4.12. VKİ (kg/m²)'lerine göre sağ ve ölen hastaların leptin düzeylerini gösteren kutu-çizgi grafiği

4.6. Kaplan Meier sağ kalım analizi

Hastaların VKİ'lerine göre yapılan Kaplan Meier sağ kalım analizinde 28 günlük mortalitede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,50$, Şekil 4.13). Obez ve obez olmayan hastaların sağ kalım analizi de benzer şekilde farklılık göstermedi ($p=0,352$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.13. VKİ'lere göre hastaların 28 günlük mortalitesini gösteren Kaplan Meier analiz grafiği



Şekil 4.14. Obez ve obez olmayan hastaların 28 günlük mortalitesini gösteren Kaplan Meier analiz grafiği

5.TARTIŞMA

Yakın dönemde yapılan birçok insan ve hayvan çalışması leptin sekresyonunun kritik hasta grubunda klinik prognozu etkilediği bilinen hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve immün sistemin fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir [56, 73]. Bu çalışmada VKİ'nin ve adipoz dokudan salgılanan leptin hormonunun septik şok mortalitesi üzerindeki etkisini inceledik. Ölen ve yaşayan hastaların VKİ'leri benzer olup VKİ'nin mortaliteye etkisi gösterilemedi. Leptin hormonu septik şoklu hasta grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi ($p=0,001$). Hastalarımızda ve kontrol grubumuzda VKİ ile leptin arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu anlamlı olarak gözlemledik [hasta grubu $p=0,001$, $r:0,438$; kontrol grubu $p=0,001$, $r:0,588$]. Ölen ve sağ kalanların leptin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamadık.

Obezitenin septik şoktaki hastaların sağ kalımı üzerine etkileri net değildir ve literatürde çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Obezite kronik bir inflamasyon durumu olarak tanımlanabilir ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Adipositlerden salgılanan sitokinlerin düzeyi (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β), VKİ ve bel-kalça oranı ile orantılıdır. Bu bulgular, obez hastaların sepsis geliştiğinde obez olmayan hastalara göre farklı bir sistemik inflamatuvar yanıt geliştirdiğini düşündürmektedir [6, 7]. Obezite; hastane kaynaklı enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonları, *Clostridium* enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve tekrarlayan sepsis olayları için bir risk faktörüdür [163]. Obezite solunum sistemi üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Obez hastalar daha düşük tidal volüme, artmış solunum sayısına, bozulmuş gaz değişimine, artmış solunum yolu direncine, azalmış solunum sistemi kompliyansına sahiptir. H1N1 pandemisinde obez ve morbid obez hastalarda influenza ile ilişkili pnömoni, hastanede yatış süresi, yoğun bakıma kabul oranı ve ölüm daha yüksek bulunmuştur. Obezite şaşırtıcı olarak toplumdan kazanılmış bakteri nedenli pnömoni mortalitesinde koruyucu role sahiptir. Bu paradoksal sonuçların nedeni bilinmemektedir [163].

Obezite ile sepsis mortalitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında Prescott ve arkadaşlarının çalışmasında [5] ciddi sepsis nedeniyle hospitalize edilen 65 yaş üstü 1404 hasta değerlendirildiğinde; aşırı kilolu, obez ve ciddi obez hastaların istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük 90 günlük ve 1 yıllık mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada sepsisten çıkan obez hastaların yıllık sağlık hizmetlerinden daha fazla faydalandığı tespit edilmiştir. Buna neden olarak obez hastaların sepsiste sağ kalımlarının daha fazla olmasının rol oynadığı belirtilmiştir. Benzer olarak Wurzing ve arkadaşlarının [164] 301 septik şoklu yoğun bakım hastasının mortalitesini inceledikleri çalışmada; aşırı kilolu ve obez hastaların mortalite oranlarının normal kilolu hastalara göre daha az olduğu bulunmuştur. Yüksek VKİ'nin bağımsız bir faktör olarak akut deliryum ve yoğun bakıma tekrar yatış riskini azalttığı ve hastaneden kazanılan idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdığı bulunmuştur. Wacharasint ve arkadaşlarının [4] yaptığı çalışmada, septik şokta obez, fazla kilolu ve normal kilolu hastalar karşılaştırıldığında en düşük mortalitenin obez hastalarda olduğu gösterilmiştir. Obez ve yüksek kilolu hastalar daha az oranda pnömoni ve fungal enfeksiyon riskine sahiptir ve bu hastaların septik şokta, kilolarına göre daha az intravenöz sıvı ve vazopressör desteğine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer olarak 24 saat sonunda obez hastaların daha az intravenöz sıvı ve vazopressör desteğine ihtiyaç duyduğu tespit edildi; fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak bazı obez hastaların KBH ve KKY gibi komorbiditelerinin sonucu olarak hipervolemiye yatkın olmaları sonucu beklenenden daha az sıvı almalarıyla kısmi olarak açıklanabilir. Obez olan ve olmayan hastaların ilk 6 saatteki CVP'leri benzer olup her iki grupta da intravenöz sıvılarla CVP >8 mmHg olarak tutulmaya çalışıldı. Diğer bir neden olarak örneklem sayımızın küçük olması gösterilebilir. Tüm VKİ gruplarımızda en sık septik şok nedeni olarak pnömoni saptandı. Septik şok geçiren obez olan ve olmayan gruplarda pnömoniye rastlanma sıklığı benzer bulundu.

Literatürde obezitenin mortalite üzerine etkisi üzerinde yukarıda yer alan çalışmalarda da bahsedildiği gibi çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim

çalışmamızda 28 günlük mortalite göz önüne alındığında obez ve obez olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonucun çıkmasında örneklem sayısındaki, eşlik eden komorbiditelerdeki, popülasyonların yaş ortalamalarındaki farklılıklar etkili olabilir. Hasta sayısının artırılması, ve hasta seçimlerinde daha objektif kriterlerin oluşturulmasıyla çalışma verilerinin karşılaştırılması obezitenin, septik şok gibi kritik hasta grubunda mortalite üzerine etkisini daha güvenilir olarak gösterebilir.

Wardell ve arkadaşlarının [165] çalışmasında, obezitenin daha uzun süre entübasyon ve yoğun bakımda kalış süresiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda obez hastaların mekanik ventilatörde kalma süresi ortanca olarak 3 gün (0-31), obez olmayan hastaların ise 5 gün (0-50) olarak değerlendirildi ($p=0,679$). Yoğun bakımda kalma süreleri ise obez hastalarda 11 gün (1-86), obez olmayan hastalarda 12 gün (1-62) olup, bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,783$). Obez hastaların mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda kalış sürelerinin daha az bulunmasına, 28 günlük mortalitede obez hastaların daha fazla ölmesi neden olarak gösterilebilir.

Leptin düzeyleri obez hastalarda yüksektir ve yağ dokusu ile leptin düzeyleri orantılıdır [166]. Sepsis ve septik şoktan kurtulan hastaların kan leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yüksek leptin düzeyleri ile azalmış IL-6, septik şok mortalitesi açısından prognostik ve prediktif değer taşımaktadır [10]. Hayvan çalışmalarında leptin eksikliğinin, endotoksemide organ yetmezliğine yatkınlık oluşturduğuna yönelik kanıtlar vardır [167]. Çalışmamızda septik şoktaki hastalarda sağ kalanlar ve ölenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubu hastaların leptin düzeyleri septik şoktaki hastalarımızdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak değerlendirildi. Hastalarımızdaki düşük leptin düzeyleri bazı hastalarda septik şok tanısından 18-24 saat gibi uzun bir süre sonra leptin örneği almamızdan kaynaklanabilir. Bununla bağlantılı olarak çoğu hastamızda leptin örneğinin alınma saati >6 saat olmasından dolayı, ilk 6 saatlik kritik dönemde başlanan uygun hidrasyon, antibiyotik ve diğer destek

tedavileriyle inflamasyonun baskılanması, daha düşük leptin değerleri elde etmemize neden olmuş olabilir. Leptin salınımı sirkadiyan ritme sahip olup gece saatleri ile sabaha karşı en yüksek değerlere sahiptir [168]. Septik şokta bu ritmin kaybolmasıyla veya değişmesiyle leptin seviyelerindeki düşüş diğer bir mekanizma olarak gösterilebilir. Çalışmamızda leptinin saatler ve günler içindeki seyrini inceleme fırsatımız olmadı. Bu yüzden tek değer leptin sonucu güvenilir olmayabilir. Belki de hastaların leptin düzeylerinin yükselmesi için daha fazla zaman gerekmesinden dolayı kontrole göre daha düşük leptin seviyeleri elde edilmiş olabilir. Bizim çalışmamıza benzer olarak 2009 yılında Langouche ve arkadaşlarının [169] çalışmasında başta septik hastalar olmak üzere tüm hasta gruplarının yoğun bakım kabullerinde düşük serum leptin konsantrasyonuna sahip olduğu ve en düşük leptin seviyelerinin ise sepsis hastalarında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada düşük leptin seviyelerinin saptanmasında olası mekanizmalar olarak leptinin azalmış sentezi veya artmış metabolik klirensi gösterilmiştir. Ayrıca yanık ve travma hastaları gibi akut stres durumlarında da düşük serum leptin seviyeleri bulunmuştur [170]. Çalışmamıza septik şok dışındaki diğer kritik hasta gruplarının dahil edilmemiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca çalışmamıza alınan hastalara surviving sepsis klavuzuna dayanılarak septik şok tanısı konuldu. Sepsis 3 tanımlarında septik şok tanımının güncelliğini koruması nedeniyle, çalışmamızda kısıtlılık oluşturmamıştır.

Leptin ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki üzerinde tam uzlaşşı sağlanamamış bir konu olmasına rağmen, CRP'nin leptinin spesifik reseptörüne bağlanmasını engellediği ve normal sinyal iletimini bozduğu hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir. CRP bu etkisiyle leptinin aktivitesini bozarak, leptin direncine neden olmaktadır [171]. Koch ve arkadaşlarının [172] çalışmasında ise leptin ve prokalsitonin arasında ters orantı olduğu ve leptin-reseptörü ile prokalsitonin arasında doğru orantı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada inflamasyonun klasik belirteçleri olan CRP ve IL-6 ile leptin arasında bu ilişki bulunamamıştır. Kritik hasta grubunda akut bakteriyel enfeksiyonun prokalsitonini arttırdığı ve leptin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Buna rağmen kritik hasta

grubunda leptin direncinin patofizyolojik mekanizması net olarak aydınlatılmış değildir [172]. Çalışmamızda hastaların septik şok tanısı aldığı gün incelenen leptin değerleri ile inflamasyon belirteçleri olan CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında ilişki bulunamadı (sonuç verilmemiştir).

Adiponektin yağ hücrelerinden salınır ve anti-inflamatuvar, insülin duyarlaştırıcı etkilere sahiptir. Obez bireylerde adiponektin düzeyi daha düşüktür [173]. Adiponektin düzeyi obez hastalar kadar sepsis ve diğer kiritik hasta gruplarında da düşüktür. Bu durum sepsiste artmış insülin direnci ve inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir [174]. Adiponektin eksikliğinin sepsise bağlı mikrovasküler disfonksiyonu ve endotel aktivasyonu artırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [175, 176]. Bu bulgu diğer çalışmalarda desteklenmemiştir. Koch ve arkadaşlarının [177] yaptığı çalışmada düşük adiponektin seviyelerinin kritik hasta grubunda daha iyi sonuçlara yol açtığı bulunmuştur. Adiponektin ve leptinin, yağ hücrelerinden salınarak sepsis ve septik şok gibi yoğun bakımının temel sorunlarının patofizyolojilerinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Sepsis ve septik şoktaki inflamasyon ve sitokin fırtınasında, bu hormonların etkisinin belirlenmesi; bu hastalıkların altında yatan temel mekanizmaları anlamamıza ve daha da önemlisi mortalite oranlarında azalmaya neden olabilecek yeni tedavi seçeneklerini geliştirmemize yol açabilir. Bundan dolayı yağ dokusu ve salgıladıkları adipokinler araştırmacılar için cazip bir çalışma konusu olmaya devam edecektir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Sağ kalan ve ölen hasta gruplarımızın VKİ'leri benzer olup, VKİ'nin mortaliteye etkisi gösterilemedi.
2. Çalışmamızda leptin konsantrasyonları septik şoka sahip hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
3. Ölen ve yaşayan grupta leptin seviyeleri arasında fark bulunamadı.
4. Septik şokta serum leptin değerinin düşmesi, bu belirtecin sepsis ve septik şokta bir diagnostik belirteç olabileceğini düşündürdü.
5. Septik şoklu hasta grubunda ve kontrol grubunda, VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
6. Leptinin sepsis ve septik şoklu hasta grubunda olası fonksiyonel rolünün aydınlatılması için daha fazla hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Levy, M.M., et al., *2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference*. Intensive care medicine, 2003. **29**(4): p. 530-538.
2. Wheeler, A.P. and G.R. Bernard, *Treating patients with severe sepsis*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(3): p. 207-214.
3. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, *Epidemiology of severe sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 4-11.
4. Wacharasint, P., et al., *One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response*. Crit Care, 2013. **17**(3): p. R122.
5. Prescott, H.C., et al., *Obesity and 1-Year Outcomes in Older Americans With Severe Sepsis**. Critical care medicine, 2014. **42**(8): p. 1766-1774.
6. Walkey, A.J., et al., *Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure*. Critical care medicine, 2010. **38**(12): p. 2329.
7. Karlsson, E.A. and M.A. Beck, *The burden of obesity on infectious disease*. Experimental biology and medicine, 2010. **235**(12): p. 1412-1424.
8. Maffei, M., et al., *Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. **92**(15): p. 6957-6960.
9. Kelesidis, T., et al., *Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications*. Annals of Internal Medicine, 2010. **152**(2): p. 93-100.
10. Bornstein, S.R., et al., *Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(1): p. 280-3.
11. Annane, D., E. Bellissant, and J.-M. Cavaillon, *Septic shock*. The Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
12. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Critical care medicine, 1995. **23**(10): p. 1638-1652.
13. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest Journal, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
14. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
15. Singer, M., et al., *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-810.
16. Opal, S.M. and C.T. Esmon, *Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis*. Critical Care, 2002. **7**(1): p. 23.
17. Aird, W.C., *The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome*. Blood, 2003. **101**(10): p. 3765-3777.
18. Casey, L.C., R.A. Balk, and R.C. Bone, *Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome*. Annals of Internal Medicine, 1993. **119**(8): p. 771-778.
19. Ward, P.A., *Role of the complement in experimental sepsis*. Journal of leukocyte biology, 2008. **83**(3): p. 467-470.

20. Bone, R.C., *Sir isaac newton, sepsis, SIRS, and CARS*. Critical care medicine, 1996. **24**(7): p. 1125-1128.
21. Esmon, C.T., *Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation*. Critical care medicine, 2001. **29**(7): p. S48-S51.
22. Lauterbach, R., et al., *Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns*. European journal of pediatrics, 2006. **165**(9): p. 585-589.
23. Bombeli, T., et al., *Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant*. Blood, 1997. **89**(7): p. 2429-2442.
24. Tiruppathi, C., et al., *Synergistic effects of tumor necrosis factor- α and thrombin in increasing endothelial permeability*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2001. **281**(4): p. L958-L968.
25. Vachharajani, V., *Influence of obesity on sepsis*. Pathophysiology, 2008. **15**(2): p. 123-34.
26. Frausto, M.S.R., et al., *The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents*. Clinical infectious diseases, 1998. **27**(1): p. 185-190.
27. Kochanek, K.D., et al., *Deaths: Preliminary data for 1999*. 2001: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
28. Esper, A.M. and G.S. Martin, *Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction*. Critical care, 2009. **13**(1): p. 120.
29. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Critical care medicine, 2001. **29**(7): p. 1303-1310.
30. Barochia, A.V., et al., *Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials*. Critical care medicine, 2010. **38**(2): p. 668.
31. Storgaard, M., et al., *Short-and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock*. Scandinavian journal of infectious diseases, 2013. **45**(8): p. 577-583.
32. Vincent, J.-L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study*. Jama, 1995. **274**(8): p. 639-644.
33. Mayr, F.B., et al., *Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis*. Jama, 2010. **303**(24): p. 2495-2503.
34. Schwartz, R.S., M.G. Netea, and J.W. van der Meer, *Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(1): p. 60-70.
35. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(16): p. 1546-1554.
36. Finfer, S., et al., *Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units*. Intensive care medicine, 2004. **30**(4): p. 589-596.
37. Peres-Bota, D., et al., *Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients?* Journal of Infection, 2003. **47**(4): p. 307-316.
38. Cohen, J., et al., *New method of classifying infections in critically ill patients**. Critical care medicine, 2004. **32**(7): p. 1510-1526.
39. Esper, A.M., et al., *The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis*. Critical care medicine, 2006. **34**(10): p. 2576.

40. Moss, M., *Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse*. Clinical infectious diseases, 2005. **41**(Supplement 7): p. S490-S497.
41. Nguyen, H.B., et al., *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality**. Critical care medicine, 2007. **35**(4): p. 1105-1112.
42. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive care medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.
43. Gao, F., et al., *The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study*. Critical care, 2005. **9**(6): p. R764.
44. Hollenberg, S.M., et al., *Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update*. Critical care medicine, 2004. **32**(9): p. 1928-1948.
45. LeDoux, D., et al., *Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock*. CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-, 2000. **28**(8): p. 2729-2732.
46. Regnier, B., et al., *Haemodynamic effects of dopamine in septic shock*. Intensive care medicine, 1977. **3**(2): p. 47-53.
47. Annane, D., et al., *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. Jama, 2002. **288**(7): p. 862-871.
48. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Critical care medicine, 2006. **34**(6): p. 1589-1596.
49. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2007. **7**(3): p. 210-217.
50. Thompson, B.T. and M.A. Matthay, *The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. **187**(7): p. 675-677.
51. Force, A.D.T., *Acute respiratory distress syndrome*. Jama, 2012. **307**(23): p. 2526-2533.
52. Jacobi, J., et al., *Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients*. Critical care medicine, 2012. **40**(12): p. 3251-3276.
53. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. nature, 1994. **372**(6505): p. 425-432.
54. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose Tissue as an Endocrine Organ*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2548-2556.
55. Friedman, J.M. and J.L. Halaas, *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998. **395**(6704): p. 763-770.
56. Boguszewski, C.L., G. Paz-Filho, and L.A. Velloso, *Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain*. Endokrynologia Polska, 2010. **61**(2): p. 194-206.
57. Paz-Filho, G., et al., *Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2010. **54**(8): p. 690-697.
58. Paz-Filho, G., M.L. Wong, and J. Licinio, *Ten years of leptin replacement therapy*. Obesity Reviews, 2011. **12**(5): p. e315-e323.

59. Conde, J., et al., *Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity*. Biofactors, 2011. **37**(6): p. 413-420.
60. Maury, E. and S. Brichard, *Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome*. Molecular and cellular endocrinology, 2010. **314**(1): p. 1-16.
61. La Cava, A. and G. Matarese, *The weight of leptin in immunity*. Nature Reviews Immunology, 2004. **4**(5): p. 371-379.
62. Tartaglia, L.A., et al., *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R*. Cell, 1995. **83**(7): p. 1263-1271.
63. Paz-Filho, G., et al., *Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2012. **56**(9): p. 597-607.
64. Donato Jr, J., R. Frazão, and C.F. Elias, *The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2010. **54**(7): p. 591-602.
65. Starr, R., et al., *A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling*. Nature, 1997. **387**(6636): p. 917-921.
66. Frühbeck, G., *Intracellular signalling pathways activated by leptin*. Biochemical Journal, 2006. **393**(1): p. 7-20.
67. Banks, A.S., et al., *Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(19): p. 14563-14572.
68. Torii, S., et al., *Regulatory mechanisms and function of ERK MAP kinases*. Journal of biochemistry, 2004. **136**(5): p. 557-561.
69. Batra, A., et al., *Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo*. Endocrinology, 2010. **151**(1): p. 56-62.
70. Matarese, G., et al., *Regulatory T cells in obesity: the leptin connection*. Trends in molecular medicine, 2010. **16**(6): p. 247-256.
71. Iikuni, N., et al., *Leptin and inflammation*. Current immunology reviews, 2008. **4**(2): p. 70.
72. Loffreda, S., et al., *Leptin regulates proinflammatory immune responses*. The FASEB Journal, 1998. **12**(1): p. 57-65.
73. Lee, F.-Y.J., et al., *Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1999. **276**(2): p. C386-C394.
74. Faggioni, R., et al., *Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 1999. **276**(1): p. R136-R142.
75. Gabay, C., et al., *Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein*. Journal of Clinical Investigation, 1997. **99**(12): p. 2930.
76. Luheshi, G.N., et al., *Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999. **96**(12): p. 7047-7052.
77. Taub, D.D., et al., *Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells*. The Journal of experimental medicine, 1993. **177**(6): p. 1809-1814.
78. Juge-Aubry, C.E. and C.A. Meier, *Immunomodulatory actions of leptin*. Molecular and cellular endocrinology, 2002. **194**(1): p. 1-7.

79. Martín-Romero, C., et al., *Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes*. Cellular immunology, 2000. **199**(1): p. 15-24.
80. Fernández-Riejos, P., et al., *Role of leptin in the activation of immune cells*. Mediators of inflammation, 2010. **2010**.
81. Howard, J.K., et al., *Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice*. Journal of Clinical Investigation, 1999. **104**(8): p. 1051.
82. Tschöp, J., et al., *CNS leptin action modulates immune response and survival in sepsis*. The Journal of Neuroscience, 2010. **30**(17): p. 6036-6047.
83. Farooqi, I.S., et al., *Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency*. The Journal of clinical investigation, 2002. **110**(110 (8)): p. 1093-1103.
84. Farooqi, I.S., et al., *Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(3): p. 237-247.
85. Gibson, W.T., et al., *Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the $\Delta 133G$ mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(10): p. 4821-4826.
86. Tanaka, M., et al., *Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B-cell development*. The Journal of Neuroscience, 2011. **31**(23): p. 8373-8380.
87. Chan, J.L., et al., *Recombinant methionyl human leptin administration activates signal transducer and activator of transcription 3 signaling in peripheral blood mononuclear cells in vivo and regulates soluble tumor necrosis factor- α receptor levels in humans with relative leptin deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(3): p. 1625-1631.
88. Oral, E.A., et al., *Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(2): p. 621-628.
89. Wajchenberg, B.L., et al., *Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2009. **53**(2): p. 145-150.
90. Zhang, H. and C. Zhang, *Adipose "talks" to distant organs to regulate insulin sensitivity and vascular function*. Obesity, 2010. **18**(11): p. 2071-2076.
91. Wallace, A.M., et al., *Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3052-3056.
92. Esteghamati, A., et al., *Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity*. Metabolic syndrome and related disorders, 2009. **7**(5): p. 447-452.
93. Paz-Filho, G.J.d., et al., *Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2009. **53**(9): p. 1088-1095.
94. Hekerman, P., et al., *Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells*. BMC molecular biology, 2007. **8**(1): p. 41.
95. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005. **115**(5): p. 911-919.
96. Akbulut, G., M. Özmen, and T. Besler, *Çağın hastalığı obezite*. TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi, 2007. **2**(7): p. 5-12.

97. Frederick, I.O., et al., *Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight*. Maternal and child health journal, 2008. **12**(5): p. 557-567.
98. Suchindran, C., et al., *Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood*. Jama, 2010. **304**(18): p. 2042-2047.
99. Must, A., S.M. Phillips, and E.N. Naumova, *Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth Study*. The Journal of pediatrics, 2012. **160**(5): p. 743-750.
100. Jebb, S.A. and J. Lambert, *Overweight and obesity in European children and adolescents*. European journal of pediatrics, 2000. **159**(13): p. S2-S4.
101. Deshmukh-Taskar, P., et al., *Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study*. European journal of clinical nutrition, 2006. **60**(1): p. 48-57.
102. Mannan, M., S.A. Doi, and A.A. Mamun, *Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: a bias-adjusted meta-analysis*. Nutrition reviews, 2013. **71**(6): p. 343-352.
103. Friedman, K.E., et al., *Body image partially mediates the relationship between obesity and psychological distress*. Obesity Research, 2002. **10**(1): p. 33-41.
104. Clement, K., P. Boutin, and P. Froguel, *Genetics of obesity*. American Journal of Pharmacogenomics, 2002. **2**(3): p. 177-187.
105. Bougnères, P., *Genetics of obesity and type 2 diabetes tracking pathogenic traits during the predisease period*. Diabetes, 2002. **51**(suppl 3): p. S295-S303.
106. Mutch, D.M. and K. Clément, *Genetics of human obesity*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **20**(4): p. 647-664.
107. O'Rahilly, S., *Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes*. European journal of endocrinology, 2002. **147**(4): p. 435-441.
108. Clément, K., *Genetics of human obesity*. Comptes rendus biologies, 2006. **329**(8): p. 608-622.
109. Strobel, A., et al., *A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity*. Nature genetics, 1998. **18**(3): p. 213-215.
110. Fitzgerald, S.J., et al., *Associations among physical activity, television watching, and obesity in adult Pima Indians*. Medicine and science in sports and exercise, 1997. **29**(7): p. 910-915.
111. Patterson, M.L., et al., *Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study*. Journal of the National Medical Association, 1997. **89**(9): p. 594.
112. Gnani, R., et al., *Socioeconomic status, overweight and obesity in prepubertal children: a study in an area of Northern Italy*. European journal of epidemiology, 2000. **16**(9): p. 797-803.
113. Di Marzo, V., *The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes*. Diabetologia, 2008. **51**(8): p. 1356-1367.
114. Bifulco, M., et al., *Cannabinoid receptor CB1 antagonists: state of the art and challenges*. Vitamins & Hormones, 2009. **81**: p. 159-189.
115. Hochberg, I. and Z. Hochberg, *Expanding the definition of hypothalamic obesity*. Obesity Reviews, 2010. **11**(10): p. 709-721.
116. Morton, N. and J. Seckl, *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity*. 2008.
117. Knudsen, N., et al., *Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(7): p. 4019-4024.

118. Organization, W.H., *International Association for the Study of Obesity (IASO), International Obesity Task Force (IOTF)(2000)*. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. Geneva: World Health Organization.
119. Satman, İ., et al. *Population-based study of diabetes and risk characteristics: Final results of the TURDEP*. in *Diabetologia*. 2000. SPRINGER-VERLAG 175 FIFTH AVE, NEW YORK, NY 10010 USA.
120. Satman, İ., et al., *AN ABSTRACT OF THE RESULTS OF THE TURDEP-II (Turkey Diabetes, Hypertension, Obesity and Endocrinological Diseases Prevalence Study-II) STUDY*, Access date: 12 March 2011. 2010.
121. Poirier, P., et al., *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss an update of the 1997 American Heart Association Scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism*. *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 898-918.
122. Rosito, G.A., et al., *Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study*. *Thrombosis and haemostasis*, 2004. **91**(4): p. 683-689.
123. Davì, G., et al., *Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress*. *Jama*, 2002. **288**(16): p. 2008-2014.
124. Hubert, H.B., et al., *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1983. **67**(5): p. 968-977.
125. Manson, J.E., et al., *Body weight and mortality among women*. *New England Journal of Medicine*, 1995. **333**(11): p. 677-685.
126. Klein, S., et al., *Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. 2952-2967.
127. Kenchaiah, S., et al., *Obesity and the risk of heart failure*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(5): p. 305-313.
128. Reaven, G.M., *Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-1607.
129. Reaven, G.M., *Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease*. *American heart journal*, 1991. **121**(4): p. 1283-1288.
130. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
131. Chan, J.M., et al., *Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men*. *Diabetes care*, 1994. **17**(9): p. 961-969.
132. Leong, K.S. and J.P. Wilding, *Obesity and diabetes*. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. **13**(2): p. 221-237.
133. Hall, J.E., D.A. Hildebrandt, and J. Kuo, *Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system**. *American journal of hypertension*, 2001. **14**(S3): p. 103S-115S.
134. Mallamaci, F., et al., *Adiponectin in essential hypertension*. *Journal of nephrology*, 2001. **15**(5): p. 507-511.
135. Norata, G., et al., *Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome*. *European Journal of Endocrinology*, 2007. **156**(2): p. 279-284.

136. Grunstein, R., *Pulmonary function, sleep apnoea and obesity. I: Kopelman PG, Stock MJ (eds.). Clinical Obesity*. 1998, Oxford: Blackwell Science.
137. Schwartz, A.R., et al., *Obesity and upper airway control during sleep*. Journal of Applied Physiology, 2010. **108**(2): p. 430-435.
138. Rubinstein, I., et al., *Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(5): p. 1192-1195.
139. Sullivan, C.E., et al., *Sleep apnea-pathophysiology: upper airway and control of breathing*. Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment. New York, Raven Press Ltd, 1990: p. 49-69.
140. Chute, C.G., et al., *A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women*. Cancer Causes & Control, 1991. **2**(2): p. 117-124.
141. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2583-2589.
142. Rexrode, K.M., et al., *A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women*. Jama, 1997. **277**(19): p. 1539-1545.
143. Felson, D.T., et al., *Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham Study*. Annals of internal medicine, 1988. **109**(1): p. 18-24.
144. Stampfer, M.J., et al., *Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity*. The American journal of clinical nutrition, 1992. **55**(3): p. 652-658.
145. Luppino, F.S., et al., *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Archives of general psychiatry, 2010. **67**(3): p. 220-229.
146. Hill, J.O., *Dealing with obesity as a chronic disease*. Obesity research, 1998. **6**(S1): p. 34S-38S.
147. Morton, G., et al., *Central nervous system control of food intake and body weight*. Nature, 2006. **443**(7109): p. 289-295.
148. Leibel, R.L., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(10): p. 621-628.
149. Schwartz, M.W., et al., *Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain?* Diabetes, 2003. **52**(2): p. 232-238.
150. Mustajoki, P. and T. Pekkarinen, *Very low energy diets in the treatment of obesity*. Obesity reviews, 2001. **2**(1): p. 61-72.
151. Panel, N.O.E.I.E., *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. 1998.
152. Jakicic, J.M., *Exercise in the treatment of obesity*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2003. **32**(4): p. 967-980.
153. Pate, R.R., *Physical activity and health: dose-response issues*. Research quarterly for exercise and sport, 1995. **66**(4): p. 313-317.
154. Pate, R.R., et al., *Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. Jama, 1995. **273**(5): p. 402-407.
155. Gülçelik, N.E., A. Gürlek, and A. Usman, *Obezitenin medikal tedavisi*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2007. **38**: p. 212-217.
156. Renjilian, D.A., et al., *Individual versus group therapy for obesity: effects of matching participants to their treatment preferences*. Journal of consulting and clinical psychology, 2001. **69**(4): p. 717.
157. Redman, L.M., et al., *Lack of an effect of a novel β 3-adrenoceptor agonist, TAK-677, on energy metabolism in obese individuals: a double-blind, placebo-controlled*

- randomized study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(2): p. 527-531.
158. Buckett, W.R., P.C. Thomas, and G.P. Luscombe, *The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 1988. **12**(5): p. 575-584.
 159. Bray, G.A., et al., *Sibutramine produces dose-related weight loss*. Obesity Research, 1999. **7**(2): p. 189-198.
 160. Fujioka, K., et al., *Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2000. **2**(3): p. 175-187.
 161. Vettor, R., et al., *Effect of Sibutramine on Weight Management and Metabolic Control in Type 2 Diabetes A meta-analysis of clinical studies*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 942-949.
 162. Sjöström, L., et al., *Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients*. The Lancet, 1998. **352**(9123): p. 167-172.
 163. Kuperman, E.F., et al., *The impact of obesity on sepsis mortality: a retrospective review*. BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 377.
 164. Wurzinger, B., et al., *The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study*. Wiener klinische Wochenschrift, 2010. **122**(1-2): p. 31-36.
 165. Wardell, S., et al., *The association between obesity and outcomes in critically ill patients*. Canadian Respiratory Journal, 2015. **22**(1): p. 23-30.
 166. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(5): p. 292-295.
 167. Wang, W., et al., *Role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice*. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(3): p. 645-649.
 168. Bornstein, S., et al., *Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(1): p. 280-283.
 169. Langouche, L., et al., *Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin*. Crit Care, 2009. **13**(4): p. R112.
 170. Jeevanandam, M., C.K. Begay, and S.R. Petersen, *Plasma leptin levels in trauma patients: effect of adjuvant recombinant human growth hormone in intravenously fed multiple trauma patients*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1998. **22**(6): p. 340-346.
 171. Chen, K., et al., *Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin*. Nature medicine, 2006. **12**(4): p. 425-432.
 172. Koch, A., et al., *Relevance of serum leptin and leptin-receptor concentrations in critically ill patients*. Mediators of inflammation, 2010. **2010**.
 173. Nasraway Jr, S.A., et al., *Morbid obesity is an independent determinant of death among surgical critically ill patients**. Critical care medicine, 2006. **34**(4): p. 964-970.
 174. Dossett, L.A., et al., *Obesity and Site-Specific Nosocomial Infection Risk in the Intensive Care Unit**. Surgical infections, 2009. **10**(2): p. 137-142.
 175. Mancuso, P., *The Effects of Obesity on Immune Function and Pulmonary Host Defense, in Obesity and Lung Disease*. 2013, Springer. p. 47-69.

176. Amundson, D.E., S. Djurkovic, and G.N. Matwiyoff, *The obesity paradox*. Critical care clinics, 2010. **26**(4): p. 583-596.
177. Koch, A., et al., *Serum adiponectin upon admission to the intensive care unit may predict mortality in critically ill patients*. Journal of critical care, 2011. **26**(2): p. 166-174.



EK-1



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1237

22 09 2014

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 17.09.2014 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2014/14
Proje No : GO 14/475 (Değerlendirme Tarihi 17.09.2014)
Karar No : GO 14/475 - 20

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Arzu Topeli İSKİT'in sorumlu araştırmacısı olduğu Uzm.Dr.Atilla KARA ve Prof.Dr.Filiz AKBIYIK ile birlikte çalışacakları Dr.Oktay Halit AKTEPE'nin tezi olan GO 14/475 kayıt numaralı ve "Septik Şok Obezite İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1.Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | GÖREVLİ
9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | GÖREVLİ
10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| İZİNLİ
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Prof. Dr Leyla Dinç (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu (Üye) | İZİNLİ
15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| İZİNLİ
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |

EK-2 Hasta ve hasta yakını için aydınlatılmış onam formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta çalışma grubu)

Septik şok hastalarında obezite ilişkisinin değerlendirilmesi ile ilgili Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "septik şok hastalarında obezitenin değerlendirilmesi"dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Çalışma Hacettepe Üniversite Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakımda, hastalığınız nedeniyle sürekli yakın takip altında iken yapılacaktır. Enfeksiyona bağlı kan zehirlenmesi şeklinde tanımlanan ve tüm vücuda yayılan enfeksiyon sonrası şok tablosuna yol açan septik şok acil tedavi edilmesi gereken çok ciddi bir durumdur. Tüm septik şok hastalarında hızlıca antibiyotik verilmesi ve hastaya zaman kaybetmeden sıvı yüklemesi yapılması gerekmektedir. Müdahale içinde hastanın vital bulgular dediğimiz yaşamsal değerlerinin izlenmesi gerekmektedir. Biz bu çalışmada da hastalara bu rutin işlemleri uygulayacağız.

Çalışmamızın asıl amacı septik şoktaki hastalarda obezitenin değerlendirilmesidir. Obez hastaların obez olmayan hastalara göre septik şokta, halk arasında kan zehirlenmesi diye adlandırılan durumda, aynı tedaviye yanıtını değerlendireceğiz. Bu amaç doğrultusunda laboratuvar verilerinizden yararlanılacaktır. Hastalar boy kilo ve vücut kütle indekslerine göre karşılaştırılacaktır. Tedaviniz aşamasında yapılan tetkikler sırasında 2 cc kadar biyokimya tüpüne obezite hormon düzeyi için kan alınacaktır. Bu hormonun obezite ve mevcut hastalıktaki düzeyi bakılacaktır. Mevcut tedavinizde kesinlikle bir değişikliğe gidilmeyecektir.

Çalışma sırasında mevcut hastalığınız nedeniyle solunum cihazına bağlanmanız gerekebilmektedir. Eğer solunum cihazına bağlanırsanız cihaz ile hastanın uyumu içinde hastalar uyutulmaktadır. Solunum cihazına hasta uyumu için uyutucu ilaçlar rutin olarak uygulanmaktadır. Eğer bu çalışmaya katılmak istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmaya ilişkin yapılan test ve ölçümler gönüllüye ve bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumuna mali yük getirmeyecektir. Bu araştırma sonunda elde edilen bilgi ve bulgular, hastanın kimliği gizli kalmak koşuluyla yayınlanabilecektir. Çalışma ile ilgili sormak istediğiniz bir husus olduğunda 24 saat aşağıdaki numarayı arayabilirsiniz

Sorumlu Araştırmacılar:

Prof Dr. Arzu TOPELİ 0312 3051103

Dr. Oktay Halit AKTEPE TEL:05073419876
Uzm. Dr. Atilla KARA Tel: 03123052774

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Prof. Dr. Arzu Topeli, Uzm. Dr. Atilla Kara ve Dr. Oktay Halit Aktepe tarafından yukarıdaki çalışma hakkında detaylı olarak yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Çalışmaya katılmamakta gönüllülük esasının olduğu istediğim zaman çalışmadan ayrılabilceğim bildirildi. Çalışmaya katılmadığım takdirde hastalığının tedavisinde herhangi bir olumsuzluk yaşamayacağım söylendi. Bu açıklamalar çerçevesinde kendi rızamla baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
(Hasta yakını)

Septik şok hastalarında obezite ilişkisinin değerlendirilmesi ile ilgili Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "septik şok hastalarında obezitenin değerlendirilmesi"dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Çalışma Hacettepe Üniversite Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakımda, hastanızın hastalığı nedeniyle sürekli yakın takip altında iken yapılacaktır. Enfeksiyona bağlı kan zehirlenmesi şeklinde tanımlanan ve tüm vücuda yayılan enfeksiyon sonrası şok tablosuna yol açan septik şok acil tedavi edilmesi gereken çok ciddi bir durumdur. Tüm septik şok hastalarında hızlıca antibiyotik verilmesi ve hastaya zaman kaybetmeden sıvı yüklemesi yapılması gerekmektedir. Müdahale içinde hastanızın vital bulgular

dediğimiz yaşamsal değerlerinin izlenmesi gerekmektedir. Biz bu çalışmada da hastalara bu rutin işlemleri uygulayacağız.

Çalışmamızın asıl amacı septik şoktaki hastalarda obezitenin değerlendirilmesidir. Obez hastaların obez olmayan hastalara göre septik şokta, halk arasında kan zehirlenmesi diye adlandırılan durumda, aynı tedaviye yanıtı değerlendireceğiz. Bu amaç doğrultusunda hastanızın laboratuvar verilerinden yararlanılacaktır. Hastalar boy kilo ve vücut kütle inedkslerine göre karşılaştırılacaktır. Hastanızın tedavisi aşamasında yapılan tetkikler sırasında 2 cc kadar biyokimya tüpüne obezite hormon düzeyi için hastanızdan kan alınacaktır. Bu hormonun obezite ve mevcut hastalıktaki düzeyi bakılacaktır. Hastanızın mevcut tedavisinde kesinlikle bir değişikliğe gidilmeyecektir.

Çalışma sırasında hastanızın mevcut hastalığı nedeniyle solunum cihazına bağlanması gerekebilmektedir. Eğer solunum cihazına bağlanırsa Cihaz ile hastanın uyumu içinde hastalar uyutulmaktadır. Solunum cihazı hasta uyumu için uyutucu ilaç rutin olarak uygulanmaktadır. Eğer bu çalışmaya hastanızın katılmasını istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmaya ilişkin yapılan test ve ölçümler gönüllüye ve bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumuna mali yük getirmeyecektir. Bu araştırma sonunda elde edilen bilgi ve bulgular, hastanın kimliği gizli kalmak koşuluyla yayınlanabilecektir. Çalışma ile ilgili sormak istediğiniz bir husus olduğunda 24 saat aşağıdaki numarayı arayabilirsiniz.

Sorumlu Araştırmacılar:

Uzm. Dr. Atilla KARA tel :0312 3052774

Dr. Oktay Halit AKTEPE TEL:05073419876

(Katılımcının/Hasta yakınının Beyanı)

Yukarıdaki çalışma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Kendi rızamla baskı ve zorlama olmaksızın hastamın çalışmaya katılmasını kabul ediyorum.

(Katılımcının/Hasta yakınının Beyanı)

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza



EK-3:**APACHE II skollama sistemi**

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

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

EK-4: SOFA-Sequential Organ Failure Assessment score**Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru**

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO₂/FiO₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10³/mm³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB<70	Dopamin ≤5 Dobutamin*	Dopamin >5 Epinefrin ≤0.1 Norepinefrin ≤0.1*	Dopamin>15 Epinefrin >0.1 Norepinefrin >0.1
Merkezi sinir sistemi Glaskow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dl Kreatinin umol/l İdrar ml/gün	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 ≤500	>5 >440 ≤200

*En az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı.

**PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Fraksiyone İnspiratuvar Oksijen, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

EK-5: CHARLSON komorbidite skoru*Tablo 1. Charlson Komorbidite İndeksi*

Komorbidite	Ağırlıklı puan*
Miyokard infarktüsü; konjestif kalp yetmezliği; periferik vasküler hastalık; serebrovasküler hastalık; demans; kronik akciğer hastalığı; konnektif doku hastalığı; ülser; hafif karaciğer hastalığı; diabetes mellitus	1
Hemipleji; orta/ağır böbrek yetmezliği; diyabet (hedef organ hasarı +); neoplazi; lösemi/lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör; AIDS	6

* Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için bir puan eklenir (50-59: 1 puan, 60-69: 2 puan gibi).

EK-6: Hasta İzlem Formu

Hasta İzlem Formu	
Ad-soyad-cinsiyet	
Doğum tarihi	
Protokol numarası	
Hastaneye başvuru tarihi	
Yoğun bakıma kabul tarihi	
APACHE II skoru	
SOFA Skoru (giriş/çıkış)	
Yatış nedeni	
Komorbiditeler	
İnfeksiyon odağı	
Tip	
Kan/Katater kx	
İdrar yayma/kx	
DTA yayma/kx	
Diğer	
Sedimentasyon	
CRP/PCT	
Antibiyotik	
İlk 6 ve 24 saat sıvı replasman miktarı	
İlk 6 ve 24 saat kullanılan vazopresör türü ve dozu	
Boy, Vücut Ağırlığı ve VKİ	

Lab değerleri	
Hb	
PLT	
WBC	
Nötrofil	
Sodyum	
Potasyum	
Albumin	
BUN/Kre	
Ca/P	
ALT	
AST	
Leptin düzeyi	
Ventilasyon/Süre	
Yoğun bakımda kalış süresi	
Hastanede kalış süresi	
Hastane ve yoğun bakım sonucu	Sağ/ölu
Ölüm nedeni	