

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA OLUŞAN KLEBSİELLA  
PNEUMONİAE SEPSİSLERİNDE IL21, IL23, 8-OHG,  
PROKALSİTONİN, CRP VE 25-OH VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cuma ASLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK

ŞANLIURFA

2022

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA OLUŞAN KLEBSİELLA  
PNEUMONİAE SEPSİSLERİNDE IL21, IL23, 8-OHG,  
PROKALSİTONİN, CRP VE 25-OH VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cuma ASLAN

TEZ DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 22.10.2021 tarih ve 21227 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2022

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Ahmet GÜZELÇİEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Mustafa ÇALIK, Dr.Öğr. Üys. Hüseyin GÜMÜŞ, Dr.Öğr. Üys. Halil KAZANASMAZ, Doç.Dr. Doğan KÖSE, Dr.Öğr. Üys. Nurgül ATAŞ, Dr.Öğr. Üys. Mahmut DEMİR, Uzm. Dr.Engin KÖSE, Dr.Öğr. Üys. Abdullah SOLMAZ, Dr.Öğr. Üys. Meryem KARACA, Dr.Öğr. Üys. Ebru YÜCESOY BAĞDİKEN ve Dr.Öğr. Üys. Abit DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Doç.Dr. Nihayet BAYRAKTAR ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya A.B.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarında ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Yaşamda varlığımın nedeni olan, eğitim ve meslek hayatımın her aşamasında ilgi, sevgi ve özveriyle, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, kendilerine her zaman minnettar olacağım babam Osman'a, annem Medine'ye, kardeşlerime ve sevgili eşim Gülsüm Gamze ACEMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Cuma ASLAN**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis	3
2.1.1. Tanımlar	4
2.1.1.1. Enfeksiyon	4
2.1.1.2. Bakteriyemi	4
2.1.1.3. Sistemik İnflamatur Yanıt Sendromu (SIRS)	4
2.1.1.4. Sepsis	6
2.1.1.5. Septik Şok	6
2.1.1.6. Ağır Sepsis	6
2.1.1.7. Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)	6
2.1.2. Epidemiyoloji	8
2.1.3. Etyopatogenez	9
2.1.3.1. Etyoloji	9
2.1.3.2. Sepsis Patogenezi	12
2.1.4. Sepsiste Biyobelirteçler	17
2.1.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)	17
2.1.4.2. Prokalsitonin (PCT)	19
2.1.4.3. 25-OH Vitamin D (25 (OH) D)	21
2.1.4.4. İnterlökin 21 (IL-21)	23
2.1.4.5. İnterlökin 23 (IL-23)	25
2.1.4.6. 8-Hydroxy -Deoxyguanosine (8-OHG)	26
2.1.4.7. Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein	29
2.1.4.8. Pentraksin-3	29
2.1.4.9. İnterlökin-1 B, İnterlökin -6 Ve İnterlökin 8	29

2.1.4.10. Yüksek Hareketli Gurup-1 Protein (HMGB-1)	30
2.1.4.11. Neopterin	30
2.1.4.12. Endotelin-1	31
2.1.4.13. Laktat	31
2.1.4.14. CD64	31
2.1.4.15. Natriüretik Peptitler	31
2.1.5. Sepsis Yönetimi Ve Tedavisi	32
2.2. Klebsiella Pneumoniae	35
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	39
3.1. Verilerin Toplanması Ve Veri Analizi	39
3.2. 8-Hydroxy-Desoxyguanosine (8-OHG) Ölçüm Yöntemi	39
3.3. İnterlökin-21 ve İnterlökin-23 Ölçüm Yöntemi	41
3.4. CRP Ölçüm Yöntemi	43
3.5. Prokalsitonin (PCT) Ölçüm Yöntemi	43
3.6. Vitamin D Ölçüm Yöntemi	43
4. BULGULAR	45
4.1. Hasta Grubu Tanımlayıcı İstatiksel Veriler	45
4.2. Sağlıklı Grup Tanımlayıcı İstatiksel Veriler	45
4.3. Tanımlayıcı İstatistiksel Verilerin Karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA	58
8. EKLER	76
<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Kararı	76
<b>Ek-2:</b> Turnittin Raporu	77

**TABLolar DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Tablo-1:</b> SOFA Skoru Değerlendirme Tablosu	4
<b>Tablo-2:</b> Pediatrik Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunda Vital Bulgular ve Yaşaa Göre Laboratuvar Değerleri	5
<b>Tablo-3:</b> EPIC II Verilerine Göre Kültür Pozitifliği Olan Hastalarda Saptanan Mikroorganizma Tipleri ve Sıklığı	11
<b>Tablo-4:</b> Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler	14
<b>Tablo-5:</b> Sepsis ön tanısı olan hastalarda ampirik tedavi için önerilen antibiyotikler	33
<b>Tablo-6:</b> Septik Şokta Başlangıç İnotropik İlaç Tedavileri	33
<b>Tablo-7:</b> 8-OHG İstatiksel Verileri	46
<b>Tablo-8:</b> IL-23 İstatiksel Verileri	46
<b>Tablo-9:</b> IL-21 İstatiksel Verileri	47
<b>Tablo-10:</b> CRP istatistiksel verileri	48
<b>Tablo-11:</b> PCT İstatiksel Veriler	49
<b>Tablo-12:</b> 25-OH Vitamin D İstatiksel Veriler	49

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Şekil-1:</b> Koagülasyon Kaskadı	16
<b>Şekil-2:</b> Sepsis Gelişim Şeması ve Organ Disfonksiyonuna İlerleme	16
<b>Şekil-3:</b> Kan Dolaşımında Pentamer Yapıdaki İnsan CRP'si	19
<b>Şekil-4:</b> Kalsitoninin Öncüllerinin Şematik Gösterimi	21
<b>Şekil-5:</b> D Vitamini Metabolizması ve Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi İle Etkileşimleri	22
<b>Şekil-6:</b> IL 21 'in İmmün Olan ve Olmayan Hücreler Üzerindeki Etkileri	24
<b>Şekil-7:</b> IL21'in Etkileşimde Olduğu Sinyal Yolları	25
<b>Şekil-8:</b> Heterodimerik Sitokinler IL-12, IL-23 ve Reseptörleri	26
<b>Şekil-9:</b> 8-OHdG'nin Yapısı	28
<b>Şekil-10:</b> Septik Şok Tedavi Protokolü	35
<b>Şekil-10:</b> Klebsiella Pneumoniae Virülans Faktörleri	37

## GRAFİKLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Grafik-1:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama 8-OHdG Seviyeleri	46
<b>Grafik-2:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama IL-23 Seviyeleri	47
<b>Grafik-3:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama IL-21 Seviyeleri	48
<b>Grafik-4:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama CRP Seviyeleri	48
<b>Grafik-5:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama PCT Seviyeleri	49
<b>Grafik-6:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama 25(OH) D Seviyeleri	50



## KISALTMALAR

<b>ÇYBÜ</b>	:Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
<b>BOS</b>	:Beyin-omurilik sıvısı
<b>CRP</b>	:C reaktif protein
<b>KDE</b>	:Kan Dolaşımı Enfeksiyonları
<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>SIRS</b>	:Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
<b>DSÖ</b>	:Dünya sağlık örgütü
<b>ARDS</b>	:Akut Respiratuvar Distres Seendromu
<b>YBÜ</b>	:Yoğun Bakım Ünitesi
<b>S.Aureus</b>	:Staphylococcus Aureus
<b>S.Pneumoniae</b>	:Streptococcus Pneumoniae
<b>P.Aeruginosa</b>	:Pseudomonas Aeruginosa
<b>E.Coli</b>	:Escheria Coli
<b>EPIC II</b>	: Avrupa Yoğun Bakımları Enfeksiyon Prevelansı
<b>SOAP</b>	:Sepsis Occurence in Acutely III Patients
<b>PAMP</b>	:Patojeenle İlişkili Moleküler Paternler
<b>DAMP</b>	:Hasarla İlişkili Moleküler Kalıplar
<b>PRR</b>	:Patern Tanıma Reseptörü
<b>TLR</b>	:Toll Benzeri Reseptör
<b>CLR</b>	:C Tipi Lektin Reseptörü
<b>NLR</b>	:NOD Benzeri Reseptör
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>KoNS</b>	:Koagülaz Negatif Stafilokok
<b>K.pneumoniae</b>	:Klebsiella Pneumoniae
<b>RLR</b>	:Retinoik Asit İle İndüklenebilir Gen Benzeri Reseptör
<b>NF-κβ</b>	:Nükleer Faktör-κβ
<b>TNF-a</b>	:Tümör Nekroz Faktörü-a
<b>IRF7</b>	:İnterferon Düzenleyici Faktör 7
<b>AP-1</b>	:Adaptör Protein -1
<b>DC</b>	:Dentritik Hücreler
<b>NK</b>	:Doğal Öldürücü Hücre
<b>LPS</b>	:Lipopolisakkarit

<b>DIC</b>	:Dissemine İnvasküler Pıhtılaşma
<b>HMGB-1</b>	:High Mobility Group Box-1
<b>APC</b>	:Aktive Protein C
<b>PAI-1</b>	:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1
<b>PAF</b>	:Platelet Aktive Edici Hormon
<b>PCT</b>	:Prokalsitonin
<b>25(OH)D</b>	:25-Hidroksi Vitamin D
<b>VDR</b>	:D Vitamini Reseptörü
<b>AMP</b>	:Antimikrobiyal Peptid
<b>XSCID</b>	:X'e Bağlı Şiddetli Kombüne İmmün Yetmezlik
<b>STAT</b>	:Signal Transducer and Activator of Transcription Protein
<b>JAK</b>	:Janus Family Kinases
<b>Th</b>	:Yardımcı T Hücre
<b>IL23R</b>	:İnterlökin-23 Reseptörü
<b>IFN</b>	:İnterferon
<b>ROS</b>	:Reaktif Oksijen Radikalleri
<b>8-OHG</b>	:8-Hidroksi-Deoksiguanozin
<b>LBP</b>	:Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
<b>PTX-3</b>	:Pentraksin-3
<b>ET-1</b>	:Endotelin-1
<b>ANP</b>	:Atrial Natriüretik Peptid
<b>BNP</b>	:Beyin Natriüretik Peptid
<b>CDC</b>	:Centers for Disease Control
<b>ECDC</b>	:European Centre for Disease Prevention and Control
<b>CPS</b>	:Kapsüler Polisakkarit
<b>MDR</b>	:Çoklu İlaç Direnci
<b>GSBL</b>	:Geniş Spektrumlu B-Laktamaz
<b>ELISA</b>	:Enzime Bağlı İmmünoabsorbent Testi
<b>EIA</b>	:Enzim İmmünassay
<b>AP</b>	:Alkalin Fosfataz
<b>HRP</b>	:Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz
<b>OD</b>	:Optik Yoğunluk
<b>LC-MS/MS</b>	:Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi

## ÖZET

### Çocuk Yoğun Bakımda Oluşan Klebsiella Pneumoniae Sepsislerinde IL-21, IL-23, 8-OHG, Prokalsitonin, CRP Ve 25-OH Vitamin D Düzeylerinin Araştırılması

**Dr. Cuma ASLAN**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Giriş ve Amaç:** Sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği dâhil olmak üzere klinik şiddet spektrumunu kapsayıcı bir tanımdır. Bununla birlikte yoğun bakım ünitelerinde yüksek oranda hastane enfeksiyonları nedenli sepsis görülmektedir. Klebsiella Pneumoniae (K.pneumoniae) de esas olarak hastane enfeksiyonlarıyla ilişkili fırsatçı bir patojendir. K.pneumoniae'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, bu bakteri türünün neden olduğu diğer enfeksiyon türlerinden daha ölümcüldür. Sepsis, erken tanı konulup erken tedavi uygulanmadığında ölüm oranı yüksek bir hastalıktır. Laboratuvar değerleri sepsisi destekler niteliktedirler ama etkeni ve sepsisi belirlemeye dair spesifik bir laboratuvar değeri henüz yoktur. Çalışmamızda çocuk yoğun bakımda yatmakta olup Klebsiella Pneumoniae nedenli sepsis gelişen vakalarda IL-21, IL-23, 8-OHG, CRP, Prokalsitonin ve 25-OH Vitamin D düzeylerini araştırdık. Amacımız nazokomiyal fırsatçı bir patojen olan K.pneumoniae sebepli gelişen sepsis vakalarında, erken tanı ve tedavide yardımcı olabilecek veriler elde ederek istenmeyen sonuçları ve mortaliteyi azaltmaya yönelik literatür katkısı vermektir.

**Materyal ve Metod:** Prospektif olarak yapılan bu çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olup, kan kültüründe K.pneumoniae üremesi olan 30 hasta ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan 3 ml venöz kan örnekleri alındı, toplanan venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı, üstteki plazma örnekleri ise - 80 °C'de analizler için saklandı. Bu saklanan örnekler daha sonra 8-Hydroxy-Desoxyguanosine (8-OHG), İnterlökin-21 (IL-21) ve İnterlökin-23 (IL-23) Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) markalı kitlerle ELISA prensibi ile çalışıldı. Bizim çalışmamızdaki ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine göre çalışmaktadır. CRP çalışması için 2 cc venöz kan örneği sarı kapaklı jelli tüp kullanılarak alındı. Atellica CH Wide Range C-Reactive Protein (wrCRP) testi, Atellica CH Analyzer kullanılarak insan serumu ve plazmadaki (lityum heparin) C-reaktif protein konsantrasyonunun nicel tespitinde in vitro diagnostik kullanım için kullanıldı. D vitamini için ise EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınan 2 cc venöz kan örnekleri, sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) metodolojileri ile cihazda üç kez çalışılarak elde edildi. PCT için ise

EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınan 2 cc venöz kan örnekleri, AQT90 FLEX analizörü kullanıldı. Elde edilen verileri SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hasta grubunda bulunan ortalama 8-OHG değeri, sağlıklı kontrol grubundan 4,19 ng/L daha fazla bulunmuştur. Hasta grubunda bulunan ortalama IL-21 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 1127,29 ng/L daha fazla bulunmuştur. Hasta grubunda bulunan ortalama CRP değeri, sağlıklı kontrol grubundan 8,74 mg/dL daha fazla bulunmuştur. Hasta grubunda bulunan ortalama PCT değeri, sağlıklı kontrol grubundan 4,49 ng/L daha fazla bulunmuştur. Hasta grubunda bulunan ortalama 25-OH Vitamin D değeri, sağlıklı kontrol grubundan 20,04 ng/mL daha az bulunmuştur. Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun 8-OHG, IL-21, CRP, PCT ve 25-OH Vitamin D değerleri arasında yapılan karşılaştırmada hepsinde P değeri <0,05 idi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunda saptanan ortalama IL-23 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 36,31g/L daha az bulunmuştur. Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun IL-23 değerleri arasında istatistiksel verilere göre p değeri 0.005'ten büyüktür ve bu veriye göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (p = 0.079).

**Sonuç:** K.pneumoniae nedenli gelişen sepsiste erken tanı, mortalite ve morbidite açısından son derece önemlidir. 8-OHG, IL-21, CRP ve PCT septik hastalarda yüksek değerlerde bulunmuştur. K.pneumoniae etkenli sepsisi erken tanımda bu parametreler belirteç olarak kullanılabilir ve çok değerli parametrelerdir. Sepsis tanımında klinisyen bilgisi çok önemli bir yer tutmaktadır. Klinisyen tarafından sepsis düşünüldüğünde bu parametreler erken çalışılırsa kan kültürü sonuçları beklenmeden erken tanı ve tedavi açısından da yol gösterici olacaktır. Bu şekilde morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olabileceklerdir. IL-23 ve 25-OH Vitamin D seviyelerinin ise hasta grubunda daha az olduğu saptanmıştır. 25-OH D Vitamini düşüklüğünü saptamak, K.pneumoniae etkenli septik hastalarda yine erken tanı için bir belirteç olarak kullanılabilir. IL-23 ile ilgili ise septik hastalarda daha düşük seyrettiğini belirten çalışmaları destekler nitelikte veriler elde ettik. Ama bir K.pneumoniae etkenli sepsisin erken tanı belirteci olduğunu söyleyebilmek için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Klebsiella Pneumoniae, 8-OHG, CRP, IL-21, IL-23, 25-OH Vitamin D, Prokalsitonin

## ABSTRACT

### **Investigation of IL-21, IL-23, 8-OHG, Procalcitonin, CRP and 25-OH Vitamin D Levels in Klebsiella Pneumoniae Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit**

**Cuma ASLAN, MD**

**Spicialty Thesis, Department Of Child Health and Diseases**

**Introduction and Objective:** It is a definition that encompasses the spectrum of clinical severity, including sepsis, septic shock, and multiple organ failure. However, high rates of sepsis due to hospital infections are seen in intensive care units. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) is also an opportunistic pathogen mainly associated with nosocomial infections. Bloodstream infections caused by *K. pneumoniae* are more deadly than other types of infections caused by this bacterial strain. Sepsis is a disease with a high mortality rate if not diagnosed and treated early. Laboratory values are supportive of sepsis, but there is no specific laboratory value yet to determine the causative agent and sepsis. In our study, we investigated IL-21, IL-23, 8-OHG, CRP, Procalcitonin and 25-OH Vitamin D levels in children hospitalized in the intensive care unit who developed sepsis due to *Klebsiella Pneumoniae*. Our aim is to contribute to the literature to reduce undesirable outcomes and mortality by obtaining data that may help in the early diagnosis and treatment of sepsis cases caused by *K. pneumoniae*, a nosocomial opportunistic pathogen.

**Material and Method:** In this prospective study, 30 patients who were hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit of the Harran University Medical Faculty Hospital and had *K.pneumoniae* growth in their blood culture and 30 healthy children who applied to the Pediatric Health and Diseases polyclinics were included. 3 ml venous blood samples were taken from all subjects participating in the study, the collected venous blood samples were centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes, and the shaped elements were discarded together with the tube, while the upper plasma samples were stored for analysis at -80 °C. These stored samples were then studied with the ELISA principle with kits branded 8-Hydroxy-Desoxyguanosine (8-OHG), Interleukin-21 (IL-21) and Interleukin-23 (IL-23) Bioassay Technology Laboratory (BT Lab). The ELISA kit in our study works according to the Sandwich-ELISA principle. For the CRP study, 2 cc venous blood samples were taken using a yellow capped gel tube. The Atellica CH Wide Range C-Reactive Protein (wrCRP) assay was used for in vitro diagnostic use in the quantitative determination of C-reactive protein concentration in human serum and plasma (lithium heparin) using the Atellica CH Analyzer. For

vitamin D, 2 cc venous blood samples taken into purple capped tubes with EDTA were obtained by working three times in the device with liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) methodologies. For PCT, 2 cc venous blood samples taken into purple capped tubes with EDTA and AQT90 FLEX analyzer were used. Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) package program. Results with a P value of <0.05 were considered statistically significant.

**Results:** The mean 8-OHG value in the patient group was 4.19 ng/L higher than the healthy control group. The mean IL-21 value in the patient group was 1127.29 ng/L higher than the healthy control group. The mean CRP value in the patient group was 8.74 mg/dL higher than the healthy control group. The mean PCT value in the patient group was 4.49 ng/L higher than the healthy control group. The mean 25-OH Vitamin D value in the patient group was 20.04 ng/mL less than the healthy control group. In the comparison between the 8-OHG, IL-21, CRP, PCT and 25-OH Vitamin D values of the patient group and the healthy control group, the P value was <0.05 in all of them and the results were statistically significant. The mean IL-23 value in the patient group was 36.31 g/L less than the healthy control group. According to statistical data, the p value was greater than 0.005 between the IL-23 values of the patient group and the healthy control group, and no significant difference was found according to this data (p = 0.079).

**Conclusion:** Early diagnosis of sepsis caused by *K. pneumoniae* is extremely important in terms of mortality and morbidity. 8-OHG, IL-21, CRP and PCT were found to be high in septic patients. These parameters can be used as markers in the early recognition of sepsis caused by *K. pneumoniae* and are very valuable parameters. Clinician knowledge has a very important place in the definition of sepsis. If these parameters are studied early when sepsis is considered by the clinician, they will also guide in terms of early diagnosis and treatment without waiting for blood culture results. In this way, they will be able to help reduce morbidity and mortality. IL-23 and 25-OH Vitamin D levels were found to be lower in the patient group. Detection of low 25-OH Vitamin D can be used as a marker for early diagnosis in septic patients with *K. pneumoniae*. Regarding IL-23, we obtained data supporting the studies stating that it has a lower course in septic patients. But more studies are needed to say that it is an early diagnosis marker of sepsis caused by a *K. pneumoniae*.

**Keywords:** Sepsis, Klebsiella Pneumoniae, 8-OHG, CRP, IL-21, IL-23, 25-OH Vitamin D, Prokalsitonin

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis kavramı, Hipokrat zamanına kadar uzanır ve tehlikeli, kokulu biyolojik bozulma veya çürüme süreci olarak düşünülürdü (1). Günümüzde ise “sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz sistemik inflamatuvar yanıtta kaynaklanan klinik bir sendromdur” şeklinde tanımlanmaktadır. Yaygın doku hasarına yol açabilen genel bir proinflamatuvar kaskad ile karakterize olduğu düşünülmektedir (2). Uluslararası kılavuzlar sepsisi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun yanı sıra şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonun varlığı olarak da tanımlar. Şiddetli sepsis ise septik şok ve çoklu organ yetmezliği dâhil olmak üzere klinik şiddet spektrumunu kapsayıcı bir tanımdır (3).

Sepsis, erken tanı konulup erken tedavi uygulanmadığında ölüm oranı yüksek olan bir hastalıktır. Altmışlı yıllarda sepsisten ölüm oranı yaklaşık %100 iken, günümüzde antibiyotik tedavisinde olan gelişmeler, erken tanı olanaklarının gelişmesi, yoğun bakım alanında olan olumlu gelişmelerin ve sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile bu oran %10'a kadar inmiştir (4-6). Bu gelişmelere rağmen sepsis, çocuklardaki ölüm nedenleri arasında ilk on arasında yer almaya devam etmektedir. Sepsise bağlı ölümlerde yaş, enfeksiyonun kazanıldığı yer, enfeksiyon etkeni ve altta yatan birincil hastalık önemli olmakla birlikte bu faktörleri değiştirmek oldukça zordur. Erken tanı ve gereken etkin tedavi, ölüm oranını ciddi derecede azaltmakla birlikte septik şok geliştikten sonra tedavideki her saat gecikmenin ölüm oranında iki kat artışa sebep olduğu tahmin edilmektedir (7).

2013 Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasından elde edilen veriler, enfeksiyonların dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğunu ve 5 yaşından küçük çocuklardaki tüm ölümlerin yarısından fazlasının nedeni olduğunu göstermektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1995 yılında 19 yaş altı çocuklarda >42.000 şiddetli sepsis vakası vardı (6). Ağır sepsisli ABD'li çocuklar arasında hastane mortalitesi %10,3'tü ve 1995'te ABD'de pediatrik şiddetli sepsis ile ilişkili 4400 ölüm tespit edilmişti. 1995'te çocuklarda görülen tüm ölümlerin %7'si şiddetli sepsis epizoduyla ilişkilendirilmiştir ve bu sayı o yıl kanserle ilişkili 2.275 pediatrik ölümden daha fazladır (9, 10). Şiddetli sepsis gelişen çocuklardaki, hastanede ortalama 31 günlük kalış süresi ve 40.600 \$ maliyeti ile bu durumun, önemli sağlık kaynakları harcamalarına sebep olduğu görülmektedir. Bu ortalamalar, yakın tarihli incelenen bir raporda tüm diğer tıbbi durumlardan fazla olarak tespit edilmiştir (11). Sepsisten ölen çocukların çoğu, refrakter şok veya çoklu organ yetmezliği sendromundan muzdariptir ve birçok ölümün tedavinin ilk 48-72 saati içinde meydana geldiği bildirilmektedir (12-15). Sosyoekonomik açıdan düzelme oranlarının artması ve çocuk yaşatma müdahalelerinin uygulanması sonucunda, dünya çapında çocuk ölümleri

azalmaktadır. Ancak yine de her yıl 8,8 milyon çocuk, beşinci yaş günlerinden önce ölmektedir (16).

Hastane enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde, diğer sağlık bakım birimlerine göre daha yüksek oranda görülmektedir. Avrupa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada; çocuk yoğun bakımlarda hastane enfeksiyonu oranının %23,6 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalar ise sınırlı sayıda olup, pediatrik yoğun bakımlarda bu oranın %9,1 ile %42,5 arasında değiştiği şeklinde veriler saptanmıştır (18-22). Özellikle çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) görülen, çoklu ilaca dirençli organizmalara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), dünya çapında giderek daha fazla rapor edilmektedir (17). Örneğin, Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan Klebsiella Pneumoniae (K.pneumoniae), esas olarak nazokomiyal enfeksiyonlarla ilişkili fırsatçı bir patojendir (18). Artan sağlık harcamalarına ek olarak, K.pneumoniae yüksek mortalite ve uzun süreli hastanede kalışlarla ilişkilidir (20). Özellikle K.pneumoniae, karbapenemaz salgılayan suşları nedeniyle mortalitesi yüksek olan kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmaktadır (21). KDE yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan bu enfeksiyonları uygun antibiyotiklerle erken tedavi etmek oldukça önemlidir. K.Pneumoniae’nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, bu bakteri türünün neden olduğu diğer enfeksiyon türlerinden daha ölümcüldür (17-21). Bu nedenle yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip materyaller, tahmini hayatta kalma süresinin uzatılması açısından, K. Pneumoniae’nin sebep olduğu dolaşım enfeksiyonlarında tedavilerin zamanında başlatılmasında yardımcı olabilir ve hastaların sonuçlarını iyileştirebilir (17).

Tüm bu veriler göz önüne alındığında sepsisin erken tanısının ve tedavisinin hayati önem taşıdığı görülmüştür. Laboratuvar bulguları klinik tanıyı destekler ancak sepsise spesifik değildir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültür pozitifliğinin bulunmasıdır. Kültür, çok değerli bir yöntem olmasına rağmen geç sonuçlanmaktadır (22, 23). Bu durum bizleri erken tanıya yardımcı olabilecek belirteçlere yönlendirmiştir.

Çalışmamızda çocuk yoğun bakımda yatmakta olup Klebsiella Pneumoniae nedenli sepsis gelişen vakalarda IL-21, IL-23, 8-OHG, CRP, Prokalsitonin ve 25-OH Vitamin D düzeylerinin araştırılması, tanı ve prognozdeki değerlerinin saptanması ile hastaların erken tanı ve tedavisi ile maliyeti azaltılması ve de tedavinin gidişi ile ilgili erken veriler elde ederek istenmeyen sonuçları ve mortaliteyi azaltılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (23). MÖ dördüncü yüzyılda, Hipokrat ilk olarak “σήψις” (sepsis) terimini önerdi. Hipokrat sepsisi, organik maddenin bir çürüme veya ayrışma süreci olarak ifade etmiştir. Aulus Cornelius Celsus ve Galen inflamasyonun özelliklerini kızarıklık, şişme, ateş, ağrı ve fonksiyon kaybı olarak tanımlamıştır (1, 24, 25). 1914'te Schottmueller, sepsisin, kan dolaşımına giren ve aşırı sistemik inflamasyona neden olan patojenik mikroorganizmalar tarafından tetiklenen bir tür konak sistem yanıtı olduğunu söyledi. Son birkaç on yılda, çok sayıda tıbbi çalışma, septisemi, sepsis, toksemi, bakteriyemi ve endotoksemi dâhil olmak üzere sepsis tanımları sunmuştur (25). Klinisyenin sepsis anlayışını güçlendirmek, sepsisi erken bir aşamada teşhis etmek ve hastalığı etkin bir şekilde tedavi etmek için uluslararası akademik topluluk, sepsis tanımını ve tanısını üç kez gözden geçirmiş ve güncellemiştir. Sonuncusu 2016 yılında gerçekleşen 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanıma Konsensüsünde sepsis yeniden tanımlanmıştır. Bu tanıma göre sepsis , “konağın enfeksiyona karşı işlevsiz tepkisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden bir organ işlev bozukluğu”dur ve bu tanım 45. Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından da oy birliğiyle kabul edilmiştir (26). Organ işlev bozukluğunun derecesini anlamak için Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru kullanılır (23). Enfeksiyonun neden olduğu fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerden oluşan bir sendrom olan sepsis, önemli bir halk sağlığı sorunudur (27). SOFA, organ fonksiyon bozukluğunun, organ yetmezliğinin, mortalitenin ve morbiditenin derecelendirilmesinde ve değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemi olarak daha çok yoğun bakımlarda kullanılır. Bu skorlamada hastanın nörolojik, hematolojik, kardiyovasküler, pulmoner, renal ve hepatik sistem olarak değerlendirilmesi üzerinden puanlama yapılır. Seymour ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SOFA skoru  $\geq 2$  hastalarda 25 kata kadar artan ölüm riskinden bahsedilmektedir. Bu nedenle SOFA  $\geq 2$  olan değerler organ disfonksiyonunu göstermektedir diye kabul edilir (23, 28). SOFA skoru aşağıdaki Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** SOFA Skoru Değerlendirme Tablosu (23)

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin 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	MAP<7 0	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (μmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

## 2.1.1. Tanımlar

### 2.1.1.1. Enfeksiyon

Enfeksiyon, herhangi bir patojenin neden olduğu şüpheli veya kanıtlanmış bir süreç olarak tanımlanır. Normalde steril olan dokularda, vücut sıvılarında veya boşluklarında mikroorganizmaların bulunması veya invazyon yapmış olması sonrası gelişen inflamatuvar yanıttır. Enfeksiyonlar pozitif kültür, doku boyaması veya polimeraz zincir reaksiyonu testi ile kanıtlanabilir (29).

### 2.1.1.2. Bakteriyemi

Kanda bakteri bulunması bakteriyemi olarak adlandırılmaktadır (30). Mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakteriyeminin kesin tanısı için kullanılan altın standart yöntem kan kültürüdür (31).

### 2.1.1.3. Sistemik İnflamatur Yanıt Sendromu (SIRS)

Uluslararası sepsis tanımları konferansında, mikrobiyal enfeksiyon ile ilişkili sendromlar

ve sonrasında gelişen immün yanıt için “sistemik inflamatuvar yanıt sendromu” tanımı kabul görülmüştür. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), enfeksiyonla ilişkili olan veya olmayan yaygın bir inflamatuvar yanıttır. Aşağıdaki durumlardan iki tanesinin veya daha fazlasının varlığı (bunlardan en az biri anormal sıcaklık veya lökosit sayısı olmalıdır) SIRS'yi tanımlamaktadır (3, 29).

Ateş veya Hipotermi:  $>38,5^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$  olan vücut sıcaklığı (rektal, mesane, oral veya merkezi prob ile ölçülür)

**Taşikardi:** Harici uyaranlar, ağrılı durumlar veya taşikardi yapabilecek kronik ilaç kullanımını olmaksızın ortalama kalp hızının yaşa göre normal sınırların 2 SD üzerinde olması veya başka şekilde açıklanamayan 0,5-4 saat boyunca devam eden dirençli taşikardi ya da 1 yaş altı çocuklarda harici vagal uyarı, beta bloker ilaç kullanımı, konjenital kalp hastalığı veya başka şekilde açıklanamayan kardiyak depresyon sonucu gelişen bradikardi (Tablo 2)

**Takipne:** Ortalama solunum hızının yaşa göre normal değerlerin 2 SD üzerinde olması ya da nöromüsküler hastalık veya anestezi nedeniyle olmayan mekanik ventilatör ihtiyacı

**Lökosit Sayısı:** Lökosit sayısının yaşa göre normal değerlerin üzerinde ya da altında olması veya olgunlaşmamış nötrofil oranının %10'un üzerinde olması

**Tablo-2:** Pediatrik Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunda Vital Bulgular ve Yaşa Göre Laboratuvar Değerleri (29)

Age group	Heart rate (beats/minute)		Respiratory rate (breaths/minute)	Leukocyte count (leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Systolic blood pressure (mmHg)
	Tachycardia	Bradycardia			
Newborn (0 days to 1 week)	$>180$	$<100$	$>50$	$>34$	$<59$
Neonate (1 week to 1 month)	$>180$	$<100$	$>40$	$>19.5$ or $<5$	$<79$
Infant (1 month to 1 year)	$>180$	$<90$	$>34$	$>17.5$ or $<5$	$<75$
Toddler and preschool ( $>1$ to 5 years)	$>140$	NA	$>22$	$>15.5$ or $<6$	$<74$
School age ( $>5$ to 12 years)	$>130$	NA	$>18$	$>13.5$ or $<4.5$	$<83$
Adolescent ( $>12$ to $<18$ years)	$>110$	NA	$>14$	$>11$ or $<4.5$	$<90$

#### 2.1.1.4. Sepsis

Sepsis, birçok sistemi etkileyen, hemodinamik değişikliklere sebep olan, şok, organ fonksiyon bozukluğu ve organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen, hayatı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır (32).

#### 2.1.1.5. Septik Şok

Sepsis ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun bir arada olduğu durumdur.

**Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu kriterleri (29):** (1 saatte 40 mL/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen)

**Hipotansiyon:** Yaşa göre 5p veya 2 SD altı olması veya kan basıncını normal sınırlarda tutabilmek için vazoaaktif ilaç kullanılma gereksinimi (dopamin >5 mg/kg/dk, veya dobutamin veya adrenalin veya noradrenalin) veya aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı;

- Açıklanamayan metabolik asidoz, baz açığı 5 mEq/L ve üzeri olması
- Arteriyel laktat düzeyinin normalin iki katından fazla artmış olması
- İdrar çıkışının 0,5 mL/kg/saat'ten az olduğu oligüri durumunun olması
- Uzamış kapiller geri dolum zamanı ( 2 saniyeden büyük olması)
- Santral ve periferel ısı farkının 3 °C dereceden fazla olması

#### 2.1.1.6. Ağır Sepsis

Sepsis, kardiyovasküler disfonksiyon, akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya aşağıdaki çoklu organ yetmezliği bölümünde tanımlandığı gibi iki veya daha fazla diğer organ sisteminde disfonksiyon ile ilişkili olduğunda şiddetli olarak kabul edilir.

#### 2.1.1.7. Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)

Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS), solunum, kardiyovasküler, renal, nörolojik, hematolojik ve hepatik sistemlerin dâhil olduğu organ veya organ sistemlerinin aynı zaman diliminde yetmezliği gelişmesi veya işlevindeki bozukluk ile karakterize durumu tanımlayan bir sendromdur. Çocuk yoğun bakımdaki hastalarda çok görülür ve ölüm riskini arttıran bir durumdur. MODS tanı kriterleri ilk defa Wilkinson ve arkadaşları tarafından 1987 yılında önerilmiş

olsa da 1987’de Proulx tarafından değiştirilmiştir. Proulx en az iki organ sisteminin eş zamanlı işlev bozukluğu olarak tanımladı. 2005 yılında Goldstein ve arkadaşlarına göre çoklu organ disfonksiyonu sendromunun (MODS) tanı kriterleri uluslararası bir pediatrik sepsis konsensüs konferansında yeni tanı kriterleri de eklenerek son halini almıştır. Bu kriterlere göre MODS, iki veya daha fazla sistemin eşzamanlı işlev bozukluğu olarak tanımlanır. Her organ yetmezliği veya işlev bozukluğu, her organ sisteminin bir veya daha fazla kriterini karşılayarak tanımlanır (29, 33).

Aşağıda Goldstein ve arkadaşlarının MODS tanı kriterleri yer almaktadır;

Solunum fonksiyon bozukluğu;

Siyanotik kalp hastalığı veya önceden var olan akciğer hastalığı yokluğunda PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> < 300 torr

Veya PaCO<sub>2</sub> > 65 torr veya başlangıç PaCO<sub>2</sub> üzerinde 20 mm Hg

Veya Satürasyonu ≥ %92 korumak için > %50 FiO<sub>2</sub> için kanıtlanmış ihtiyaç

Veya Elektif olmayan invaziv veya non-invaziv ventilasyon ihtiyacı

Kardiyovasküler disfonksiyon;

1 saatte ≥ 40 mL/kg intravenöz sıvı bolus uygulamasına rağmen:

Yaşa göre kan basıncında azalma (hipotansiyon) < 5. persentil veya sistolik kan basıncı yaşa göre normalin < 2 SD altında

Veya kan basıncını normal aralıkta tutmak için vazoaaktif ilaç ihtiyacı (dopamin > 5 µg/kg/dk veya herhangi bir dozda dobutamin, epinefrin veya norepinefrin)

Veya Aşağıdakilerden ikisi:

- Açıklanamayan metabolik asidoz: baz açığı > 5.0 mEq/L
- Normalin üst sınırınının > 2 katı laktat artışı
- Oligüri: idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat
- Uzun süreli kapiler dolun: > 5 saniye
- Santral ve periferel ısı farkının 3 °C dereceden fazla olması

Hematolojik işlev bozukluğu;

Trombosit sayısı < 80.000/mm<sup>3</sup> (< 80 × 10<sup>9</sup> /L) veya trombosit sayısında son 3 gün içinde kaydedilen en yüksek değerden %50 düşüş (kronik hematoloji/onkoloji hastaları için)

Veya INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) > 2

Nörolojik disfonksiyonu;

- Glasgow Koma Skoru  $\leq 11$
- Veya Anormal başlangıca göre Glasgow Koma Skorunda  $\geq 3$  puan değişiklikle birlikte mental durumdaki akut değişiklik
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu;
- Toplam bilirubin  $\geq 4$  mg/dL (yenidoğan için geçerli değildir)
- Veya ALT yaşa göre normalin üst sınırının 2 katı
- Böbrek fonksiyon bozukluğu;
- Serum kreatininin  $\geq$  yaşa göre normalin üst sınırının 2 katı
- Veya başlangıç kreatininde 2 kat artış

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis bildiri zorunlu bir hastalık olmadığından, gerçek sıklığı ile ilgili kesin sayılar söylemek mümkün değildir. Bununla birlikte sepsis oluşumunda konak ve çevresel faktörler etkili olduğundan sıklığı hasta popülasyonları arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri olmamakla birlikte YBÜ'deki nazokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir (34). Enfeksiyonun neden olduğu fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerden oluşan bir sendrom olan sepsis, önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu söylenmektedir. Dünya geneli olarak rakamlara bakıldığında yılda 100.000'de 22 çocuk sepsis vakası ve yine yılda 100.000 canlı doğumda 2202 yenidoğan sepsisi vakaları bildirilmektedir. Bu veriler ışığında toplam yılda 1,2 milyon çocukluk çağı vakası sepsisi olduğu düşünülmektedir. 2011 yılında ABD'deki toplam hastane maliyetlerinin 20 milyar dolarından (%5,2) fazlasını oluşturmaktadır (27, 35). Kuzey Amerika'da, %30 ile %50 arasında değişen bir ölüm oranıyla, yılda 600.000'den fazla sepsis vakası olduğu tahmin edilmektedir (36). ABD'de tıbbi bakım maliyetlerinin yıllık 17 milyar doları aşığı tahmin edilmektedir (37). ABD'de ağır sepsis insidansı 100.000'de 300 vaka olarak bildirilmiştir. Sepsisin yılda yaklaşık 700.000 kişiyi etkilediği ve ABD'de yılda yaklaşık 210.000 ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Son kayıtlara göre, insidansının her sene %1,5 ile %8 arasında artmakta olduğu tahmin edilmektedir. (9, 36). Yapılan bir çalışmada ABD'de 19 yaş ve altı kişilerde yılda 42364 hastaya (0,56/1.000 kişi) ağır sepsis tanısı konulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ağır sepsis insidansı; süt çocuklarında binde 5.16 ve 10-14 yaş arasındaki çocuklarda ise binde 0.2 iken, hastane mortalitesi %10,3 ve ağır sepsise bağlı ölüm oranının da yüz binde 6.2 kişi olduğu saptanmış ve

olguların yarısında (%49.0) altta yatan bir hastalık olduğu ve beşte birinden fazlasını (%22.9) düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların oluşturduğu görülmüş. Solunum yolu enfeksiyonları (%37) ve birincil bakteriyemi (%25) en sık görülen enfeksiyonlar olarak kayda geçildi. Hastanede ortalama kalış süresi 31 gün ve maliyet ortalama kişi başı 40.600 dolardı (6, 38).

Avrupa'da 1997-98 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplamda 14.364 hastada yapılan çalışmada 3034 enfeksiyon tespit edilmiştir. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok saptanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. Mortalite, enfekte olmayan hastalarda %16,9 oranında iken hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53,6'ya yükseldiği gözlemlenmiştir (39). Avrupa'da yapılan son epidemiyolojik araştırmalar, ABD için bildirilenlerden daha düşük sepsis insidansı bildirmiştir; bunların gerçek farklılıklar mı yoksa farklı metodolojik yaklaşımlardan mı kaynaklandığı tartışma konusudur. Almanya ve Avusturya'dan yapılan çalışmalar, yüz bin nüfus başına 54-116 vakalık ciddi sepsis insidansı bildirmiştir (40, 41). 2010-11 yıllarında Çin'de %80'i 5 yaş altı hastaların oluşturduğu toplam 1530 hasta ile yapılan bir çalışmada ise sepsis insidansı yüz binde 181 iken bu hastalarda genel vaka ölüm oranı, şiddetli sepsis veya septik şok gelişenlerde sırayla %3,5 (53/1.530) veya %34,6 (53/1530) olarak tespit edildi (42).

### **2.1.3. Etyopatogenez**

#### **2.1.3.1. Etiyoloji**

Sepsise bakteriler sebep olduğu gibi, viruslar, mantarlar, parazitler ve riketsiyalar bile sebep olabilmektedir. Bakteriler ve viruslar bunlar arasında en sık saptanan patojenler olarak bilinmektedir. 1979'dan 1987'ye kadar, gram negatif bakteriler sepsise neden olan baskın organizmalar olarak biliniyordu, oysaki sonraki her yıl gram pozitif bakteriler en yaygın organizmalar şeklinde rapor edildi. Fakat 1979'dan 2000 yılına gelene kadar sepsis etiolojisinde gram pozitif bakterilerin sıklığının yılda %26,3 artarak gram negatiflerin yerini aldığı saptanmıştı. Mantarların neden olduğu sepsis vakalarının sayısı %207 arttı. 2000 yılında sepsise neden olduğu bildirilen organizmalar arasında, vakaların %52,1'ini gram pozitif bakteriler, %37,6'sını gram negatif bakteriler, %4,7'sini polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1,0'ını anaeroblar ve %4,6'sını mantarlar oluşturuyordu (36).

Hastaneden hastaneye sıklıkla etken patojen özellik farklılık gösteremekte birlikte sepsise yol açan en sık etken olabilecek olası bakteriler ; Staphylococcus Aureus, Koagülaz Negatif

Stafilokoklar (KNS), Streptococcus Pneumoniae, Streptococcus Pyogenes, Grup B Streptokoklar, Pseudomonas Aeruginosa , Escherichia Coli , Enterococcus Spp., Klebsiella Pneumoniae olarak sıralanabilir (6, 43-46).

Kateterle ilişkili olan enfeksiyonlarda KNS'ler en çok izole edilen organizmalardır ve bu sırayı gram negatif çomaklar izler.

Febril nötropeni ile seyreden sepsisli hastalarda, hem gram pozitif (KNS'ler, S.Aureus, S.Pneumoniae, Viridans Streptokoklar) hem de gram negatif çomaklar (P.Aeruginosa, E.Coli, Klebsiella Spp.) yaygın olarak saptanmaktadır (6, 40-43).

Ağır sepsise sebep olan organizmanın hangisi olduğunu bilmek veya tahmin etmek hastalığın prognozunu öngörebilmek açısından önemlidir. Tüm bu bahsedilen son çalışmalarda gram pozitif organizmaların sayısında artış olduğu söylenmesine rağmen en son Avrupa Yoğun Bakımları Enfeksiyon Prevalansı (EPIC II) çalışması gram negatif organizmaların daha sık olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada gram negatiflerin oranı %62,2 olarak daha baskın bir şekilde fazla olarak kayda geçmiştir. Enfeksiyon etkenleri sıklık değerleri eski çalışmalara benzer şekilde sıralanmıştır (Tablo 3) ; S.Aureus (%20,5), Pseudomonas Spp. (%19,9), Enterobacteriaceae (başta E.coli; %16) ve mantarlar (%19). Acinetobacter spp. tüm enfeksiyonların %9'undan sorumludur, ancak farklı bölgelerde enfeksiyon hızları değişkenlik gösterebilir. 510 tane çalışmanın dahil edildiği çok geniş ölçekli bir analizde gram negatif çomak bakterilerinin sebep olduğu bakteriyemi ve sepsiste, gram pozitif patojen sebepli bakteriyemi ve sepsislerden daha fazla mortalite oranları olduğu belirlenmiştir (47, 48).

**Tablo-3:** EPIC II Verilerine Göre Kültür Pozitifliği Olan Hastalarda Saptanan Mikroorganizma Tipleri ve Sıklığı (46)

<b>Etken</b>	<b>Sıklık (%)</b>
Gram pozitif	46,8
Staphylococcus aureus	20,5
MRSA	10,2
Enterokoklar	10,9
S. epidermidis	10,8
S. pneumoniae	4,1
Diğerleri	6,4
Gram negatifler	62,2
Pseudomonas tipleri	19,9
Escherichia coli	16,0
Klebsiella tipleri	12,7
Acinetobacter tipleri	8,8
Enterobacter	7,0
Diğerleri	17,0
Anaeroplara	4,5
Diğer bakteriler	1,5
Mantarlar	
Candida	17,0
Aspergillus	1,4
Diğerleri	1,0
Parazitler	0,7
Diğer organizmalar	3,9

2006 yılında Avrupa ülkelerindeki yoğun bakım hastalarının sepsis epidemiyolojisini ve diğer özelliklerini değerlendirmek için tasarlanmış, ileriye dönük, çok merkezli, gözlemsel bir çalışma olarak planlanan SOAP (Akut Hastalarda Sepsis Oluşumu -Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) çalışmasına toplam 3147 hasta dahil edilmiş olup Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından kabul edilmiş bir çalışmaydı. Bu çalışmada açıklanan verilere göre; akciğerler en sık enfeksiyon yeriydi (%68), devamında onu karın (%22), kan (%20) ve idrar yolu (%14) şeklinde bir sırayla izledi. Sepsisli hastaların %60'ında kültür pozitifliği olduğu belirtilmiştir. Hastaların

%40'ında gram pozitif bakteriler, %38'inde gram negatif ve %17'sinde de mantar izole edildiği bildirilmiş ve enfeksiyonların %18'inin ise miks olduğu tespit edilmiştir (49).

### 2.1.3.2. Sepsis Patogenezi

Sepsis, sadece sistemik bir inflamatuvar cevap veya bağışıklık bozukluğu durumu olmamakla beraber daha çok vücuttaki çoğu organın işlevindeki değişiklikleri de içinde bulunduran bir süreçtir. Moleküler ve hücresele düzeylerde sepsisin patogenezi, inflamatuvar cevapta bir dengesizlik, immün fonksiyon bozukluğu, mitokondriyal hasar, koagülopati, nöroendokrin immün ağ anormallikleri, endoplazmik retikulum stresi, otofaji ve daha birçok patofizyolojik olay dâhil olmak üzere son derece karmaşık, aktif bir süreçtir.

Sepsis süresince mevcut olan inflamatuvar dengesizlik, sepsis fizyopatolojisinin en önemli temelini temsil eder ve bu dengesizliğin oluşmasına sebep olan patojenler arasında mantar, bakteri, virüs ve parazit gibi mikroorganizmalar yer alır. Bu patojenlere karşı konak cevabının başlatılmasındaki birinci adım, asıl olarak makrofajlar, nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücrelerden oluşmuş doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonudur. Konağın patojenlere birinci acil tepkisi makrofajların mikroorganizmaları yutmasına ve bir seri proinflamatuvar sitokin üretmesine sebep olur ve bu durum sitokin fırtınalarını tetikleyip doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebilir. Patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler); virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi farklı mikroorganizmalarda var olup korunan moleküler imzalar şeklinde nitelendirilebilir. Doğuştan var olan bağışıklık sisteminin aktivasyonuna, hasarla ilişkili moleküler kalıpları (DAMP'ler) veya PAMP'leri tespit ederek bağışıklık hücrelerinde bir dizi aktivasyon başlatan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılık eder. Böylece inflamasyonla alakalı genlerin ekspresyonunda yukarı yönlü bir artış gösterir. Bu, bakteriyel endotoksinler ve fungal  $\beta$ -glukanlar gibi PAMP'lerin bu hücreler üzerindeki çok özel patern tanıma reseptörlerine bağlanması yoluyla gerçekleşir. Günümüzde artık dört farklı PRR ailesi sınıfı tanımlanmıştır. Bu PRR ailesi; Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) , C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) , Retinoik asit ile indüklenebilir gen (RIG)-I benzeri reseptörler (RLR'ler) ve NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) gibi transmembran ya da sitoplazmik olan proteinleri içerir. Proinflamatuvar mediatörlerin sinyal tanıma reseptörleri arasında Toll-like reseptörler önemli bir yer tutar (50-55).

CD14 kompleksi lipopolisakarit bağlayıcı bir proteindir. Gram negatif çomakların lipopolisakariti CD14 kompleksine bağlanır. Gram pozitif bakterilerin peptidoglikanı ve lipoteikoik asidi TLR-2'ye ve Gram negatif bakterilerin lipopolisakariti TLR-4'e bağlanır. TLR'lerin bu

bağlanması, sitozolik nükleer faktör- $\kappa\beta$ 'nin (NF- $\kappa\beta$ ) aktive olmasına yol açan hücre içi sinyal iletim yollarını uyarır ve aktive eder (56, 57). Aktive haliyle NF- $\kappa\beta$ ; sitoplazmadan nükleusa hareket eder, transkripsiyon bölgelerine bağlanır, bir bölüm genin aktivasyonunu ve bir hücrel proteazın enzimatik aktivasyonunu indükler. TLR'ler, bakterilerin oluşturduğu ürünlere ve hasarlı hücrelerin ürünlerine cevap vermek için pro-interlökin-1 $\beta$  üretimini ve inflamatuvar olarak nitelendirilen NOD benzeri reseptörleri barındıran multiprotein komplekslerini aktive eder. Bunun sonucunda bu inflamazom adı verilen protein kompleksleri ile kaspaz-1 aktive olur ve sonrasında pro-interlökin-1 $\beta$  ve interlökin-18 ( IL-18) sitokinlerinin aktif formuna dönüşmesine öncülük eder (58). TLR sinyali, hücre zarı üzerindeki TLR ekspresyonunun sıkı kontrolü ile de düzenlenir. Böylece TLR4 ve TLR2 mRNA'ları sepsisli hastalarda yüksek oranda eksprese edilir (59). Bu olayları interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), interferon (IFN) düzenleyici faktör 7 (IRF7) ve adaptör protein 1 (AP-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi izler (60). Proinflamatuvar sitokinler lökositlerin aktivasyonuna ve proliferasyonuna, kompleman sisteminin aktivasyonuna, endotelial adezyon kuvvet moleküllerinin upregülasyonuna ve kemokin ekspresyonuna, doku faktörü üretimine ve hepatik akut faz reaktanlarının indüklenmesine neden olur (61).

Sepsisin başındaki proinflamatuvar olayların yerini, genellikle uzun sürecek olan immüno-supresyon durumu alır. Sepsis nedenli bu immüno-supresyon, doğal ve adaptif bağışıklığın ikisini birlikte içerir. Sepsisten sonraki immüno-supresyon, telafi edici anti-inflamatuvar yanıt sendromu olarak değerlendirilip tarif edilmiştir. Telafi edici anti-inflamatuvar yanıt sendromu; TLR sinyal yolunun aktivasyonu ile üretilen yardımcı, uyarıcı moleküller ve düzenleyiciye dönüştürülen saf T hücreleri tarafından düzenlenir. Bu saf T hücreleri bazı sitokinler tarafından aktive edilir ve bu, antijen sunumu ile ilgili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlanır (62-64). Apoptoz sonucu yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin sayısında azalma ve inflamatuvar sitokinlere karşı azalmış cevap vardır (65). Sepsis varlığında, lenf düğümlerinde ve dalakta yer alan dendritik hücrelerinin (DC'ler) gelişme süreci engellenmiştir (66). Sepsis esnasında DC aktivasyonu ayrıca monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve granüositler gibi doğuştan sahip olunan bağışıklık hücrelerinin hızlı bir şekilde birikmesine sebep olur. Yoğun bakımda sepsis nedenli ölüm gerçekleşen hastalarda yapılan çalışmalar neticesinde özellikle dalak gibi lenfoid organlarda bulunan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin çoğunlukla tükenip azaldığı gösterilmiştir. Çalışmalar ayrıca eendotoksine cevap olarak IL-6 ve TNF gibi siteokinlerin üretiminde azaldığını saptamıştır. Sepsis patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan diğer bir hücre gurubu da monositlerdir. Sepsis hastalarında monosit metabolizması defektleri immüno-supresyonun bir başka ifadesidir (67-69).

**Tablo-4:** Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokinler

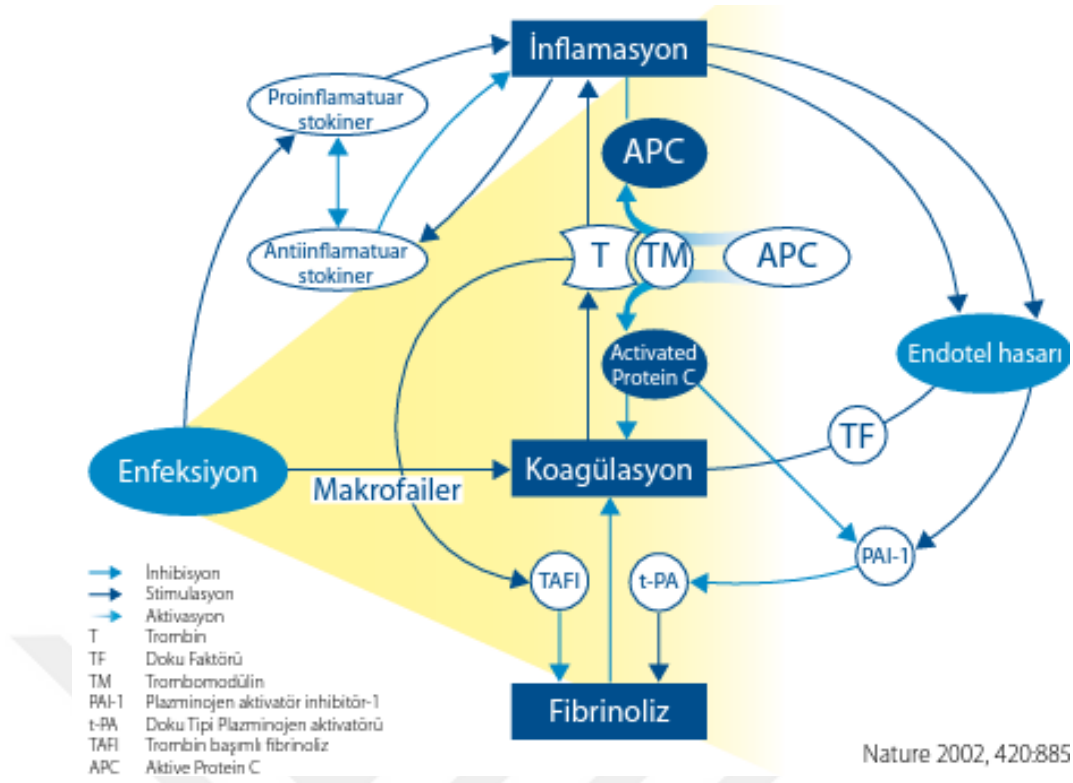
PROİNFLAMATUVAR	ANTIİNFLAMATUVAR
TNF- $\alpha$	sTNFR
PAF	TGF- $\beta$
IFN- $\gamma$	IL-1 Ra
IL-1	IL-4
IL-2	IL-5
IL-6	IL-10
IL-8	IL-13
IL-12	
IL-18	
IL-33	

Sepsiste karaciğer hücrelerinde bakteri endotoksine (LPS) bağlanan fazla miktarda (High Mobility Group Box -1) HMGB-1 salgılandığı bildirilmiştir. LPS, vasküler endotel hücreler ve makrofajlarda bulunan bazı reseptörleri kullanarak sitoplazmaya taşınır. Bu durum, sisteinaz kaspaz-11 aracılı hücre ölümü olarak bilinen piroptozaya sebep olur ve şok, multiple organ yetmezliği ve ölüme kadar giden klinik durumlarla sonuçlanır (70, 71).

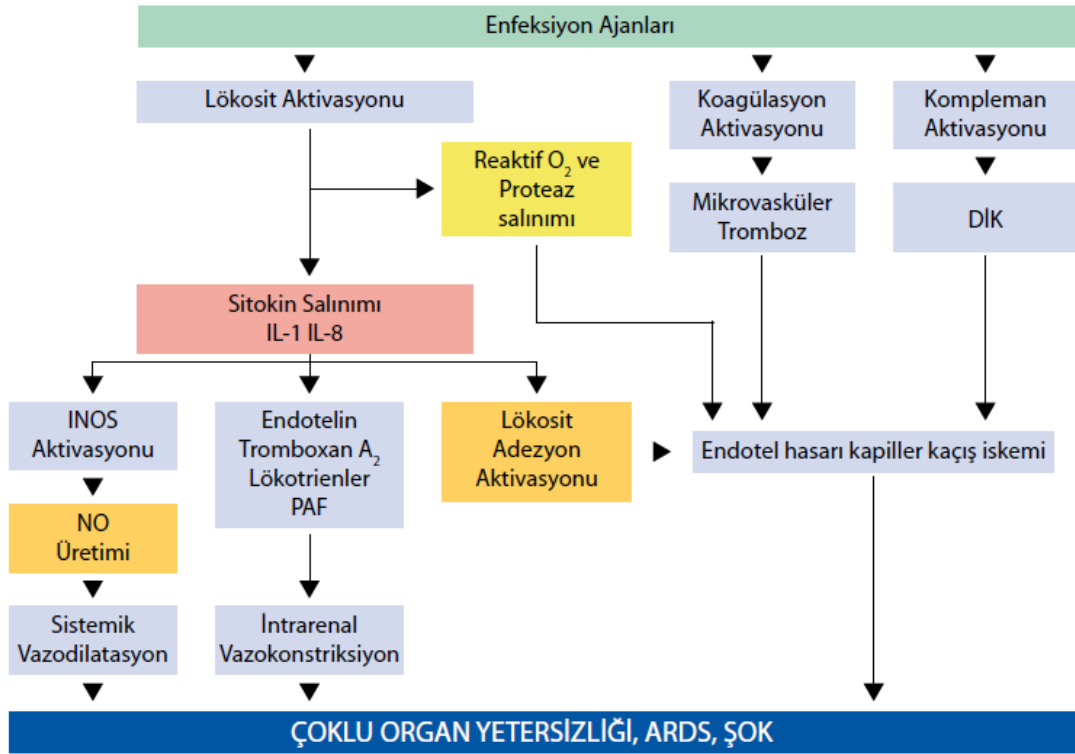
Pro-inflamatuvar sitokinler monositlerin, nötrofillerin, makrofajların ve trombositlerin adezyon kuvvet özelliğini artırarak endotellere bağlanmalarına sebep olur. Endotele bağlanmış olan hücrelerden proteaz, oksidan, prostaglandin ve lökotrien salınımlarının oluşmasıyla, endotel hücre hasarı ve fonksiyon bozukluğundan dolayı vasküler geçirgenlik artışı olur (68, 69). Bu olayların sonucunda endotelin, vazopressin, nitrik oksit, bradikinin ve histamin gibi vazodilatör ve vazokonstriktör özellikleri olan mediyatörlerin salınımı gerçekleşir. Endotel hasarı kaynaklı, myokardiyal depresant faktörün bu hücrelerden salınımı gerçekleşir. Bu mediyatörlerin tamamı kan akımının ve doku kanlanması bozulmasına sebep olur. Oluşan kapiller sızıntı ve ödemle birlikte organlarda iskemik hasar oluşumu meydana gelir (72).

Septik hastalarda çoğunlukla aşırı trombosit tüketimi ve pıhtılaşma sürelerinin uzaması ile karakterize dissemine intravasküler pıhtılaşma (DIC) görülen bir durumdur. Aslında, doku faktörünün blokajı ile inflamasyonun neden olduğu trombin üretiminin tam inhibisyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (73). Bunlar endotoksemi ve bakteriyemiyenin in vitro deneysel modelleriyle yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Doku faktörü daha sonra trombin üretimi, trombositlerin

aktivasyonu ve trombosit-fibrin pıhtılarının oluşumu ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadının sistemik bir şekilde aktive olmasına sebep olur. Bu mikrotrombüsler, doku hipoksisine ve organ disfonksiyonuna kadar giden süreçlere sebep olup, lokal perfüzyon kusurlarını oluştururlar. Bahsedilen prokoagülan etkilere ek olarak, protein C ve antitrombinin antikoagülan etkilerinde, normalde pıhtılaşma kademesini yumuşatan bir baskılama durumu vardır. Protein C, kendisi trombin tarafından aktive edilen trombomodulin tarafından aktif formu olan aktifleştirilmiş protein C'ye evrilir. Aktive protein C daha sonra aktive protein S ile birlikte hareket eden faktörler Va ve VIIa'nın bozunmasıyla bir antikoagülan mekanizma oluşmuş olur. Aktive protein C (APC) meydana geldikten sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptöründen ayrıldığı için faktör Va ve VIIa inaktive etmiş olur ve bunun sonucu olarak koagülasyon kaskadı bloke olmuş olur (Şekil 1). Sepsis gibi şiddetli sistemik inflamasyonu olan hastalarda, trombomodülinin aşağı regülasyonu ile protein C seviyeleri azalır. Fibrinolizde de bir azalma görülür (61, 74). TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  arttığı için vasküler endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörü salgınır. Plazmin aktivasyonunu sürekli bir artış gösterir. Bu artış, plazminojen aktivatör inhibitörü tip I'deki (PAI-1) sürekli artışla engellenir. Bu olaylar sonucu oluşan etki, fibrinoliz ve fibrin uzaklaştırılmasının azalmasına sebep olur. Bu gelişen olaylar mikrovasküler trombozun devam etmesine neden olur. Bu mekanizmalar sonucu küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşup, Doku perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişimi hızlanır (75). Bu organ yetmezliğinin patogenezinde birçok faktör yer alır ve tam olarak açıklanamamıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi fibrin birikimi nedeni ile mikrovasküler tıkanmalar, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması ve platelet aktive edici faktör (PAF), prostanooidler ve histaminler gibi vazoaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması temel dikkat çekici etkenler olarak sayılabilir. Bu oksinejasyon bozukluğu sonucu özellikle asıl olarak nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu doğrudan hasara uğratmayı başarır. Nitrik oksit sentaz enzimi, nitrik oksit oluşumunu çok fazlaca artırır. Bu aşırı nitrik oksit salgınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna sebep olur. Sepsisteki hastaların kaydebilme sebebi büyük çoğunlukla organ yetmezliğini gelişimi sonucudur (76), (Şekil 2).



Şekil-1: Koagülasyon Kaskadı



Şekil-2: Sepsis Gelişim Şeması ve Organ Disfonksiyonuna İlerleme

#### 2.1.4. Sepsiste Biyobelirteçler

Sepsisli hastalarda tanı ve tedavi açısından yüzden fazla biyobelirteçle ilgili çalışma yapıldığı bilinmektedir. Akut faz proteinleri, vazodilatatörler, sitokinler/kemokinler, organ disfonksiyonuyla ilgili olanlar, vasküler hasarı gösterenler, hücre yüzey biyobelirteçleri, koagülasyon kaskadı ile ilgili olanlar, reseptörler ile ilgili olanlar ve laktat gibi birçok farklı fonksiyonla ilgili birçok birbirinden farklı biyobelirteçten bahsedebiliriz. Spesifik klinik bulguları belli olmayan sepsiste, erken tanı ve tedaviye yanıtın izlemi için referans aralıkları net olarak belirlenmiş bir test bulunmamaktadır (77-79).

Çalışılan biyobelirteçlerin bazıları rutin kullanıma girememiştir. Bu kısımda klinik kullanımda olanların yanı sıra klinik çalışmalarda en sık kullanılan ve tanısal olarak kullanılma potansiyeli olanlara değinilecektir.

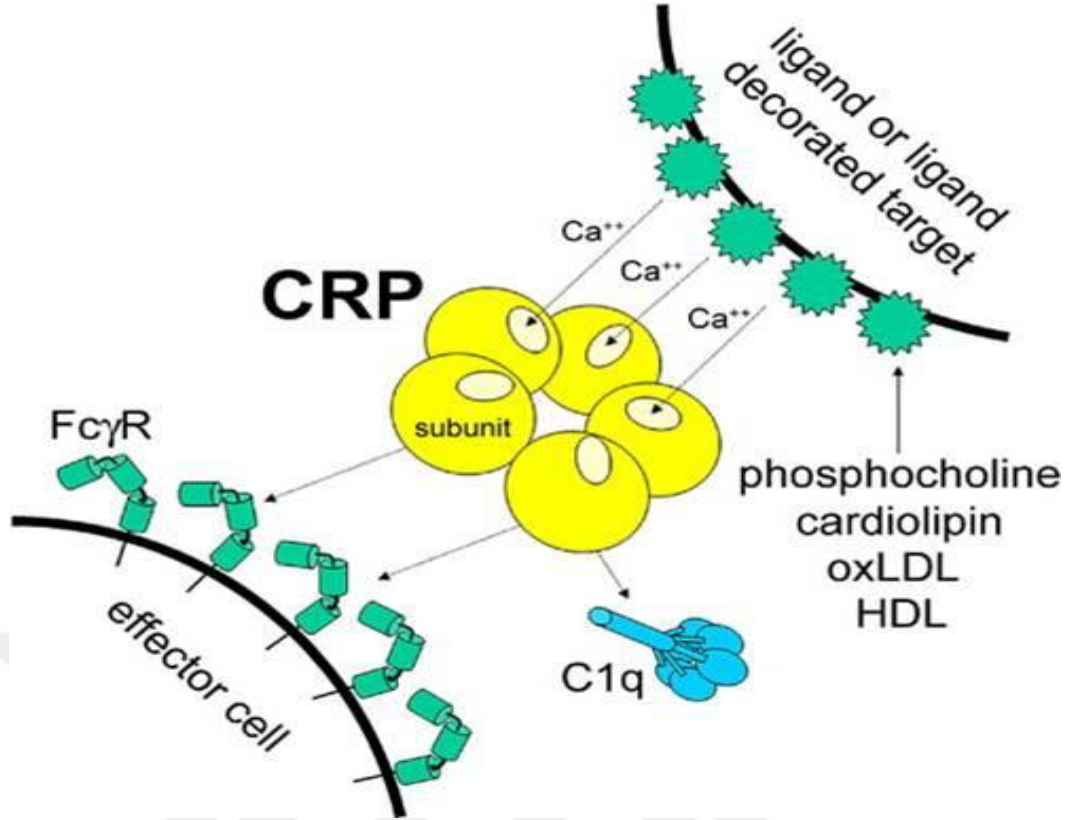
##### 2.1.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

İnsan C-reaktif protein (CRP), 1930'da Tillet ve Francis'in akut pnömonili hastalarda yaptıkları çalışmalar esnasında bulunmuştur (80). Hasta serumları pnömokokların hücre duvarı içerikleriyle karıştırıldığında Fraksiyon C diye isimlendirdikleri bir çökelti oluştuğunu keşfetmişlerdir. Daha sonraları bu duruma pnömokok hücre duvarında bir polisakkarit (C-polisakkarit) ile akut faz serumlarında yüksek düzeylerde bulunan CRP'nin reaktivitesinin sebep olduğu bulundu. CRP, sonraları keşfedilen çoğu akut faz proteinin ilki olmasına rağmen günümüzde akut faz yanıtının önemli ve ayırt edici bir özelliği olarak kabul görmeye devam ediyor (81).

Aynı zamanda CRP, Alzheimer hastalığı dahil bir grup hastalığın sebebi olarak belirtilen amiloid birikintilerinin fazlaca bir bileşenini oluşturan serum amiloid P bileşenini de (SAP) içeren pentraksin ailesinin bir elemanıdır (82, 83). İnsan CRP'si, her biri bir merkezi gözenek etrafında simetrik olarak düzenlenmiş 206 aminoasitten oluşan, kovalent olmayan bir şekilde bağlı 5 alt birimden oluşur. Kalsiyuma bağlı bir bağlanma bölgesi içeren bir ligand tanıma yüzüne ve ayrıca konak savunmasının sıvı fazlı yolları ve hücre aracılı yolları başlatabilen bir efektör molekül bağlama yüzüne sahiptir (84) (Şekil 3). CRP, kalsiyum varlığında mikroorganizmalarda bulunan fosfokolin (PCh) gibi polisakkaritlere tutunup klasik kompleman yolundaki C1q'yi aktive ederek doğuştan gelen bağışıklığı indükler (84). CRP üretimi için asıl uyarıcı olan sitokin IL-6 olmakla birlikte artan bütün uyarıcı sitokinler sonrası asıl olarak karaciğerdeki hepatositlerde üretilir. Bunun yanında makrofajlar, düz kas hücreleri, lenfositler, endotel hücreleri ve adipositler tarafından da

üretir (85). CRP için pro-inflamatuar ve de anti-inflamatuar etkileri olduğunu gösteren aktiviteler tanımlanmıştır. CRP'nin interlökin-1 reseptör antagonistinin üretimini aktive ettiği ve bir yandan interferon gama sentezini baskımlarken bir diğeryandan anti-inflamatuar sitokin olduğu bilinen interlökin-10 salınımını arttırdığı gösterilmiştir (86-89). Bunun yanında, proinflamatuar olarak düşünölebilecek diğerybazı fonksiyonları vardır. Örneğinin, CRP komplemanı aktive edip fagositozu arttırır. Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretimini yukarı yönlü destekler. Aortun endotel hücrelerinde endotelyal nitrik oksit sentaz üretimini baskımlar. Aynı zamanda bir çok farklı hücre tiplerinden interlökin-8 (IL-8) salınımını, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ( PAI-1) ekspresyonunu ve interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-18 (IL-18) ve tümör nekroz faktörü-a (TNF- a) salınımını arttırır (90).

Povoa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sağlıklı insan popölyasyonunda CRP'nin normal seviyesini yaklaşık 0,08 mg/dL olarak belirtmiştir (91). Herhangi bir doku hasarı veya yaralanmasını takiben kan CRP düzeyindeki artış seviyeleri 24 saat içinde 1.000 katına çıkabilecek kadar hızlı ve güçlüdür (92). Bununla birlikte, uyarın sona erdiğinde, CRP değeryleri, CRP'nin yarı ömrüne yakın olarak, 18–20 saat boyunca gittikçe azalır (93). CRP seviyeleri, progresive kanser ve travma gibi doku hasarının şiddetli olduğu durumlarda 1-3 gün içinde yaklaşık 1 µg/mL'den, 500 µg/mL ve üzerine çıkabilir (83). CRP'nin hepatik sentezi, yalnız bir uyarıdan sonra dahi çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları nerdeyse 6 saatte 5 mg/l'nin üstünde bir değerye çıkar ve 48 saatte zirve değeryini görür. CRP'nin plazmadaki yarılanma ömrü hastalık durumunda ve hatta sağlıklı bireylerde dahi yaklaşık olarak 19 saattir ve bu süre sabittir. Bu yüzden kandaki CRP konsantrasyonunun asıl ve tek belirleyicisi sentez hızıdır. Bu da CRP üretimini arttıran patolojik süreçlerin durumu hakkında doğrudan bilgi sağlar(94). Dolayısıyla bütün bu bilgiler ışığında CRP hastanın genel durumunun klinik ideal bir belirleyicisi olarak düşünölür ve bu sebeple yıllardır kullanılmaktadır (92).



Şekil-3: Kan Dolaşımında Pentamer Yapıdaki İnsan CRP'si (95)

#### 2.1.4.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin öncüsüdür ve moleküler kütlesi 13 kDa olan 116 aminoasitli bir proteindir. Kalsitonin öncüsü olan prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı 13 kDa olan 116 aminoasitten oluşan bir proteindir. Tiroid bezinden salgılanan bir hormon olan kalsitonin kalsiyum metabolizması ile ilgilidir. Prokalsitonin, kalsitoninin aynısı bir aminoasit dizilimine sahiptir ve aslında onun prohormonudur. 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translasyonu ile başlayan kalsitonin ve PCT üretimi oldukça karmaşık bir olaydır. Hücre içinde gerçekleşen proteoliz sonrası ilkin 116 aminoasitlik PCT, sonrasında da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir. Kana salınan kalsitoninin yarılanma ömrü ise oldukça kısa ve bir kaç dakikadır (96), (Şekil 4). PCT canlı ve cansız ortamda çok stabil bir proteindir ve kalsitonine dönüşmez.

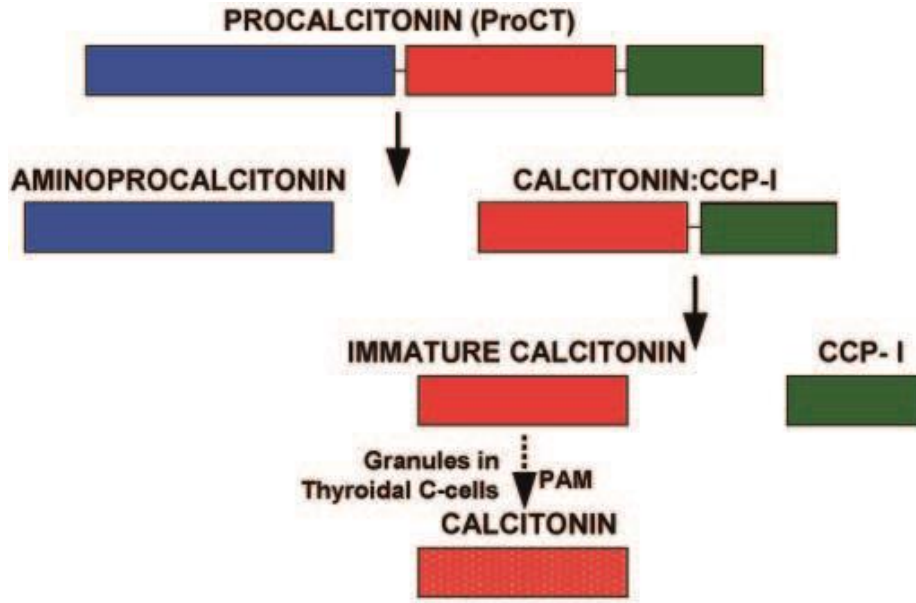
İlk kez tarihte sepsiste PCT yüksekliğinden bahseden çalışmayı yapan kişiler 1933'te Assicot ve arkadaşlarıydı (97). PCT'nin tam olarak nerden salgılandığı bilinmemekle beraber daha çok karaciğerden sentezlendiği öngörülmektedir. Hepatositlerin TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile uyarılması sonrası çok miktarda PCT ürettiğini gösteren bir çalışma bunu destekler niteliktedir (98). Bununla birlikte tiroidektomi olan hastalarda herhangi bir enfeksiyon meydana geldiğinde serum PCT düzeylerinde artış görülmüş ve bu durumda üretim kaynağının tiroid bezi olmadığı kanısına

varılmıştır (97). Monneret ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise LPS ile uyarılmasının ardından periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 ve IL-6 seviyelerinin arttığını ancak PCT düzeylerinin değişmediğini göstermiştir. Böylece bu çalışma PCT'nin üretim yerinin periferik kan mononükleer hücreleri olmadığını göstermiştir (99). Günümüzde vücutta enfeksiyonlar varlığında salgılanan PCT'nin kaynağı net olarak bilinmiyor ve karaciğer, barsak ve akciğerlerdeki nöroendokrin hücrelerin üretebileceği öngörülmüyor. PCT'nin vücuttan kaybolma şekli de tam olarak bilinmiyor. Renal yetmezliği olan hastalarda birikim göstermediği ve düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği tespit edilmiştir. Plazma proteinlerine benzer şekilde proteoliz ile parçalanıp ortadan kaldırıldığı düşünülmektedir (96, 99).

Sağlıklı bir insana bakteriyel lipopolisakkaritin (LPS) çok az bir miktarının enjekte edilmesi halinde PCT seviyeleri 3-4 saat içinde artmaya başlar ve yaklaşık 6 saatte maksimum seviyesini görür. Daha sonra 24 saatten daha fazla süre yüksek kalıp bir grafiksel bir plato fazı çizer (100, 101). Daha sonra proteolize uğrayarak spesifik proteazlar aracılığıyla ortadan kaldırılır ve 25-30 saat arası bir yarı ömrü vardır (102).

Sağlıklı kişilerde kandaki PCT düzeyleri çok düşüktür, genellikle 0.1 ng/ml seviyesinin altındadır. Viral bir enfeksiyon varlığında veya inflamatuvar hadiselerde, PCT düzeyleri 1.5 ng/ml'ye kadar yavaşça yükselir, fakat bakteriyel enfeksiyon varlığında ise seviyeleri 1000 ng/ml ve üzerine geçebilir. Bu çok fazla artış farkı PCT'nin bakteriyel sepsis ayırımında önemli bir belirteç olduğunu gösterir (97, 101, 103).

Bakteriyel sepsis, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu dönemde sepsis belirtileri genellikle çok belirgin ve spesifik olmadığından klinisyenin kolayca gözden kaçırılabilceği bir durumdur. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada 116 çocuk ve yenidoğan incelenmiş ve PCT'nin kritik düzeyde hastalığı olan çocuklarda CRP ve serum amiloidinden daha spesifik bir sepsis tanı belirteci olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada PCT, 8,1 ng/ml'den daha yüksek olduğu tüm çocuklarda sepsisi belirlemiştir (104). Aynı zamanda PCT, ciddi bakteriyel enfeksiyonların prognozunu anlamada da yardımcı olabilir. Sürekli yüksek olan veya yükselen değerleri kötü prognozla ilişkilidir. Düzeyindeki azalma ise tedavinin etkin olduğunu göstermekle birlikte iyi prognozla ilişkilendirilir (105, 106). Bununla birlikte PCT, yoğun bakım hastalarında CRP, IL-6 ve laktattan daha spesifik bir sepsis belirtecidir. PCT yüksekliği kötü prognoz göstergesidir (107).



**Şekil-4:** Kalsitoninin Öncüllerinin Şematik Gösterimi (108)

#### 2.1.4.3. 25-OH Vitamin D (25 (OH) D)

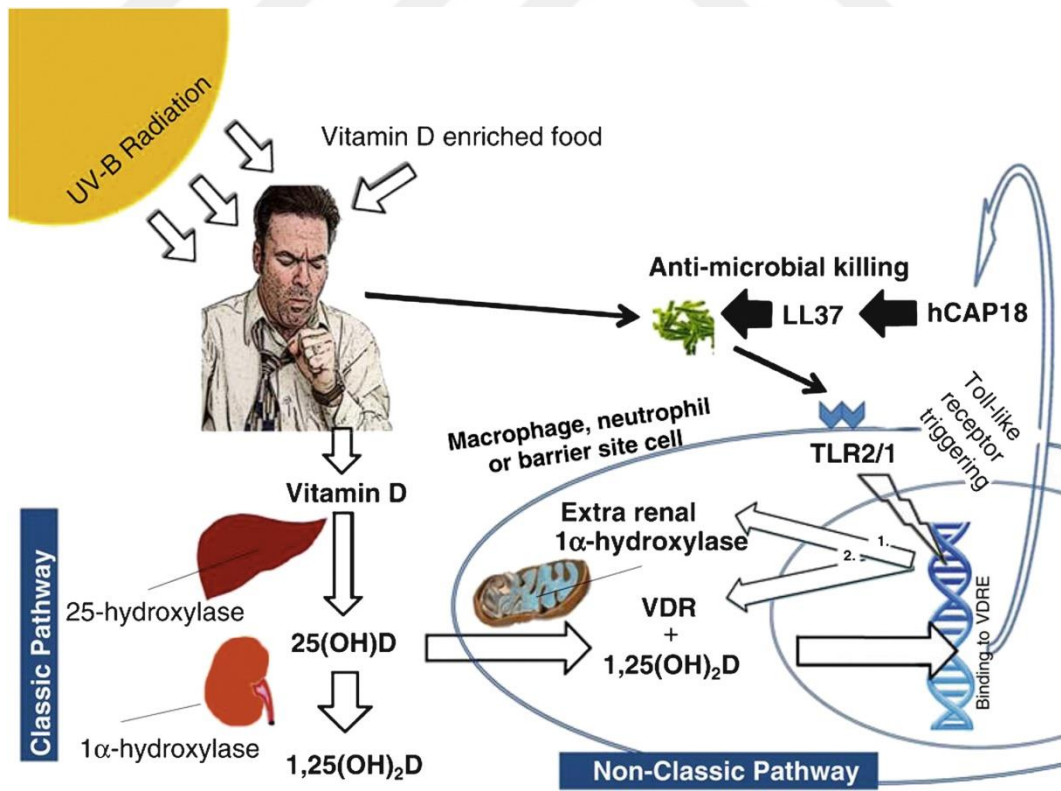
D vitamini, vücudun diyetle ve güneş ışınlarına maruziyetle elde ettiği steroid yapıdaki bir prohormondur. Esas olarak derideki 7-dehidroksikolesterolden ultraviyole radyasyonla sentezlenen yağda çözünen bir vitamindir (109, 110). Diyetle alınan formu olan vitamin D2 (ergokalsiferol) ve ciltte sentez ile oluşturulan vitamin D3 inaktif formlarıdır. Güneşten gelen ultraviyole ışınlar, deride bulunan 7-dehidrokolesterolu previtamin D3'e, daha sonra da D vitaminine dönüştürür. Diyetle alınan D vitamini ise balıklar, güçlendirilmiş tahıllar ve süt ürünleri tüketilerek elde edilir. Bu iki yoldan vücuda giren D vitamini, karaciğerde hidroksilasyon ile 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) ve ardından kalsiyum-fosfat dengesini koruma amaçlı böbreklerde 1- $\alpha$  hidroksilaz ile aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye çevrilir (111, 112).

25 (OH) D vücutta depolanmaz ve karaciğerden dolaşıma katılır. Kandaki miktarı stabildir ve yarılanma ömrü yaklaşık olarak 12-19 gündür. İnsan vücudunda D vitamini seviyesini en iyi gösteren formudur (113, 114). 25(OH)D'nin 20 ng/ml'nin (50 nmol/litre) altında olan değerleri D vitamini eksikliği ve 25(OH)D'nin 21-29 ng/ml (525–725 nmol/litre) altında olan değerleri de D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den (750 nmol/litre) yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) olarak kabul edilip önerilmektedir (115).

1,25-dihidroksivitamin D'ye hidroksilasyon, bağışıklık sisteminin hücrelerinde de olur (116). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25dihidroksivitamin D, D vitamini reseptörüne (VDR)

bağlanır. VDR, NK hücreleri, monositler, aktive doku makrofajları, dendritik hücreler, B hücreleri ve T hücreleri dahil birçok farklı hücrede üretilirler. Bu reseptörün aktivasyonu, antiproliferatif ve immünomodülatör etkilere sebep olur. Reseptör enfeksiyon sırasında yukarı doğru düzenlenir, dendritik hücre olgunlaşması, makrofaj farklılaşması ve azaltılmış sitokin salınımı dahil olmak üzere aşağı yönde etkilerle doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerini modüle eder (117).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde D vitamininin birçok rolü vardır. Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alır ve geniş antiviral, antibakteriyel, ve antifungal etkilere sahiptir (118). İnsanlarda katelisidin ve defensin olarak adlandırılan iki grup AMP vardır. Bunlar bakterilerin hücre zarlarında gözenek oluşturup bakterisidal bir etki oluştururlar. LL-37 olarak bilinen tek insan katelisidini hCAP-18'dir. İşte bu hCAP-18'in makrofajlar tarafından üretimini optimal yapılabilmesi, D vitaminine bağımlı bir mekanizma ile dolaşımdaki yeterli 25(OH)D konsantrasyonuna bağlıdır. Bu makrofajların plazma membranındaki TLR'ler, LPS gibi bakteriyel antijenleri tanıyıp fagositoz ve TNF-a üretimini arttıran sinyal yollarını uyarır (118-120), (Şekil 5).

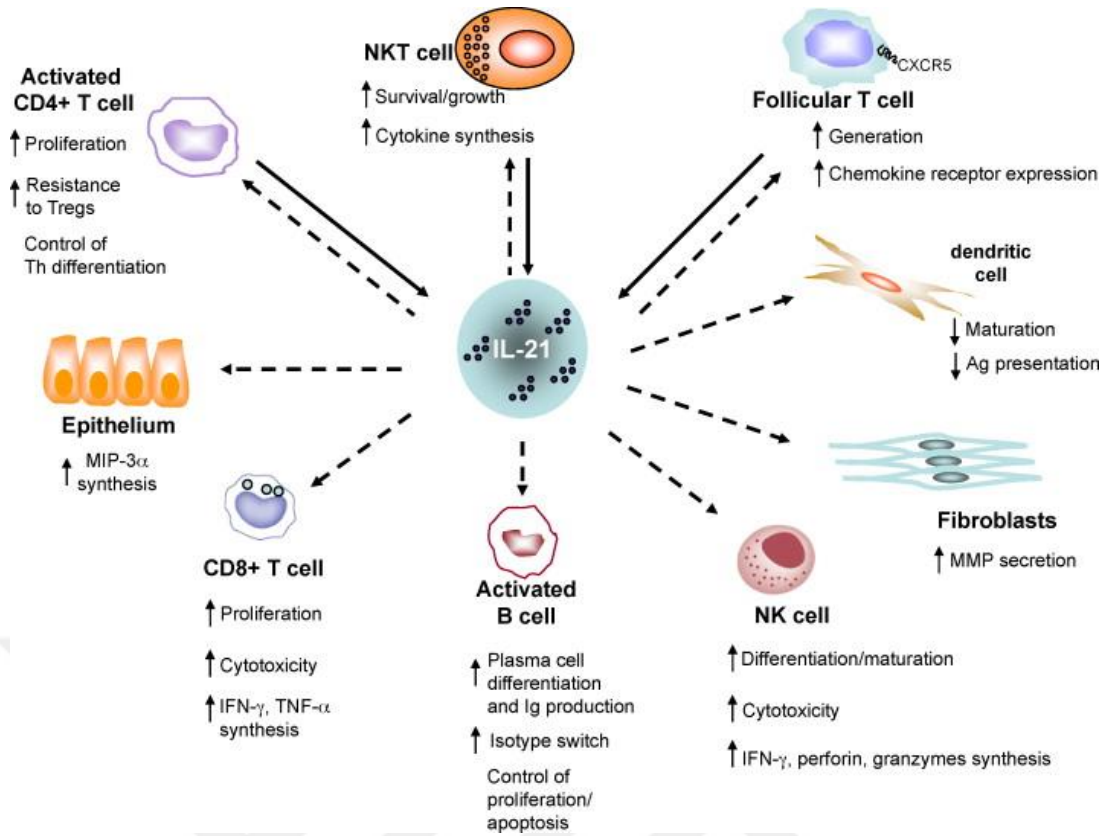


Şekil-5: D Vitamini Metabolizması ve Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi İle Etkileşimleri (121)

Bir dizi gözlemsel çalışma, düşük D vitamini seviyeleri ile sepsis riski arasında bir ilişki bulunmuştur (122). Sepsisli hastalarda yapılan çoğu çalışmaya göre D vitamini eksikliği prevalansı yüksek saptanmıştır (123-125). Sepsisle ilgili hayvansal deneyler yapılmış ve bu deneysel çalışmalar neticesinde D vitamini ve sepsis ilişkisi yorumlara açık şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Örneğin Horiuchi ve arkadaşlarının farelerle yaptığı deneyde, farelere 1,25-dihidroksivitamin D ile beraber tek doz intraperitoneal şekilde LPS enjekte edilmiş. İki günün sonunda hayatta kalma oranının kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında %0'dan %39'a yükseldiği görülmüştür. Bu durumda D vitamininin endotoksemiye inhibe edebildiği düşünülmüştür (126-128). Jeng ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yoğun bakımda yatan sepsisli hastalar incelenmiş ve bu hastalarda önemli derecede düşük D vitamini seviyeleri rapor edilmiştir. Bu rapor daha önceki çalışmaları bu konuda destekler niteliktedir. Aynı zamanda sepsisli kritik hastalarda, sepsisi olmayan kritik hastalara göre D vitamini bağlayıcı protein seviyeleri ve katelisidin düzeyleri anlamlı derecede düşük olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar katelisidin (IL-37) seviyelerinin düşüklüğü dolaşımdaki D vitamini düzeylerinin düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (129). Yoğun bakıma bronşiolit ve pnömoni nedeni ile kabul edilen çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ortalama 25(OH)D değerleri sağlıklı kontrol gurubu veya pnömonili ayaktan başvuran çocuklarla kıyaslandığında daha düşük olarak tespit edilmiştir. Toplum kökenli pnömonili hasta gurubunda yapılan bir başka çalışmada, hastaların %15'inde şiddetli 25(OH)D eksikliği bulunmuş ve bir aylık mortalite oranları D vitamini düzeyi normal olanlara kıyasla daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur (130, 131).

#### **2.1.4.4. İnterlökin 21 (IL-21)**

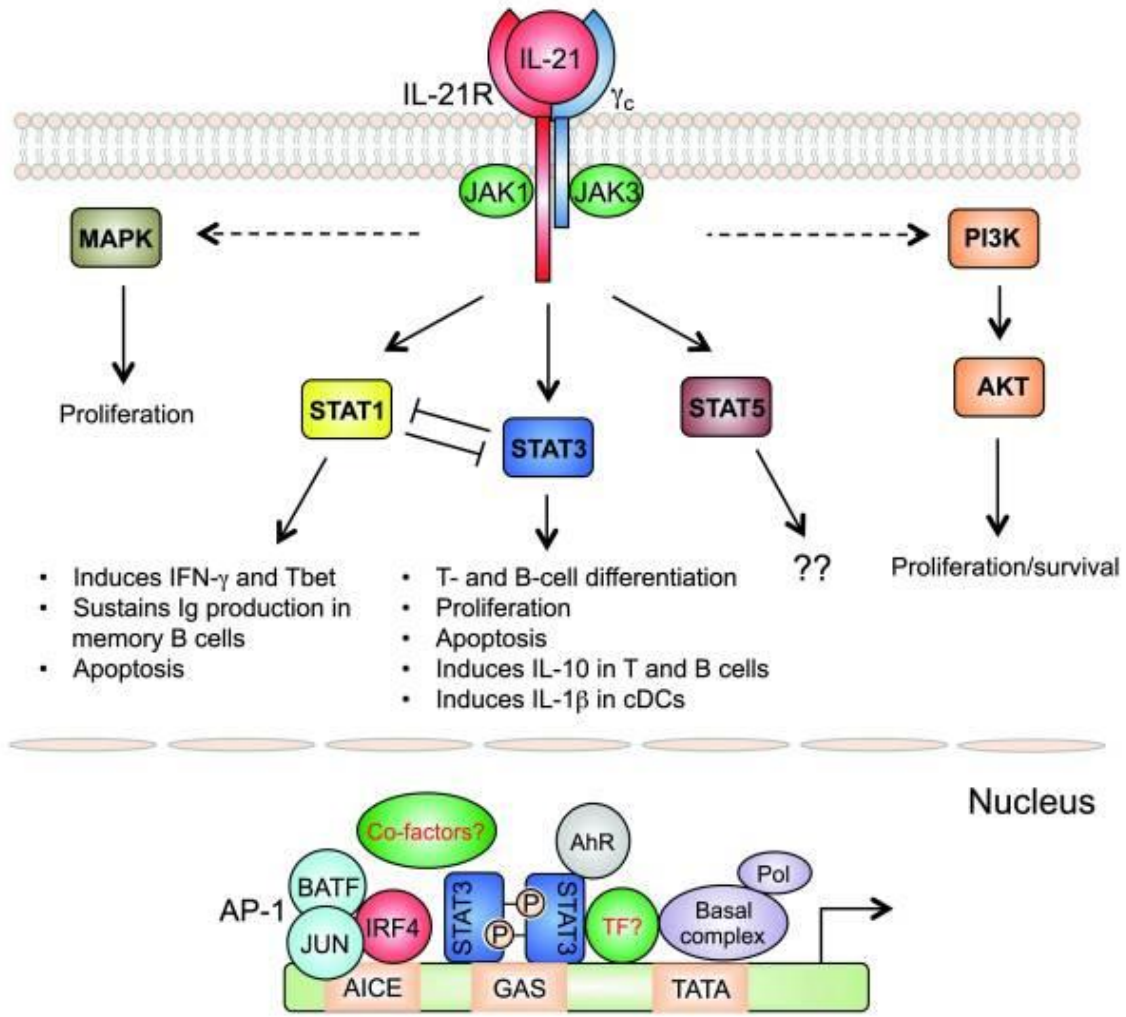
İnterlökin-21 (IL-21), ana merkezinde aktive edilmiş CD4+ hücreleri, NK hücreleri ve T yardımcı (Th) hücreleri tarafından yapılan dört sarmal demetten oluşan pleiotropik tip I sitokin ailesinin bir üyesidir (132-134). IL-21 esasen aktifleştirilmiş CD4 + T hücreleri tarafından üretilir. IL-21 ayrıca Th17 hücreleri tarafından da üretilir (135, 136).



**Şekil-6:** IL 21 'in İmmün Olan ve Olmayan Hücreler Üzerindeki Etkileri

IL-21, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 ve IL-15 reseptörlerinin de kullandığı ortak bir  $\gamma$  ( $\gamma$ c) zinciri alt birimi (CD134) tarafından oluşturulan bir hücre yüzeyi heterodimerik reseptörüne bağlanır. Bu reseptör IL-21R olarak isimlendirilir(136, 137). T ve NK hücrelerinin vücutta üretilmediği ve var olan B hücrelerinin de işlevsel olmadığı bir hastalık olan X'e bağlı şiddetli kombine immün yetmezlik (XSCID) hastalarında bu  $\gamma$ c zincirinde mutasyon bulunmaktadır(138). IL-21R, T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri ve dendritik hücreler dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerde ve ayrıca immün olmayan fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotelial hücreler gibi hücrelerde de üretilir (135, 137), (Şekil 6). IL-21, Janus tirozin kinaz ailesinden olan Jak1 ve Jak3'ü stimüle eder. IL-2, IL-7, IL-9 ve IL-15 asıl olarak STAT5a ve STAT5b'yi (Signal Transducer and Activator of Transcription Protein), IL-4 asıl olarak STAT6'yı aktive ederken, IL-21 Stat1, Stat3 ve Stat5'i aktive eder. Bazı farklı hücrelerde IL-21, PI 3-Kinaz (PI3K) VE MAP kinaz (MAPK) yolaklarını da stimüle edebilir(139-141).IL-21 hem CD4+ T hücrelerinin hem de B hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve aktive edilmesini sağlar. Bir yandan da NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin aktivitelerini düzenleyip T hücrelerinin farklılaşmasını kısıtlar. IL-21 ayrıca dendritik hücrelerin olgun hale gelmesini ve işlevini negatif anlamda planlayabilir (135, 136), (Şekil 7).

Ayrıca, IL-21'in bazı çalışmalarda antitümör etkilerinin olabileceği ve otoimmün hastalıklarda patolojik sürece katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Bu etkilerini CD8+ sistoksik hücrelerin etkilerini arttırarak lenfoma hücrelerin apoptozunu aktive ederek ve tümörle ilişkili makrofaj hücrelerinin M2 fazından M1 fazına geçişini arttırarak yaptığı düşünülmektedir (142, 143).



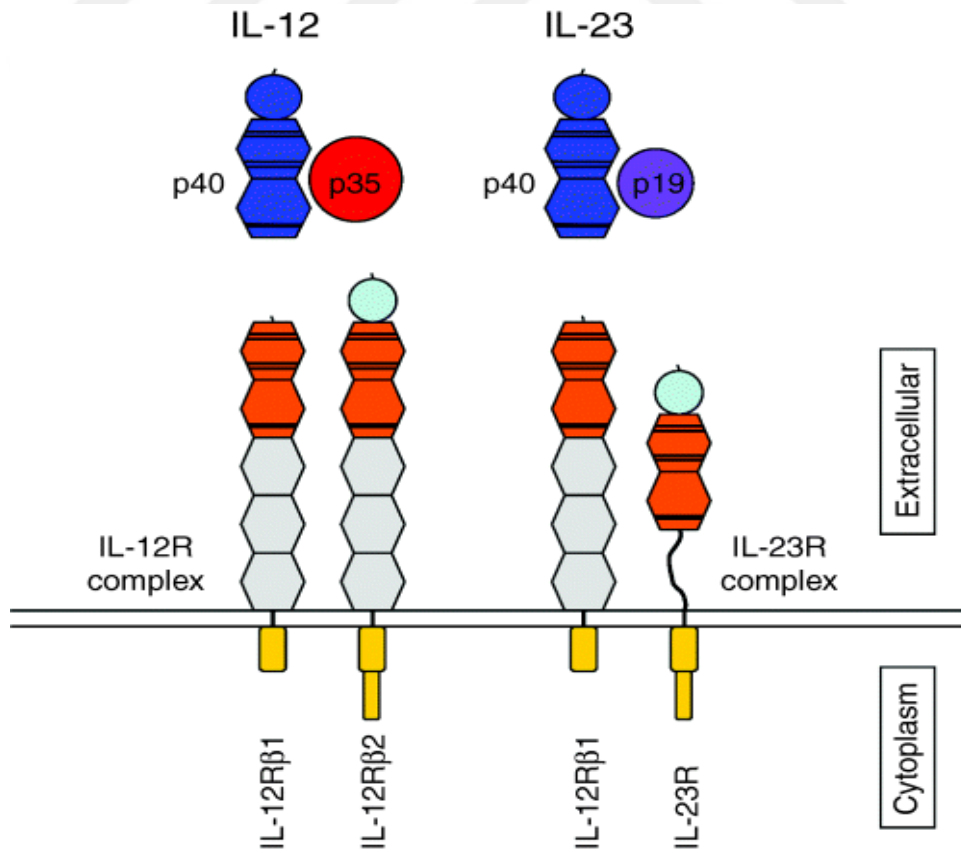
Şekil-7: IL21'in Etkileşimde Olduğu Sinyal Yolları

#### 2.1.4.5. İnterlökin 23 (IL-23)

IL-23 ilk defa Robert Kastelein ve arkadaşları tarafından biyokimyasal ve immünolojik yaklaşımlarının bir kombinasyonu şeklinde kullanılmıştır (144). IL-23, IL21b (IL-12p40) ve IL23A (IL-23p19) alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir sitokin türüdür (144).1. IL-23, p19 ve p40 alt birimlerinden oluşur ve IL-12 ile ortak bir p40 alt birimini paylaşır (144). Bu bakımdan IL-23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesi olarak görülmektedir. IL-12 sitokin ailesi, IL-12, IL-23, IL-27 ve

IL-35'ten oluşur. IL-23, IL-12 reseptör  $\beta$  zinciri (IL-12R  $\beta$ 1) ve IL-23 reseptöründen (IL-23R) oluşan IL-23 reseptör kompleksini kullanarak işlev görür (145). IL-12, p35 alt birimine bağlı p40'tan oluşurken IL-23, benzersiz bir p19 alt birimine bağlı aynı p40 alt biriminden meydana gelir (146), (Şekil 8). Çözünür IL-23R olarak bilinen ve sadece hücre dışında var olan bir formu da bulunmaktadır. Bu form, IL-23'ü bağlamak için membran formu ile yarışır. Bu nedenle Th17'nin bağışıklık fonksiyonunu düzenlenmesi, immün yanıtın aktivasyonu ve inflamasyonun düzenlenmesi üzerine farklı etkiler oluşturduğu gözlenmiştir (147).

IL-23 aslında inflamatuvar bir sitokindir ve Th17 oluşumu ve işlevleri açısından kilit rol oynayan bir sitokin olduğu anlaşılmıştır. IL-23, Th17'nin hücre dışı mantar ve baktari gibi mikroorganizmalara karşı korunmada görev alır. Hücre bariyer bağışıklığına katılan IL-17, IL-21, , IL-22 ve GM-CSF gibi sitokinlerin düzgün bir şekilde çalışmasını ve böylece etkilerini göstermelerini de sağlar NK hücreleri de IL-23 reseptörünü eksprese eder (148). Artmış IFN- $\gamma$  sekresyonu ve artmış antikora bağımlı hücrel sitotoksosite ile yanıt verirler. IL-23 ayrıca CD4 bellek T hücrelerinin (naif hücrelerin değil) çoğalmasını artırır (149). Bahsedilen bu birçok proinflamatuvar etkinin yanında IL-23'ün anjiyogenezi desteklediği de bilinmektedir (150).



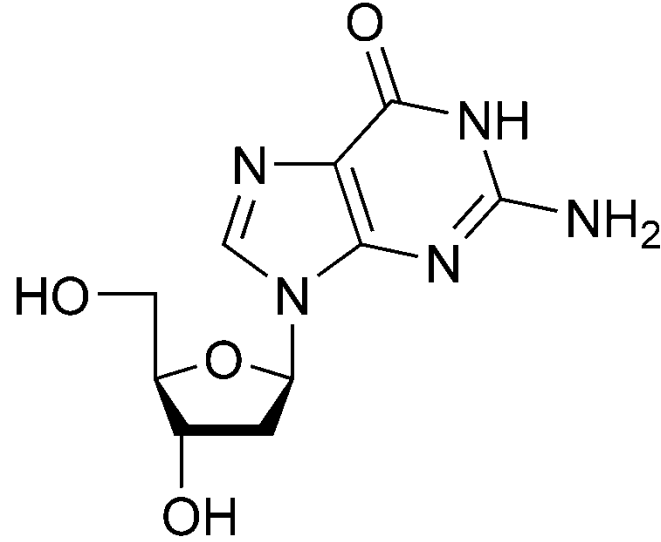
**Şekil-8:** Heterodimerik Sitokinler IL-12, IL-23 ve Reseptörleri (146)

IL-23 esas olarak aktive edilmiş dentritik hücreler, monositler ve makrofajlar tarafından üretilir. Doğuştan gelen lenfoid hücreler ve ayrıca gama delta T hücreleri de IL-23 üretilen bir diğer serilerdir(151). IL-23 miktarı artışı veya işlevindeki dengesizlik otoimmün ve kanserli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. IL-23'ün düşük konsantrasyonlarda olması akciğer tümörü büyümesine sebep olurken, yüksek konsantrasyonları ise akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını inhibe edip küçülmesine ve gerilemesine katkıda bulunur (152). Bu sebeple terapötik tedavi araştırmaları için de hedef konumundadır (153).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında IL-23 p19 eksikliği olan farelerin otoimmün ensefalomyelite dirençli olduğu, IL-12 p35 eksikliği olan farelerin de iltihaplanmaya karşı daha savunmasız olduğu gösterilmiştir (150). Bununla beraber IL-23 p19'u aşırı üreten farelerde buna bağlı olarak yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri sonrası spontan şiddetli çoklu organ hasarı olduğu gözlemlenmiştir (154). Bütün bu veriler göz önüne alındığında IL-23'ün otoimmün hastalıkların oluşumunda ve devam etmesinde çok önemli bir paya sahip olduğu görülmektedir.

#### **2.1.4.6. 8-Hydroxy -Deoxyguanosine (8-OHG)**

Oksidatif stres, vücuttaki reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimi ve birikimi arasında oluşan dengenin bozulması sonucu oluşur ve çok fazla ROS üretiminin olması hücre fizyolojisini olumsuz etkiler (155). ROS miktarı çok fazla olduğunda lipidler, proteinler ve DNA'da oksidatif hasar oluşur. Normalde vücutta oluşan DNA hasarı çoğunlukla temel olarak baz eksizyon onarım yolu ile onarılmaya çalışılır. Bu onarım durumlarında oluşan oksitlenmiş metabolitler idrar yolu ile dışarı atılır (156). Bunlardan biri olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHG), üzerinde en çok çalışılan oksitlenmiş metabolittir ve DNA'nın oksidatif hasarı için bir biyobelirteç olarak kullanılır (157, 158). Oksijen radikalleri tarafından 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHG, 7,8-dihidro-8-okso-2'-deoksiguanozin) oluşumu tarihte ilk defa 1984'te Kasai ve Nishimura tarafından Fenton tipi reaktifler ve in vitro X-ışınlanması ile oksidatif DNA hasar ürününün ana formu olarak kayıtlara geçmiştir (159, 160), (Şekil 9).



**Şekil-9:** 8-OHdG'nin Yapısı (161)

Hidroksil radikalinin, Guanin gibi DNA zincirinin nükleobazları ile etkileşimi, 8-OH oluşumuna sebep olur(162). 8-OHG, hem DNA'daki oksitlenmiş guanin bazından hem de hücrel havuzlardaki oksitlenmiş nükleotidlerden nükleotit eksizyon onarımı, nükleotit kesme ve transkripsiyon olayları sırasında oluşur(163). Eksize edilen 8-OHG suda çözünürdür ve metabolize olmadan idrarla kolayca atılır. Bu yüzden idrar 8-OHG düzeyi oksidatif DNA modifikasyon hızını doğrulayan bir biyobelirteçtir (156, 164, 165).

Kronik hepatitli hastaların karaciğerinden alınan örneklerde, oksijen radikallerinin insan hepatokarsinogenezinde rol aldığını düşündüren yüksek 8-OHG seviyeleri belirlenmiştir (166). Sigara içenlerin akciğerlerindeki merkezi bir bölgeden elde edilen DNA'da artan 8-OHG seviyeleri tespit edilmiştir (167).En önemlisi sigara içiciliği ve sigara dumanı maruziyeti olmakla beraber, dizel yakıtı dumanı, poliaromatik hidrokarbon ve benzen gibi mesleki kaynaklı hava kirliliğine yüksek maruziyet, ağır ve yoğun egzersiz (maraton koşmak), yüksek rakımda yaşamak, kemoterapi veya radyaterapi tedavileri sonucu insanlarda ve ratlarda yüksek değerlerde 8-OHG seviyeleri tespit edilmiştir (8).

İdrarda 8-OHG ölçümünde en güvenilir yöntemlerden biri olan HPLC-ECD, yüksek teknik güç gerektirir, analiz süresi uzundur ve aynı zamanda pahalı bir yöntemdir. Bu yüzden klinik laboratuarlarda rutin kullanılması zor ve kompleks bir iş yüküdür (168, 169). Budan dolayı alternatif yöntemler bulunmuştur. Bunlardan biri ELISA yöntemidir ve HPLC-ECD yöntemine göre daha kısa bir sürede yapılabilen hassas bir yöntemdir (170). ELISA ile yapılan ölçümler, HPLC-ECD ile elde edilen sonuçlara göre daha yüksek çıkmakla birlikte iki yöntemle elde edilen sonuçlar

karşılaştırıldığında aralarında iyi bir korelasyon olduğu görülmektedir (169).

#### **2.1.4.7. Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein**

LPS bağlayıcı protein (LBP) , LPS yapısında olan bir endotoksine karşı immün yanıt olarak üretilen bir akut faz proteini olup karaciğerden sentezlenir. LBP ve endotoksinin oluşturduğu kompleks TLR2 VE TLR4'ü uyarıp, enflamatuvar cevabın yanıtın başlamasına sebep olur. Normalde serum seviyesi 5-15 µg/ml'dir olarak kabul edilir. Düşük değerlerinde LPS'nin artar, yüksek değerlerinde LPS etkisi azalır. Yapılan geriye dönük bir çalışmada toplum kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar değerlendirilip SIRS'in ayırt edilmesinde LBP'nin yeri araştırılmıştır. Bu çalışmada LBP, PCT'den SIRS'in ayırımında üstün bulunmuş ancak sepsis ve ağır sepsis vakalarının ayırt edilmesinde PCT, IL-6, CRP VE LBP'den daha üstün olduğu bildirilmiştir (171, 172).

#### **2.1.4.8. Pentraksin-3**

Pentraksin-3 (PTX-3), inflamatuvar yanıt esnasında makrofaj, dendritik hücreler, lökosit ve endotelial hücrelerden salınan ve kendisi de bir akut faz proteini olan CRP ile yapısal olarak benzerlik gösteren akut faz proteinlerinden bir tanesidir. Toplum kökenli pnömoni olgularında, hastalığın şiddeti ve hastanede kalış süresiyle plazma pentraksin-3 düzeyi arasında pozitif bağlantı saptanmıştır. Ventilatörle ilişkili pnömonilerde ise, erken dönemde plazma pentraksin-3 düzeyinin CRP'den daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir. Sepsis şiddetinin bir belirteci ve mortalite ile ilişkisi öngörülerek PTX-3'ün sistematik olarak gözden geçirildiği bir metaanalizde incelenen on bir çalışmada ölen septik hastalar ile ölmeyenler arasındaki PTX-3 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan sekizinde ölen septik hastalarda önemli ölçüde daha yüksek PTX-3 seviyeleri bulunduğunu, üç çalışmada da anlamlı bir fark olmadığını rapor etmektedirler. Toplum kökenli pnömonilerde PTX-3 düzeyi hastanede kalış süresi ve hastalığın şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (173-175).

#### **2.1.4.9. İnterlökin-1 B, İnterlökin -6 Ve İnterlökin 8**

IL-1β ve IL-6 proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-1β düzeylerinin, sepsiste majör bir belirteç olarak kullanılmayacağını gösteren çalışmalar yapılmıştır. IL-6, enflamasyonun şiddeti hakkında bilgi verebilir ama bakteriyel enfeksiyon için özgün değildir. Viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travma, cerrahi girişim ve malignite durumlarında da artan bir grafik sergiler. Plazmadaki seviyesi birkaç saat içinde hemen yükselir ve kısa sürede de düşer. Yakın zamanda

yapılan bir çalışmada IL-6'nın sepsisin ağır sepsis ve septik şoka ilerlemesini gösterebilecek bir biyobelirteç olmadığını savunmuştur. Başka bir çalışmada ise bakteriyel menenjitin erken tanısı için BOS'ta ölçülen sitokinler, BOS laktat düzeyine değerlerine karşı erken tanı belirlemede üstün olarak bulunmamıştır. IL-8 de IL-6 gibi inflamatuvar cevabın şiddetini gösteren ve bakteriyel enfeksiyonlar için spesifik olmayan bir proinflamatuvar bir kemokindir. Viral enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, transplant reddi ve cerrahi girişim gibi durumlarda da yükselebilir. Birkaç çalışmada ilk 2 gün içinde IL-8 düzeylerinin yüksek olması ve yüksek kalmaya devam etmesi ile hastalığın seyrinin kötü olması ve mortalite hızının yüksek olması arasında anlamlı bir ilişki bahsedilmektedir. Sonuç olarak şunu diyebiliriz ki, IL-6 ve IL-8 inflamasyonun şiddetini belirlemede bizlere yardımcı olabilirler. Fakat ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda yükselse bile tanıda PCT'den üstün olmadıklarından rutin kullanıma girmemişlerdir (176-179).

#### **2.1.4.10. Yüksek Hareketli Grup-1 Protein (HMGB-1)**

Yüksek hareketli grup-1 protein (HMGB-1), sistemik bir enfeksiyon varlığında inflamatuvar ve nekroze hücrelerden vücuda salgılanan, non-histon nükleoprotein yapısında bir moleküldür. TLR'ler ve sitokinlerle etkileşime girip doğal ve kazanılmış immün yanıt arasında bağlantı sağlayan bir proteindir. Özellikle aktive makrofajlardan salgılandığı bilinmektedir. LPS ile ilişkili endotoksik şokta ve ağır sepsiste HMGB-1 düzeyleri, TNF- $\alpha$  ve IL-1'e göre daha geç yükselir. Geriye dönük bir çalışmada, YBÜ'de yatan septik şoklu hastalarda 48-72. saatlerinde bakılan HMGB-1 düzeyinin 4 ng/ml' olmasının mortaliteyi 5,5 kat arttığı rapor edilmiştir (180, 181).

#### **2.1.4.11. Neopterin**

Neopterin, interferon (IFN)- $\gamma$  tarafından aktive olması sonucu monosit ve makrofajlar tarafından sentezi yapılan pteridin türevi bir pürin nükleotidi olarak bilinmektedir. Normal plazma konsantrasyonu 10 nmol/L'dir. Enflamasyonun (özellikle Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların) klinik belirteci olarak ifade edilmektedir. Sepsiste, mortalite ve prognoz tahmininde PKT kadar değerlidir. SIRS'ta saptanan değerleri septik şoka göre oldukça düşüktür. Bu oran nedeni ile neopterin SIRS ve sepsis ayırımında bir biyobelirteç olarak kullanılması öngörülmektedir (182-184).

#### **2.1.4.12. Endotelin-1**

Endotelin-1 (ET-1) endotel hücreleri tarafından üretilir. En güçlü vazokonstriktör olarak bilinmektedir. Endotoksemilerde özellikle kalp ve akciğerlerden salınmaktadır. Plazma seviyesi ile mortalite hızı arasında pozitif bir bağlantı bulunmuştur. Endotelin-1'in Öncül proteini olan pro-ET-1'in tekrarlanan ölçümlerinin özellikle toplum kökenli infeksiyonlarda olmak üzere, CRP seviyesi ve lökosit değerlerine göre daha yüksek negatif prediktif değeri olduğu saptanmıştır (185, 186).

#### **2.1.4.13. Laktat**

Septik şok esnasında kanlanmanın bozulduğunun ve yetersiz olduğunun aynı zamanda anaerop metabolizmanın oluştuğunun en iyi göstergesi laktik asidozdur. Daha çok organ disfonksiyonun bir belirteci olarak sık kullanılır. Sepsis ve ağır sepsis gibi durumlarda değerinin 4mmol/L ve daha büyük olduğu değerler yetersiz doku oksijenasyonunu göstermede tanısal değerdedir. Yapılmış bir çalışmada bakteriyel ve viral menenjit ayırımında beyin omurilik sıvısında laktat ve PCT seviyeleri ölçülmüş ve bu ölçümlerin prognoz ve mortalite durumlarının tahmini açısından yardımcı biyobelirteçler olabileceği saptanmıştır (187, 188).

#### **2.1.4.14. CD64**

Bir hücre yüzey reseptörü olan CD64, glikoprotein yapısındadır ve nötrofillerden salgınır. Bakteriyel enfeksiyonlarda aktive lökositlerden CD11b ve CD69 gibi üretimi artar. Yenidoğan bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak üretiminde belirgin artış olur. Erken ve geç yenidoğan sepsisi için yüksek duyarlılığı olduğu rapor edilmiştir. Duyarlılık ve özgüllüğünün değişkendir. Akım sitometri ile ölçümü yapılabilmektedir ve bu da klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalara göre bakteriyel enfeksiyonlarda CD64, erken fazda tanıda değerli bir biyobelirteç olarak rapor edilmektedir(189, 190)

#### **2.1.4.15. Natriüretik Peptitler**

Kardiyak myositlerden salgılan Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptidi (BNP) bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste üretimi artan natriüretikpeptidlerdir. Bu artış sonucu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi inhibe olur ve natriürez, diürez, vazodilatasyon oluşmasıyla da birlikte organ disfonksiyonu gelişimini hızlandırır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda sepsisin erken tanısında mid-proANP verileri ile ilgili yüz güldürücü

sonuçlar alınmaktadır. Mid-proANP'nin yarılanma mr ANP'den daha uzundur. Natriüretik peptidlerin kardiyopulmoner durumun Şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde önemleri giderek artmakta olsa da net yararını göstermek için ileri çalışmalar yapmak gerekmektedir (191, 192).

### 2.1.5. Sepsis Yönetimi ve Tedavisi

2016 yılında yayınlanan Sepsis ve Septik Şok Yönetimi için Uluslararası Kılavuz'da da belirtildiği gibi sepsis ve septik Şok tıbbi acil durumlardan bir tanesidir. Tedavi ve resüsitasyonun bir an önce başlanması gerekir. Bunun için ilk olarak acil bir değerlendirme gerekir. Bu değerlendirme sonucu gelişen Şokun ilk birkaç saatinde hastanın temel yaşam fonksiyonları kontrolü sağlanmalıdır.

Acil değerlendirilen sepsis ve septik Şokun ilk saatinde amaçlarımız;

İlk beş dakika içinde havayolu aklığının sağlanması, ventilasyonun ve oksijenasyonun sağlanması ve devam ettirilmesi

Yaşa göre normal kan basıncı ve perfüzyon sağlanması, dolaşımın düzenlenmesi ve devam ettirilmesi amacıyla uygun ilk sıvı yüklemesine 30 dakika içinde başlamak, Periferal veya santral damar yolundan uygun inotrop desteği başlamak

Geniş spektrumlu antibiyotikler başlamak (Tablo 5'de sepsis ve septik Şok n tanısında çocuklarda önerilen ampirik antibiyoterapi listelenmiştir.)

Gecikmeden antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürleri alınması

Yaşa göre kalp hızının normal sınırlarda olmasını sağlamak

Acil değerlendirme ve sonrası tedavi hedeflerimiz;

Kapiller geri dolum zamanının 2 saniyeden kk veya eşit olması

Normal nabızların alınabilmesi, santral ve periferal nabızlar arasında fark saptanmaması

Extremite sıcaklıklarının sağlanması

>1 mL/kg/saat 'ten fazla idrar çıkışının olması

Bilincin normale veya önceki düzeyine dönmesinin sağlanması

Hastanın yaşına göre kan basıncı değerlerinin normal aralıkta olması

Normal kalsiyum ve glikoz değerlerinin olması

En önemlisi bu tedavilerin etkinliği belli aralıklarla kontrol edilmeli, sepsis ve septik şok durumu olabildiği en kısa sürede tedavi hedeflerine ulaşılmalıdır (61, 193, 194).

**Tablo-5:** Sepsis ön tanısı olan hastalarda ampirik tedavi için önerilen antibiyotikler (195)

Yaş veya Klinik Durum	Antibiyotik Tedavisi
Yenidoğan (Toplum Kaynaklı)	Ampisilin+gentamisin veya sefotaksim
Yenidoğan (Nozokomiyal)	Vankomisin+gentamisin veya seftazidim
Çocuk (Toplum Kaynaklı)	Seftriakson veya sefotaksim+vankomisin
Çocuk (Nozokomiyal)	Vankomisin+aminoglikozid veya antipsödomonal penisilin veya seftazidim veya karbapenem
Deri veya yumuşak doku tutulumu (Toplum Kaynaklı)	Semisentetik penisilin ve/veya klindamisin ya da vankomisin
Herpes simpleks virüs	Asiklovir

Sıvıya dirençli şokta inotrop tedavisi mümkün ise en geç bir saat içinde başlanmalıdır. Bu bağlamda hastanın klinik durumu tanımlanıp sıcak ve soğuk şok olmasına göre inotrop seçeneğinin nasıl olacağı Tablo-6'da aşağıda belirtilmiştir (194).

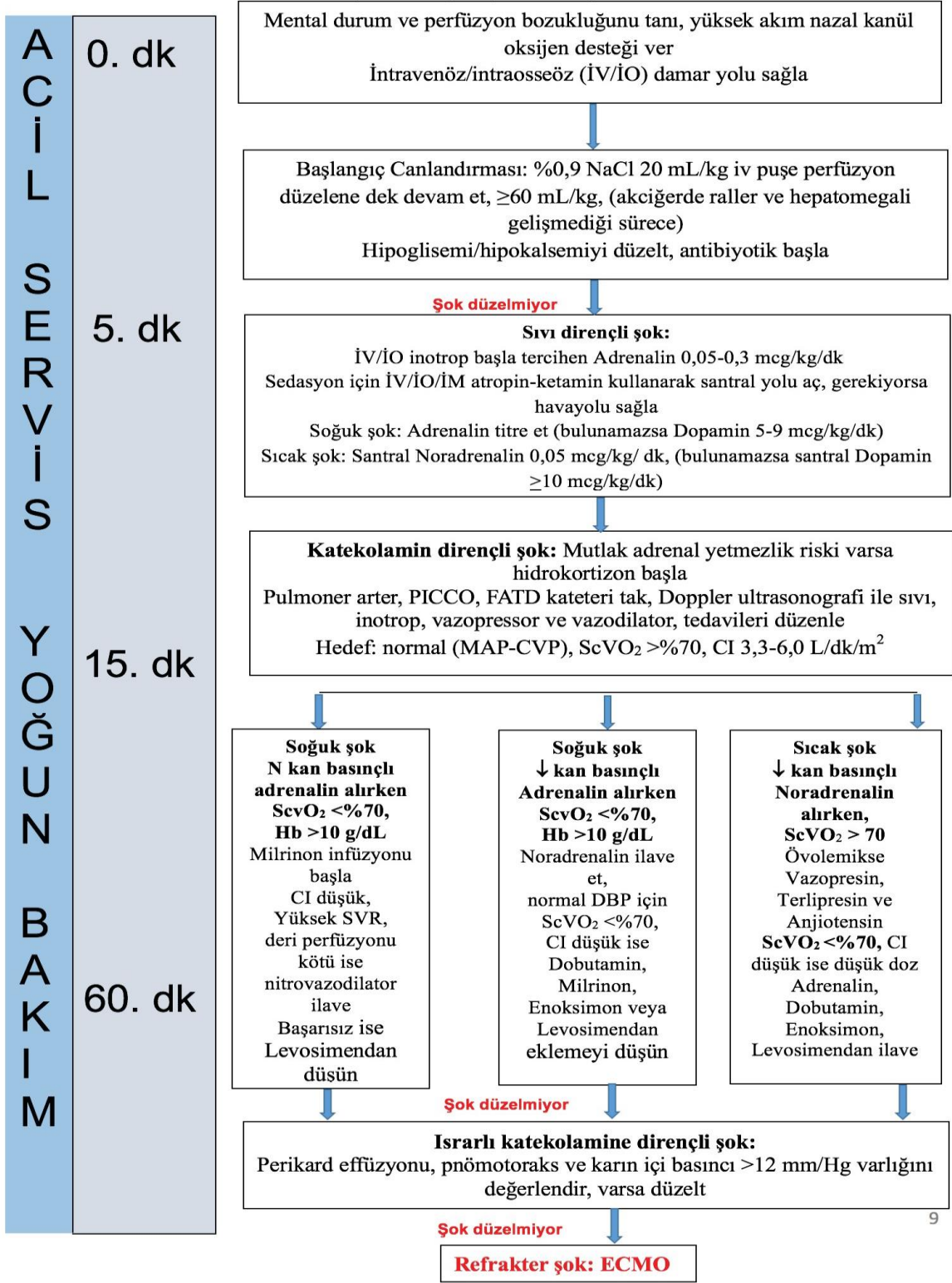
**Tablo-6:** Septik Şokta Başlangıç İnotropik İlaç Tedavileri

	İlaç	Doz	İlk tercih ilaç bulunamazsa
<b>Soğuk şok</b> (uzun kapiller geri dolum zamanı, soğuk ekstremiteler, zayıf nabız)	Adrenalin	0,05-0,3 mcg/kg/dk	Dopamin 5-9 mcg/kg/dk
<b>Sıcak şok</b> (hızlı kapiller geri dolum zamanı, sıcak ekstremiteler, düşük diastolik basınç, sıçrayıcı nabız)	Noradrenalin	0,05 mcg/kg/dk	Dopamin >10 mcg/kg/dk

Uygun sıvı replasmanı ve inotropik desteğine rağmen hastalarda şok bulguları devam edebilir. Böyle bir durumda katekolamin dirençli şok düşünülmelidir. Septik hastalarda adrenal

yetmezlik sık görülen bir durumdur. Hastalarda düzeyi bakıldıktan sonra hidrokortizon desteği sağlanabilir. Yine sıcak ve soğuk şok tedavileri esnasında noradrenalin ve adrenalin tedavileri ile sıvı replasmanına rağmen düzelme olmayan hastalara vazokonstriktör ilaç destekleri verilebilir. Yapılan bütün tedaviler sonrası şok tablosunun devam etmesi durumunda adrenal yetmezlik, kan kaybı, pnömotoraks, perikardiyal efüzyon, , hipotiroidizm, kontrol altına alınamamış enfeksiyon gibi faktörlerin tekrar değerlendirilmesi gerekir. miyokardit, ARDS gibi geri çevrilebilecek gibi durumlarda Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu (ECMO) başka bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Bu tedavi seçeneğinin son bildirilen raporlara göre sağ kalımı %50 civarlarından %75'lere kadar arttırdığı bildirilmekte ve önemi gittikçe artmaktadır (196, 197). Acil servis ve yoğun bakımda septik şok tedavi protokolü Şekil-10'da algoritmik bir şema şeklinde gösterilmiştir.





Şekil-10: Septik Şok Tedavi Protokolü (197)

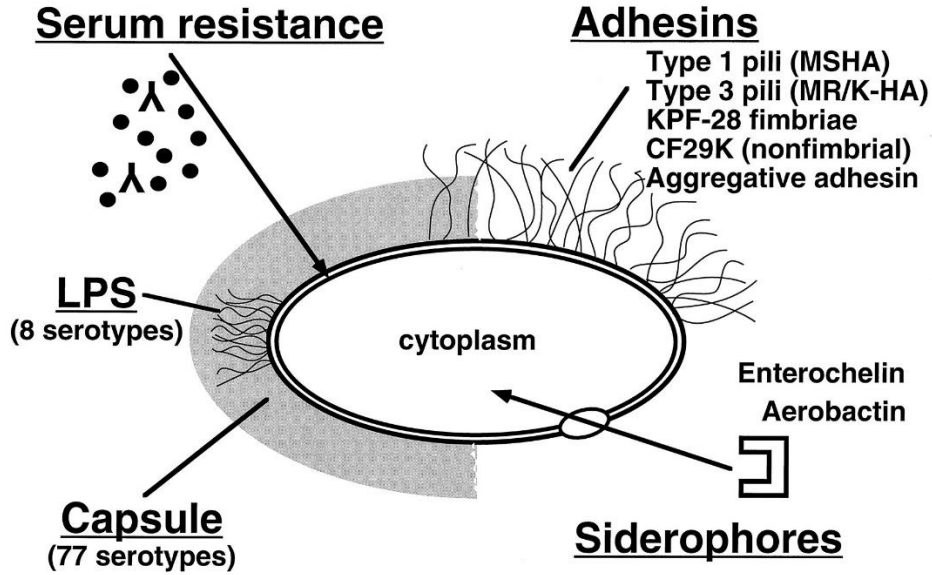
## 2.2. Klebsiella Pneumoniae

Klebsiella ailesi gram negatif, çubuklu, hareketsiz, sporsuz ve Enterobacteriaceae ailesine

ait bakteriyel patojen grubudur (198-200). Klebsiella ailesinin birçok üyesi insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olur ve bunların sayıları bir düzineden fazladır (201). K. pneumoniae pnömoni, bakteriyemi, karaciğer apseleri, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit ve endoftalmi gibi hastalıklara sebep olmakla birlikte daha çok hastane enfeksiyonlarının fırsatçı etkenidir. Bunun yanında K. pneumoniae sağlıklı insanlarda da karaciğer apsesi, menenjit ve endoftalmi gibi toplum kökenli enfeksiyonlara sebep olabilecek özellikler de gösterir (202).

Nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri arasında gram negatiflerin sebep olduğu bakteriyemiler düşünüldüğünde Klebsiella, Escherichia coli'den sonra ikinci sırada yer almaktadır(203).K. pneumoniae hastane enfeksiyonları arasında bütün etkenler düşünüldüğünde ise Centers for Disease Control (CDC) çalışma ve anketlerine göre göre 3. ve European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) çalışma ve anketlerine göre 5. Sırada yer almaktadır. Yine CDC ve ECDC'ye göre dolaşım yolu enfeksiyonlarının %8 ile 9,8'inin, pnömonilerin %11,4 ile 11,8'inin, cerrahi yara enfeksiyonlarının %6 ile 13,6'sının, üriner sistem enfeksiyonlarının %12 ile 23,1'inin sebebi K. pneumoniae olarak saptanmıştır (204).

K.pneumoniae'nin lipopolisakkarit (LPS), kapsüler polisakkarit (CPS), fimbria, demir bağlayıcı sideroforlar ve dış zar proteinleri (OMP'ler) şeklinde virülans faktörleri vardır (202). Kapsül en önemli virülans faktörüdür ve bakteriyi koruyucu bir çok özelliği bulunur. Bakteriyi nötrofil ve makrofajların fagositozuna karşı korur, dentritik hücrelerin olgunlaşmasını engeller. Enfeksiyon bölgesine lökosit göçünü yavaşlatıp antimikrobiyal Aynı zamanda enfeksiyon bölgesine olan lökosit göçünü geciktirir ve antimikrobiyal peptitlerin bakteriyel temasına engel olur (205). Fimbrialar bakterinin konak hücre epiteline tutunmasına yardımcı olan bir diğer virülans faktördür (206). O-antijeni, çekirdek oligosakkariti ve lipit A olmak üzere üç bileşenden oluşan LPS ise endotoksik aktiviteden sorumludur. Bakteri hücre duvarında parçalanması sonucu oluşuyor ve TLR-4 aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarıyor (207). Sideroforlar ise demir bağlayan proteinlere bağlanır ve çok düşük demir konsantrasyonlarına bile affinitesi yüksek olup bunu üremek için kullanır. Enterochelin bilinen en güçlü siderofordur (208), (Şekil 10).



**Şekil-10:** Klebsiella Pneumoniae Virülans Faktörleri (199)

Toplumda gaita örneklerinden yapılan tespite göre kişilerin %5 ile %38'i hastalık görülmeden *K. Pneumoniae* taşıyıcısıdır. Bu taşıyıcılık oranları nazofarenkste ise %1 ile %6 arasındadır (199). Bu oranlar hastaneden kalış süresi ile korele şekilde artmaktadır. Hastane personelleri normal toplum göre daha fazla taşıyıcı oranlarına sahiptir. Hastanede yatmakta olan hastalarda tespit edilen taşıyıcılık oranları gaitada %77, farenkste %19 ve hastaların ellerinde %42 olarak bildirilmektedir ayrıca hastanelerde antimikrobiyal tedavinin fazlaca kullanılıyor olması. Kontamine tıbbi ekipman ve kan ürünlerinin kullanımı da yine hastanelerde görülme sıklığını arttıran diğer nedenlerdir. Bütün bunlara karşı hastanelerdeki asıl bulaş kaynakları hastaların gastrointestinal sistemleri ve hastane personellerinin elleri olarak gözlemlenmiştir (199). Bu organizmanın hızla yayılma yeteneği vardır ve yenidoğan ünitelerinde hastane salgılarına yol açabilir. 1983 ve 1991 yılları arasında literatürde bildirilen 145 hastane salgını olmuştur ve bunlardan 13'üne *Klebsiella*'nın neden olduğu tespit edilmiştir (209).

Son yıllarda geniş spektrumlu sefalosporine, karbapeneme ve kolistine dirençli *K. Pneumoniae* türleri ortaya çıkması nedeni ile artık tedavi planı ve oluşan enfeksiyonların kontrol altına alınması gittikçe zorlaşıyor. Yakın bir gelecekte artık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 3. Kuşak sefalosporinlere veya karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae'yı öncelikli birinci gruba almayı değerlendirmektedir (210, 211). Karbapenemler, çoklu ilaca dirençli (MDR) Enterobacteriaceae ailesinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde son çare antibiyotikler olarak görülür (212). *K. Pneumoniae* izolatları, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere antibiyotik direnci kazandıran farklı mekanizmalar edinebilir. En yaygın mekanizmalar arasında Genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -

laktamazlar (GSBL'ler) yaygın olarak rapor edilmektedir (213, 214). Karbapenemaz ve GSBL üreten K. Pnömoni türleri çoğunlukla uzun hastane kalışları ile ilgilidir ve durumu kötü olan hastaları hızlıca etkiler (215).

Çoklu ilaca dirençli Klebsiella spp.'nin oluşturduğu hastane salgınlarnın genellikle ESBL üreten türlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. GSBL üreten suşların görülme sıklığı son yıllarda devamlı bir şekilde artış eğilimindedir. Bu sıklık belirli bazı bölgelerde %40'a kadar rapor edilmiştir. Hali hazırda mevcut veriler, GSBL üreten izolatların insidansında daha fazla artış olduğunu göstermektedir (199).

Sonuç olarak, tedavi seçenekleri sınırlı hale geliyor, bu yüzden gelecekte GSBL üreten bakterilerin yayılmasını önlemek amaçlı hastane enfeksiyonlarını kontrol altına alma önlemlerine çok acil ihtiyaç duyulacağı aşikârdır (199).

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Verilerin Toplanması Ve Veri Analizi

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olup, kan kültüründe *K. Pneumoniae* üremesi olan 30 hasta ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 30 sağlıklı çocuk dâhil edildi. CRP ve PCT değerleri genel olarak kan kültüründeki üreme öncesi, sepsis semptomları görüldüğünde çalışılan değerler baz alındı. Bazı PCT değerleri de tıpkı IL-21, IL-23, 8-OHdG ve 25-OH Vitamin D gibi kan kültüründe etken belli olduktan sonra bakılan değerlerdi. Bu durum çalışmamızın eksik yönlerinden biridir. Yine ölçülen değerler, çevresel faktörlere, laboratuvar çalışma koşullarına, örneklerin muhafaza şekline, hastanın genel durumuna ve altta yatan hastalığa, bağlı olarak değişkenlik gösterebilecek durumdadırlar. Aynı zamanda ölçtüğümüz değerler seri ölçümleri içermemekte ve tek ölçüm üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Hasta sayımız yeterli olsa da daha geniş çaplı katılımın sağlandığı çalışmalarda sonuçlar etkilenebilir. Bunlar çalışmamızın diğer eksik taraflarıdır.

İstatiksel analiz yöntemi olarak SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama değer  $\pm$  standart deviasyon, sayısal olmayan grup verileri ise median, minimum maximum değer olarak sunuldu. Tüm numerik verilerin dağılımının normal olup olmadığının saptanması amacıyla “Kolmogorov Smirnov” testi kullanıldı. Numerik verilerde dağılımın normal olduğu durumlarda ikili grupların karşılaştırılması amacıyla “Independent Samples t-test”, anormal olduğu durumlarda ise karşılaştırma için Mann–Whitney U test kullanıldı. Ordinal ve nominal verilerin karşılıklı kıyaslanması amacıyla yerine göre Chi-square yada Fisher Exact test kullanıldı. P değeri  $<0,05$  olan sonuçlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 3.2. 8-Hydroxy-Desoxyguanosine (8-OHG) Ölçüm Yöntemi

**ELISA KIT, Sensitivity:** 3,25 ng/mL

8-Hydroxy-Desoxyguanosine Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) markalı kitle çalışıldı. (Catalog no: EA0048Hu).

➤ Reaktif Hazırlama

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Standart 8ng / ml standart stok solüsyonu oluşturmak için 120µl standardı (16ng / ml)

120µl standart diluent ile sulandırıldı. Seyreltme yapmadan önce standardın hafifçe karıştırılarak 15 dakika oturmasına izin verildi. Standart stok solüsyonunu (8ng / ml) 1: 2 standart seyreltici ile 4ng / ml, 2ng / ml, 1ng / ml ve 0.5ng / ml solüsyonlar üretmek için seri olarak seyrelterek çift standart noktaları hazırlandı. Standart seyreltici, sıfır standart (0 ng / ml) olarak işlev görür. Kalan herhangi bir çözelti -20 ° C'de dondurulmalı ve bir ay içinde kullanılmalıdır.

3. Yıkama Tamponu 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suyla seyreltildi. Konsantrede kristaller oluşmuşsa kristaller tamamen çözülene kadar yavaşça karıştırıldı.

#### ➤ Testin Prensibi

1. Tüm reaktifler, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Test için gerekli sayıda şerit belirlendi. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8 ° C'de saklanmalıdır.
3. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi. Not: Standart kuyuya antikor eklemeyin çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerir.
4. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-8-OHDG antikor eklenildi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusu değil). İyi karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucukları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyular aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyular yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.
6. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A ekleyin ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrate solution B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plak karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu ekleyin, mavi renk hemen sarıya döndü.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) hemen belirlendi.

### 3.3. İnterlökin-21 ve İnterlökin-23 Ölçüm Yöntemi

Human Interleukin 21 ELİSA KIT (BT LAB)

Cat No: E0057Hu

Sensitivity: 2,46 ng/L

Human Interleukin 23 ELİSA KIT (BT LAB)

Cat No: E0074Hu

Sensitivity: 1,52 ng/L

**Çalışma Prensipleri;** ELİSA prensibiyle çalışıldı. ELISA (enzime bağlı immünosorbent testi), peptitler, proteinler, antikorlar ve hormonlar gibi çözünür maddeleri tespit etmek ve ölçmek için tasarlanmış plaka tabanlı bir analiz tekniğidir. Enzim immunoassay (EIA) gibi diğer isimler de aynı teknolojiyi tanımlamak için kullanılır. Bir ELISA'da, antijen (hedef makromolekül) katı bir yüzey (mikroplaka) üzerinde hareketsiz hale getirilir ve daha sonra bir raportör enzime bağlı bir antikorla komplekslenir. Saptama, ölçülebilir bir ürün üretmek için uygun substrat ile inkübasyon yoluyla raportör enzimin aktivitesinin ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Bir ELISA'nın en önemli unsuru, oldukça spesifik bir antikor-antijen etkileşimidir.

Enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA), karmaşık bir karışımdaki belirli bir proteini saptamak ve ölçmek için güçlü bir yöntemdir. Başlangıçta Engvall ve Perlmann (1971) tarafından açıklanan yöntem, spesifik antikorlar kullanılarak mikroplaka kuyularında immobilize edilmiş protein örneklerinin analizini sağlar. ELISA'lar tipik olarak, antikorları ve proteinleri pasif olarak bağlayan 96 oyuklu veya 384 oyuklu polistiren plakalarda gerçekleştirilir. ELISA'ların tasarlanmasını ve gerçekleştirilmesini kolaylaştıran, reaktiflerin bu şekilde bağlanması ve immobilizasyonudur. ELISA reaktanlarının mikroplaka yüzeyine hareketsiz hale getirilmesi, tahlil sırasında bağlı olmayan malzemeden ayrılmayı kolaylaştırır. Bu yüksek afiniteli antikorları kullanma ve spesifik olmayan bağlı materyalleri yıkama yeteneği, ELISA'yı ham bir preparat içindeki spesifik analitleri ölçmek için güçlü bir araç haline getirir.

ELISA'nın birçok çeşidi farklı durumlarda geliştirilmiş ve kullanılmış olsa da, hepsi aynı temel unsurlara bağlıdır:

**Kaplama / yakalama** - antijenlerin polistiren mikroplaka kuyularının yüzeyine doğrudan veya dolaylı olarak immobilizasyonu.

**Plaka bloke etme** - mikropilaka kuyularının tüm doymamış yüzey bağlama bölgelerini kaplamak için ilgisiz protein veya diğler moleküllerin eklenmesi.

Antijenlere afiniteyle bağlanan antijene özgü antikorlarla problema / **saptama** - inkübasyon.

**Sinyal ölçümü** - spesifik antikor üzerindeki doğrudan veya ikincil etiket yoluyla üretilen sinyalin saptanması.

En yaygın kullanılan enzim etiketleri yaban turpu (horseradish) peroksidaz (HRP) ve alkalın fosfatazdır (AP). Diğler enzimler de kullanılmıştır; bunlar arasında p-galaktosidaz, asetilkolinesteraz ve katalaz bulunur. Bir HRP veya AP konjugatı ile ELISA gerçekleştirmek için ticari olarak geniş bir substrat seçimi mevcuttur. Substrat seçimi, gerekli test duyarlılığına ve sinyal algılama için mevcut enstrümantasyona (spektrofotometre, florometre veya luminometre) bağlıdır.

ELISA'lar için kullanılan birkaç format vardır. Bunlar, doğrudan, dolaylı veya sandviç yakalama ve algılama yöntemlerine girer. Anahtar adım, ilgili antijenin hareketsizleştirilmesidir; bu, ya tahlil plakasına doğrudan adsorpsiyonla ya da plakaya bağlanmış bir yakalama antikoru yoluyla dolaylı olarak gerçekleştirilir. Antijen daha sonra doğrudan (etiketli birincil antikor) veya dolaylı olarak (etiketli ikincil antikor gibi) tespit edilir. En yaygın olarak kullanılan ELISA test formatı, dolaylı olarak hareketsizleştirilen ve dolaylı olarak hedef antijenin varlığını tespit eden sandviç ELISA testidir. Bu tür yakalama tahliline "sandviç" tahlil adı verilir çünkü ölçülecek analit, her biri antijenin farklı bir epitopunu tespit eden iki birincil antikor arasına bağlanır.

Bizim çalışmamızdaki ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine göre çalışmaktadır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, insan sitokinlerine özgü bir antikor ile önceden kaplanmışır. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklenir ve spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra, insan sitokinleri ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru, her bir mikro plakaya art arda eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat solüsyonu her kuyuya eklenir. Yalnızca insan sitokinleri, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450±2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, İnsan sitokinleri konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki insan sitokinleri konsantrasyonunu hesaplayabilirsiniz.

### 3.4. CRP Ölçüm Yöntemi

Atellica CH Wide Range C-Reactive Protein (wrCRP) testi, Atellica CH Analyzer kullanılarak insan serumu ve plazmadaki (lityum heparin) C-reaktif protein konsantrasyonunun nicel tespitinde in vitro diagnostik kullanım için kullanıldı. C-reaktif protein ölçümü vücut dokularına hasar miktarını değerlendirmede yardımcı olur. Atellica CH wrCRP testi lateks reaktifi, anti-CRP antikoruyla kaplı tek tip polistiren lateks partiküllerinin süspansiyonundan oluşur. CRP içeren serum veya plazma lateks reaktifiyle karıştırıldığında birleşme gerçekleşir ve sonuç olarak bulanıklık artış gösterir. Bu bulanıklık 571 nm'de ölçülür. Serum veya plazmadaki CRP konsantrasyonu, kalibratörlerle oluşturulan bir kalibrasyon eğrisinden belirlenir.

Sistem aşağıdaki adımları otomatik olarak gerçekleştirir:

1. Serum/plazma için, birincil örnekten 50 µl'yi ve 200 µl Atellica CH Diluent'i bir seyreltme küvetine dağıtır.
2. Reaktif 1'den 50 µl'yi bir reaksiyon küvetine dağıtır.
3. 10 µl önceden seyreltilmiş örneği bir reaksiyon küvetine dağıtır.
4. Reaktif 2'den 50 µl'yi bir reaksiyon küvetine dağıtır.
5. Karıştırır ve karışımı 37°C'de inkübe eder.
6. Reaktif 2 eklendikten sonra absorbansı ölçer.
7. Sonuçları rapor eder.

### 3.5. Prokalsitonin (PCT) Ölçüm Yöntemi

PCT Testi, bakım noktası ve laboratuvar ayarlarında AQT90 FLEX analizöründe EDTA veya lityum-heparin tam kan veya plazma numunelerinde PCT'nin kantitatif tayini için bir in vitro tanı testidir. Sepsis tanısında yardımcı olarak kullanım için endikedir. AQT90 FLEX analizörü, immünoassay teknolojisini ve zaman çözümlü florometrik algılamayı kullanan tam otomatik sürekli erişimli bir analizördür

### 3.6. Vitamin D Ölçüm Yöntemi

D vitamini ölçümü, D vitamini durumunun belirteci olan serum 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) ölçümü sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) metodolojileri ile yapıldı. Hücre peletine üç yüz elli mikrolitre ve 25 µl iç standart eklendi ve 5 sn karıştırıldı. 1000g'de 5

dakika santrifüj edildi ve 150 ile 200 µl arasındaki süpernatant ekli flakonlara alındı ve LC-MS/MS cihazında üç kez çalışıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Grubu Tanımlayıcı İstatiksel Veriler

- ✓ Hasta grubunda 8-OHG minimum değeri 4,35 ng/L maksimum değeri 11,79 ng/L ortalama değeri 7,47 ng/L ve standart sapma oranı 1,76 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Hasta grubunda IL-23 minimum değeri 9,70 ng/L maksimum değeri 299,70 ng/L ortalama değeri 136,76 ng/L ve standart sapma oranı 70,72 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Hasta grubunda IL-21 minimum değeri 614,00 ng/L maksimum değeri 10458,00 ng/L ortalama değeri 1431,14 ng/L ve standart sapma oranı 1720,15 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Hasta grubunda CRP minimum değeri 0,05 mg/dL maksimum değeri 26,00 mg/dL ortalama değeri 9,03 mg/dL ve standart sapma oranı 6,42 mg/dL olarak bulunmuştur.
- ✓ Hasta grubunda PCT minimum değeri 0,13 ng/L maksimum değeri 19,00 ng/L ortalama değeri 4,63 ng/L ve standart sapma oranı 4,74 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Hasta grubunda 25-OH vitamin D minimum değeri 4,90 ng/L maksimum değeri 32,00 ng/L ortalama değeri 12,58 ng/mL ve standart sapma oranı 5,65 ng/mL olarak bulunmuştur.

### 4.2. Sağlıklı Grup Tanımlayıcı İstatiksel Veriler

- ✓ Sağlıklı grupta 8-OHG minimum değeri 2,00 ng/L maksimum değeri 5,90 ng/L ortalama değeri 3,28 ng/L ve standart sapma oranı 0,87 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Sağlıklı grupta IL-23 minimum değeri 61,64 ng/L maksimum değeri 374,54 ng/L ortalama değeri 173,07 ng/L ve standart sapma oranı 85,98 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Sağlıklı grupta IL-21 minimum değeri 65,60 ng/L maksimum değeri 629,20 ng/L ortalama değeri 303,85 ng/L ve standart sapma oranı 156,89 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Sağlıklı grupta CRP minimum değeri 0,05 mg/dL maksimum değeri 2,80 mg/dL ortalama değeri 0,28 mg/dL ve standart sapma oranı 0,65 mg/dL olarak bulunmuştur.
- ✓ Sağlıklı grupta PCT minimum değeri 0,12 ng/L maksimum değeri 0,38 ng/L ortalama değeri 0,28 ng/L ve standart sapma oranı 0,51 ng/L olarak bulunmuştur.
- ✓ Sağlıklı grupta 25-OH vitamin D minimum değeri 15,50 ng/mL maksimum değeri 48,60 ng/mL ortalama değeri 32,62 ng/L ve standart sapma oranı 7,30 ng/mL olarak bulunmuştur.

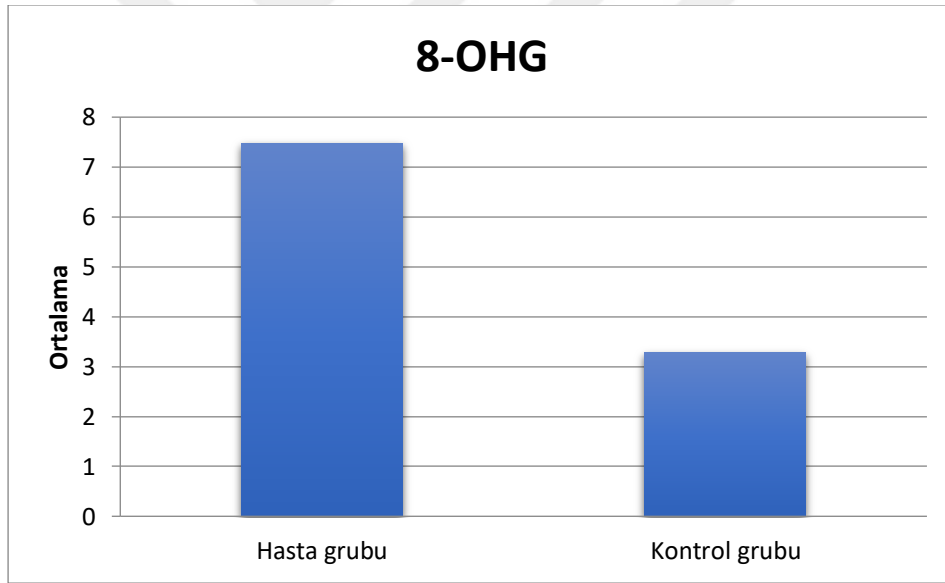
### 4.3. Tanımlayıcı İstatistiksel Verilerin Karşılaştırılması

**Tablo-7:** 8-OHG İstatistiksel Verileri

	Grup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart sapma hata oranı
8-OHG	Hasta	30	7,47	1,76	0,32
	Sağlıklı	30	3,28	0,87	0,15

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun 8-OHG değerleri arasında istatistiksel verilere göre anlamlı fark bulunmuştur ( $t_{42.356} = 11.678$ ,  $p = 0.000$ ).

Hasta grubunda bulunan ortalama 8-OHG değeri, sağlıklı kontrol grubundan 4,19 ng/L daha fazla bulunmuştur.



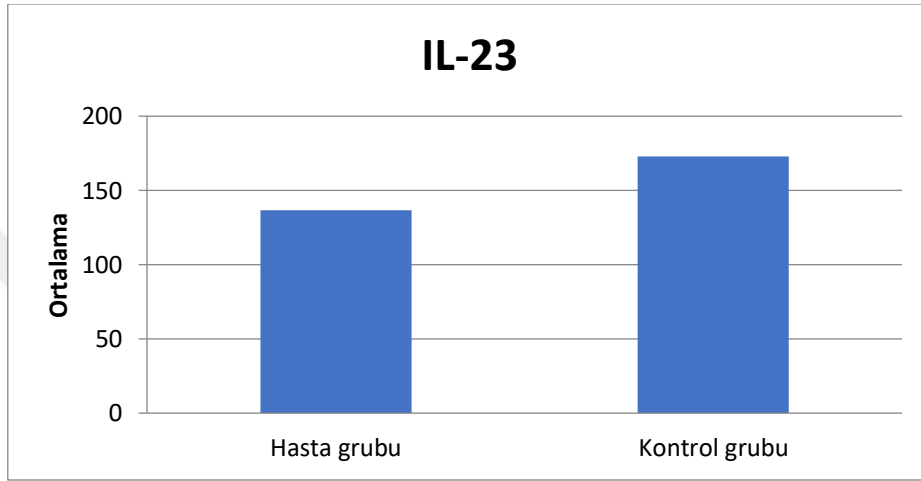
**Grafik-1:** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama 8-OHG Seviyeleri

**Tablo-8:** IL-23 İstatistiksel Verileri

	Grup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart Hata Oranı	Sapma
IL-23	Hasta	30	136,76	70,72	12,91	
	Sağlıklı	30	173,07	85,98	15,69	

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun IL-23 değerleri arasında istatistiksel verilere göre p değeri 0.005'ten büyüktür ve bu veriye göre anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $t_{58} = -1,786$ ,  $p = 0.079$ ).

Hasta grubunda bulunan ortalama IL-23 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 36,31ng/L daha az bulunmuştur.



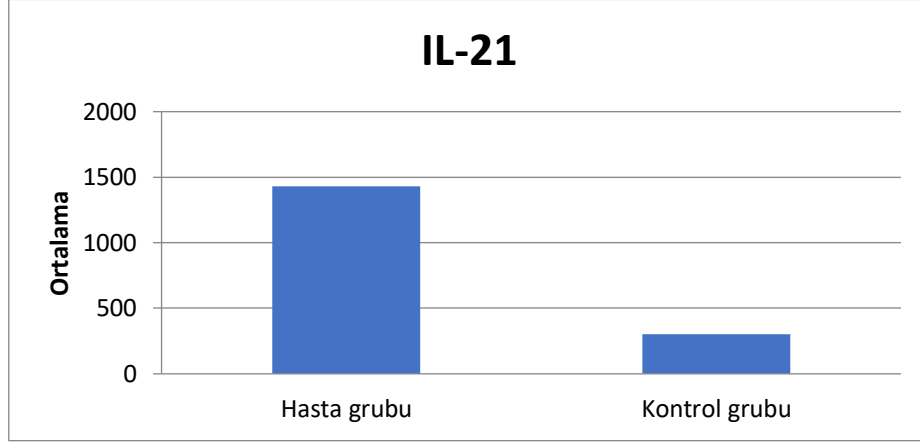
**Grafik-2:** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama IL-23 Seviyeleri

**Tablo-9:** IL-21 İstatistiksel Verileri

	Grup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart
					Sapma Hata Oranı
IL_21	Hasta	30	1431,14	1720,15	314,05
	Sağlıklı	30	303,85	156,89	28,64

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun IL-21 değerleri arasında istatistiksel verilere göre anlamlı fark bulunmuştur ( $t_{58} = 3.575$ ,  $p = 0.001$ )

Hasta grubunda bulunan ortalama IL-21 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 1127,29 ng/L daha fazla bulunmuştur.



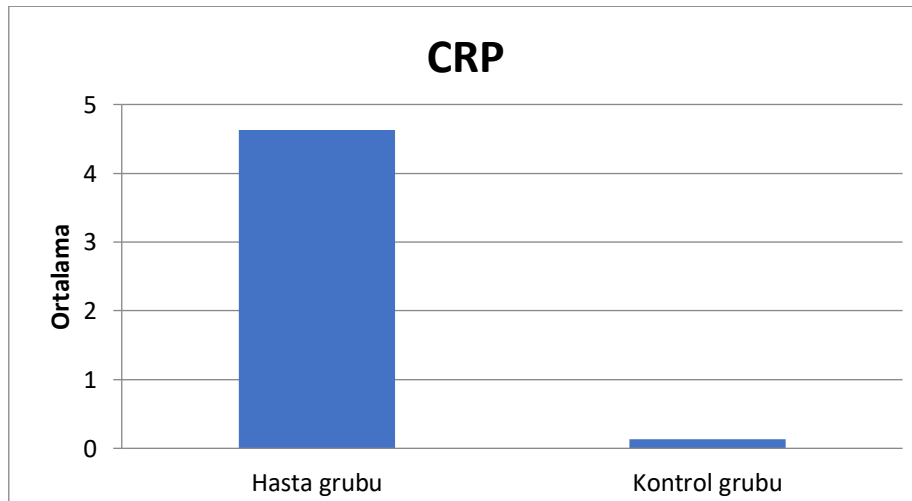
**Grafik-3:** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama IL-21 Seviyeleri

**Tablo-10:** CRP istatistiksel verileri

	Gurup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart Sapma Hata Oranı
CRP	Hasta	30	9,03	6,42	1,17
	Sağlıklı	30	0,28	0,65	0,12

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun CRP değerleri arasında istatistiksel verilere göre anlamlı fark bulunmuştur ( $t_{29,609} = 7.421$ ,  $p = 0.000$ )

Hasta grubunda bulunan ortalama CRP değeri, sağlıklı kontrol grubundan 8,74 mg/dL daha fazla bulunmuştur.



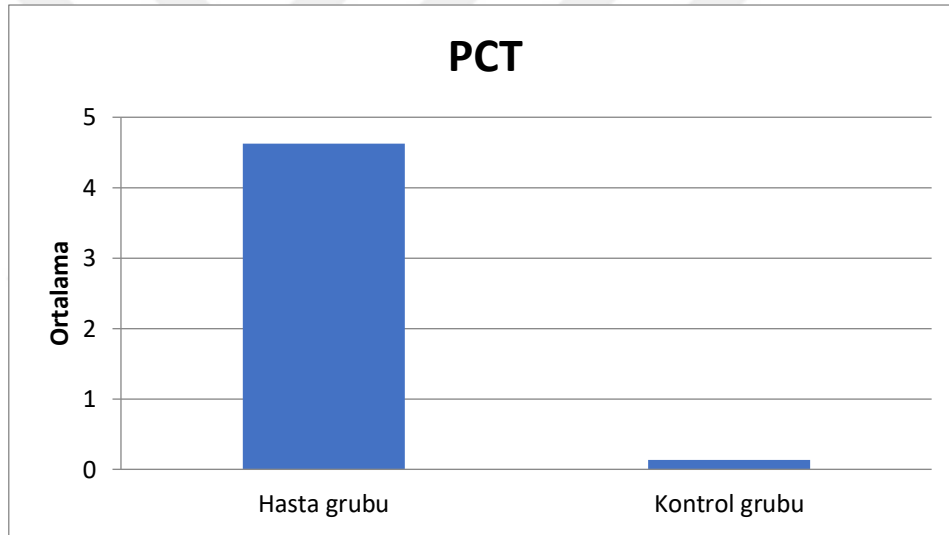
**Grafik-4:** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama CRP Seviyeleri

**Tablo-11: PCT İstatiksel Veriler**

	Gurup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart Sapma Hata Oranı
PCT	Hasta	30	4,632	4,744	0,866
	Sağlıklı	30	0,134	0,051	0,009

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun PCT değerleri arasında istatistiksel verilere göre anlamlı fark bulunmuştur (  $t_{29,007} = 5.193$ ,  $p = 0.000$ )

Hasta grubunda bulunan ortalama PCT değeri, sağlıklı kontrol grubundan 4,49 ng/L daha fazla bulunmuştur.



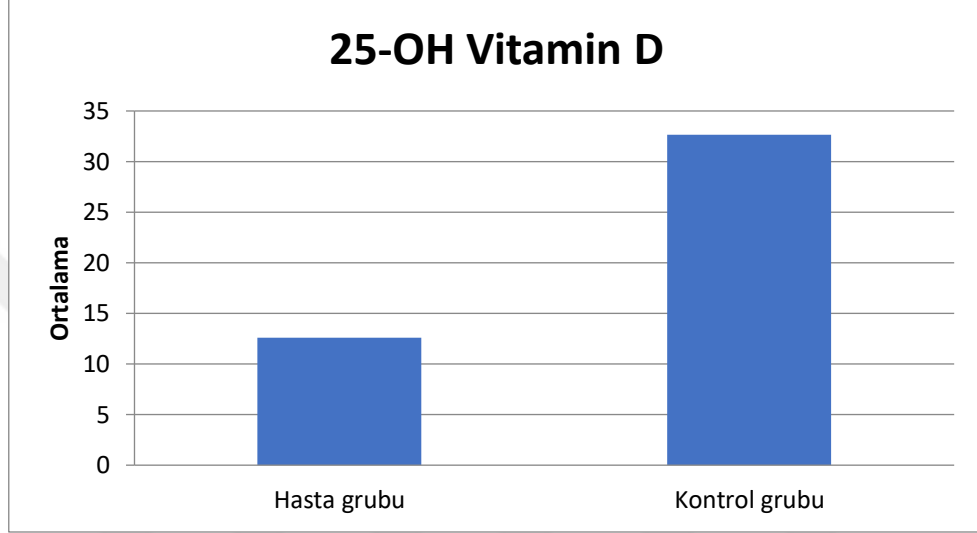
**Grafik-5: Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama PCT Seviyeleri**

**Tablo-12: 25-OH Vitamin D İstatistiksel Veriler**

	Gurup	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	Standart Sapma Hata Oranı
25-OH Vitamin D	Hasta	30	12,58	5,65	1,03
	Sağlıklı	30	32,62	7,30	1,33

Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun 25-OH Vitamin D değerleri arasında istatistiksel verilere gore anlamlı fark bulunmuştur ( $t.58 = -11.878$ ,  $p = 0.000$ )

Hasta grubunda bulunan ortalama 25-OH Vitamin D değerleri, sağlıklı kontrol grubundan 20,04 ng/mL daha az bulunmuştur.



**Grafik-6:** Hasta ve Kontrol Grubunda Ortalama 25(OH) D Seviyeleri

## 5. TARTIŞMA

Sepsis, Dünya’da önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve insidansı yüksektir. Sepsis dünyada yılda 2,8 milyon ölüm sebebidir (216) . Hastanede yatan tüm çocuk hastaların %4’ünden fazlasında ve gelişmiş ülkelerdeki çocuk yoğun bakım ünitelerinin kabul edilen hastaların yaklaşık %8’inde sepsis olduğu tespit edilmiştir. Bu sepsisli çocuklar için ölüm oranı %4 ile %50 arasında rapor edilmektedir (217, 218). Sepsis nedeni ile gerçekleşen ölümlerin çoğu, refrakter şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu sendromu sonrası olur. Bu ölümlerin çoğu tedavinin ilk 48-72 saati içinde gerçekleşir (219). Sepsis ilişkili mortaliteyi azaltmak için, sepsis tanımlamasını izleyen ilk saatten itibaren ampirik antibiyotik tedavisine başlanması yaygın olarak savunulmuştur. Bu strateji mortalitede %13,7’lik bir azalmaya yol açar (220-222). İki gözlemsel çalışma, sepsisli çocuklar için daha hızlı antimikrobiyal tedavi ile mortalitenin azaltılabileceğini gösterdi. İlk çalışmada 103’ü septik şoklu olan sepsisli 130 çocuk dâhil edilerek yapılmıştı. İkinci çalışma %69’u septik şoklu olmak üzere 1179 çocukla ilgili analizdi. Bu iki çalışmanın verileri bir arada değerlendirildiğinde sepsiste hızlı tanıma ve hızlı antimikrobiyal tedavinin başlanması, mortalitede olası bir azalma farkı yaratmıştır. Bu sebeple erken teşhis ve sonrasında uygun resüsitasyon ve yönetim, sepsisli çocuklar için sonuçları iyileştirmek adına çok kıymetli ve kritik bir öneme sahiptir (35). Sepsiste erken tanının hayati bir önemi vardır.

Nozokomiyal enfeksiyonların sebepleri düşünüldüğünde etkenler olarak gram negatifler içerisinde Klebsiella ikinci sırada yer almaktadır (203). Türkiye’deki sekiz hastanenin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direncine yönelik bir sürveyans çalışmasında en sık izole edilen Gram negatif mikroorganizma %26,8 oranı ile *Pseudomonas spp.* idi ve %26,2 gibi bir oran ile ikinci sırada yer alan mikroorganizma ise *Klebsiella spp.* idi (223). Togawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, Ku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaları destekler nitelikte olup, özellikle tıbbi açıdan en önemli *Klebsiella* türü olan *Klebsiella pneumoniae*, pnömoni, menenjit, kan dolaşımı ve idrar yolu enfeksiyonu dâhil olmak üzere sıklıkla hastane enfeksiyonlarına neden olan yaygın bir fırsatçı patojen olarak bildirilmektedir (224, 225).

Bütün bu veriler ışığında sepsisin ve de özellikle *K. Pneumoniae*’nın neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların, sebep olabileceği sepsis durumunun erken tanısının ve tedavisinin hayati bir değere sahip olduğu aşikârdır. Laboratuvar bulguları klinik tanıyı destekler, ancak sepsise çok özel değildir. Sepsis tanısında altın standart, klinik bulguların varlığında kan kültür pozitifliğinin bulunmasıdır. Kültür, çok değerli bir yöntem olmasına rağmen geç sonuçlanmaktadır (22, 23). Bu

durum bizleri erken tanıda yardımcı olabilecek belirteçlere yönlendirmiştir.

Çalışmamızda çocuk yoğun bakımda yatmakta olup Klebsiella Pneumoniae nedenli sepsis gelişen vakalarda IL-21, IL-23, 8-OHG, CRP, Prokalsitonin ve 25-OH Vitamin D düzeylerinin araştırılması, tanı ve prognozdeki değerlerinin saptanması ile hastaların erken tanı ve tedavisi ile maliyeti azaltılması ve tedavinin gidişatı ile ilgili erken veriler elde ederek istenmeyen sonuçları ve mortaliteyi azaltması amaçlanmaktadır. Bazı PCT değerleri de tıpkı IL-21, IL-23, 8-OHG ve 25-OH Vitamin D gibi kan kültüründe etken belli olduktan sonra bakılan değerlerdi. Bu durum çalışmamızın eksik yönlerinden biridir. Yine ölçülen değerler, çevresel faktörlere, laboratuvar çalışma koşullarına, örneklerin muhafaza şekline, hastanın genel durumuna ve altta yatan hastalığa, bağlı olarak değişkenlik gösterebilecek durumdadırlar. Aynı zamanda ölçtüğümüz değerler seri ölçümleri içermemekte ve tek ölçüm üzerinden değerlendirme yapmış bulunmaktayız. Hasta sayımız yeterli olsa da daha geniş çaplı katılımın sağlandığı çalışmalarda sonuçlar etkilenebilir. Bunlar çalışmamızın diğer eksik taraflarıdır. Bununla birlikte çalışmamızda hasta ve kontrol gurubu verilerimizin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışma çocuk yoğun bakımda oluşan K. Pneumoniae sepsislerine dikkat çekmekte ve özellikle IL-21 açısından bu anlamda ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

CRP, sitokin aracılı bir yanıtla bağlı yükselebilen klasik bir akut faz proteinidir. İnflamatuvar aktivitenin ve doku hasarının iyi bir göstergesidir. CRP, akut faz reaksiyonu için doğrudan ve nicel bir ölçüdür ve hızlı kinetiği nedeniyle gerçek durum hakkında yeterli bilgi sağlar. Serum CRP testleri, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı izlemek için de bütün dünyada kullanılan testlerdir (81, 92, 226). CRP yapımı uyarandan 4-6 saat sonra başlayıp, her 8 saatte bir iki katına ve yaklaşık 36-50 saat gibi bir zamanda da bir zirve değerine ulaşır (227, 228). Tek bir CRP ölçümünün, sepsis tanısında yararlılığını saptamak amacıyla bazı klinik araştırmalar yapılmıştır. Yakın zamanda yayınlanmış olan iki çalışmada kritik sepsis vakalarında sepsis tanısı için kritik eşik değer olarak 50 mg /L belirtilmiştir. Bu çalışmalarda CRP' nin sepsisi belirleme duyarlılığı % 98,5, özgüllüğü ise % 75 olarak ifade edilmiştir. SIRS olan hastalarda ise 70 mg/L, sepsiste 98 mg/L, ciddi sepsiste 145 mg/L ve septik şokta 173 mg/L şeklinde değerler bildirilmiştir (229). Benzer sonuçlar başkaları tarafından da bulunmuş ve birbirini destekler niteliktedir. Ugarte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SIRS, sepsis ve septik şok hastalarında sırasıyla 66 mg /L, 108 mg /L ve 126 mg /L ortalama CRP seviyeleri tespit edilmiştir (230). Kritik hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise plazma CRP seviyeleri bir önceki günlük seviye ile karşılaştırılmış ve %25 oranında bir artış gözlenmiş olup bunun sepsis için düşündürücü olduğunu belirtmiştir (229). Bizim çalışmamızda da hasta gurubunda CRP'nin maksimum değeri 260,00 mg/L ve ortalama değeri 90,03 mg/L olarak

saptadık. Bu değerler sağlıklı ve hasta gurubu arasında istatistiksel anlamda farklıydı ( $t.29,609 = 7.421$ ,  $p = 0.000$ ). Bu anlamda bizim çalışmamız da daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Böylece diyebiliriz ki hastadaki CRP değeri, sepsisin varlığını gösterir. Erken tanıda kullanılabilecek bir parametredir.

İnsan vücuduna endotoksin enjeksiyonu sonrasında PCT konsantrasyonu ilk 4 saatte ölçülebilir seviyeye yükselip, 6. saatte zirve değerini görür, 8-24. Saatler arasında bir plato fazı çizer(100). PCT bakteriyel infeksiyonlara özgün bir biyobelirteç olarak kabul edilir (231). Bunun yanında birçok çalışmada PCT'nin, sepsis için önemli ve prognostik belirteçlerden biri olabileceğinden bahsedilmektedir (232, 233). Yüksek PCT seviyeleri şiddetli sepsisi öngörmekle birlikte aynı zamanda PCT seviyeleri inflamasyon şiddeti ile doğrusal bir korelasyon gösterir. Diğer bir ifade ile dolaşımdaki PCT değeri ne kadar yüksek olursa, bakteriyel enfeksiyonun şiddeti de o kadar yüksek olur. On bir randomize çalışmayı içerisinde bulunduran bir metaanalizde yoğun bakımda enfekte hastalarda PCT öncülüğünde antibiyotik kullanımının etkisi değerlendirilmiş ve PCT öncülüğünde antibiyotik kullanımının düşük mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (234). Brodská ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT seviyelerinin gram negatif mikroorganizmaların etken olduğu sepsis hastalarında, gram pozitif ve fungal mikroorganizmaların etken olduğu sepsis hastalarına göre daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada PCT'nin sepsis ve septik şok gibi durumları ayırt edebildiğini ve mikrop tipi hakkında da fikir verebildiğini söylemişlerdir (235, 236). Ancak Hatherill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek bir PCT ölçümünün prognoz için yetersiz olduğunu, septik şokta tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde seri prokalsitonin ölçümlerinin daha değerli veriler sunacağını savunmaktadır (106). Bizim çalışmamızda da hasta gurubunda PCT maksimum değeri 19,00 ng/L ve ortalama değeri 4,63 ng/L idi. Bu değerler sağlıklı kontrol grup değerleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ( $t.29,007 = 5.193$ ,  $p = 0.000$ ). Böylece diyebiliriz ki PCT erken bir sepsis belirtecidir.

D vitamini reseptörünün, B ve T lenfositleri ve antijen sunan hücreler dahil olmak üzere tüm vücutta üretildiği bilinmektedir. Ayrıca D vitamini doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerini modüle eder. Gözlemsel klinik çalışmalar, kritik hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliğinin yaygın görülen bir durum olduğunu ve prevalansının %35 ile %85 arasında değişkenlik gösterdiğini göstermektedir (110). Erişkin ve pediatrik kritik hastalarda daha yüksek mortalite ve daha uzun yatış süreleri ile düşük D vitamini seviyeleri ilişkili bulunmuştur (237). Çok büyük bir gözlemsel çalışmada 2399 hasta dahil edilmiş ve D vitamini düşük seviyelerde olan 1160 hastanın kan kültürlerinde daha yüksek bir pozitiflik oranı saptanmıştır. 655 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise 244 pozitif kan kültürü olan hastanın, kan kültürü pozitifliği riski ile 25(OH)D düzeyi

arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (237, 238). Bu çalışmadan çok daha küçük olup daha alakalı olan bir çalışmada ise 81 hasta değerlendirilmiş ve başlangıç 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'den daha düşük olup enfeksiyon şüphesi ile yatırılan hastalarda daha şiddetli sepsis görülmüştür (239). McKinney ve arkadaşları, D vitamini eksikliği olan YBÜ hastalarında mortalite riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. YBÜ hastalarında 25(OH) D düzeylerinin kontrol edilmesini ve eksikliklerin düzeltilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Başka bir çalışmada ise acil servisten başvuran 81 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede başlangıç 25(OH) D düzeyi <75 nmol/L olan hastaların, >75 nmol/L seviyeleri olanlarla karşılaştırıldığında şiddetli sepsis geçirme olasılıklarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (239, 240). Serum 25(OH) D düzeyi ve sepsis arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka sistematik derleme ve meta-analizde, sepsis olan ve olmayan hastalar arasında 25(OH)D düzeyi ile ilişkili anlamlı bir fark gözlenmemiştir (241). Bizim yaptığımız çalışmada da hasta gurubunda 25-OH vitamin D minimum değeri 4,90 ng/L, maksimum değeri 32,00 ng/L ve ortalama değeri 12,58 ng/L idi. Bu değerler sağlıklı kontrol grup değerleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaktaydı (t.58 = -11.878, p =0.000). Hastalarımızdaki ortalama vitamin D düzeyi, D vitamini eksikliğini gösterir seviyededir. Bu sonuçlarımız düşük vitamin D seviyelerine sahip hastaların daha ağır enfeksiyon ve sepsis geçirmeye yatkın olduğu görüşlerini ve bulgularını desteklemektedir. Düşük vitamin D düzeyi sepsis için bir risk faktörüdür ve sepsisin erken tahmini ve prognozu için tanıda yardımcı olabilecek bir parametredir.

IL-21, B hücrelerinin plazma ve T hücrelerine farklılaşmasında ana rolü oynar. Aynı zamanda otoimmün hastalıklarda lenfoid, miyeloid ve epitel hücrelerinin çoğalmasında, hayatta kalmasında, farklılaşmasında ve bu hücrelerin işlevinde çok hayati öneme sahip bir sitokindir (132). ELISA analizi kullanılarak 13 sitokin eş zamanlı olarak ölçüldüğü, yedi tanesi kültürü pozitif olan erken başlangıçlı sepsis kriterlerini karşılayan 474 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada, IL-9 ve IL-21'in önemli derecede yükseldiği ve erken başlangıçlı sepsis tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada IL-21 için tanımlanan kesme noktasında duyarlılık %71,4 ve özgüllük %52,0 olarak saptanmıştır (242). Yine 2013 tarihinde yayınlanan bir başka çalışmaya 118 erken başlangıçlı sepsis olan yenidoğan dâhil edilmiş, septik numunelerde ölçülen IL-21 değerlerinin önemli ölçüde yukarı regüle olduğu bulunmuştur (243). Yakın bir tarihte Tan ve arkadaşlarının miyeloid eksikliği olan Beclin 1 fareleri ile yaptıkları bir çalışmada, kısmen IL-21/STAT3 sinyalinin aktivasyonu nedeniyle bu farelerin LPS kaynaklı septik şoka karşı çok fazla duyarlı olduğunu saptanmıştır (244). Bizim çalışmamızda da hasta gurubunda IL-21 maksimum değeri 10458,00 ng/L ve ortalama değeri 1431,14 ng/L olarak tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda bulunan ortalama IL-21 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 1127,29 ng/L daha fazla ve istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur ( $t_{58} = 3.575$ ,  $p = 0.001$ ). Bu bağlamda bizim de çalışma verilerimiz sepsis hastalarında yüksek IL-21 seviyelerini destekler niteliktedir. Bununla birlikte IL-21, biyolojik etkileri, sinyal mekanizmaları ve klinik potansiyeli hakkında ortaya çıkan yeni bilgilerle yoğun bir şekilde çalışılmaya devam edilen gözde bir sitokindir. IL-21 sepsis için değerli bir biyolojik belirteçtir.

Daha önce yukarıda bahsedilen 2013 tarihinde yayınlanan 118 erken başlangıçlı sepsis olan yenidoğan dahil edilmiş olduğu çalışmada, septik numunelerde IL-23 de ölçülmüş ve değerlerinin septik hastalarda önemli derecede artış gösterdiği belirlenmiştir (243). O'Dwyer ve arkadaşlarının 2008'de YBÜ'ye erken evrelerde yatan sepsis hastalarıyla yaptığı çalışmada IL-23 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna ve akut kritik durumu olmayan bakteriyemik hasta grubuna göre önemli ölçüde düşük bulunmuş ve daha sonraki evrelerde bu düşük seviyeler sepsis ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (245). Kompleman aktivasyon ürünü C5a'nın antiinflamatuar fonksiyonları pozitif veya negatif olarak düzenlediğine dair kanıt arayan bir çalışma IL-17A veya IL-23(p19) blokajının, farelerde endotoksik şokun sonucunu etkili bir şekilde iyileştirebildiğini bildirmektedir. Hayvanlarda yapılan başka bir çalışmada ise *Pseudomonas aeruginosa* tarafından indüklenen gram negatif sepsisin bir modelinde anti-IL-23(p19) antikorlarının koruyucu etkileri ilgili bilgiler vermektedir. Bu çalışmaya göre anti-IL-23p19 uygulaması ile hayvanların yarısı sepsisten korunmuştur (246). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda IL-23 minimum değeri 9,70 ng/L, maksimum değeri 299,70 ng/L ve ortalama değeri 136,76 ng/L olarak tespit edildi. Hasta grubunda bulunan ortalama IL-23 değeri, sağlıklı kontrol grubundan 36,31g/L daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $t_{58} = -1,786$ ,  $p = 0.079$ ). Bu anlamda çalışmamız, sepsis hastalarındaki IL-23 seviyesinin düşük olduğunu belirten çalışmalarla koreledir diyebiliriz. IL-23 değerleri sepsis erken tanı belirteci olarak kullanılamaz.

8-OHG, oksidatif DNA hasarlarının yaygın olarak kullanılan bir biyolojik belirteçdir. Sepsisli erişkin hastalarda hastalık progresyonu ve prognozunu tahmin etmede 8-OHG değerlerini araştırmak için yapılan bir çalışmada 124 hastanın sonuçları incelenmiştir. Hastalar yüksek (35 kişi) ve düşük (89 kişi) 8-OHG değerleri gruplarına ayrılmıştır. Aynı zamanda hastalar ilerleme olmayan grup ile ilerleme grubu, sağkalım grubu ve ölüm grubu olarak da ayrı gruplara ayrılmıştır. Kabulünden sonraki 24 saat içindeki serum 8-OHG değerleri, ilerleme grubundaki hastalarda, ilerleme olmayan gruptakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (247). Başka prospektif bir kohort çalışmasında ise toplum kökenli pnömonili hastalarda serum 8-OHG'nin hastalık şiddeti ve prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. 239 hastadan 8-OHG için alınan örnekler ELISA ile çalışılmış ve başvuru sırasında, kontrol denekleriyle karşılaştırma yapıldığında toplum kökenli pnömonili

hastalarda serum 8-OHG anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (248). 29 septik hasta ve 22 kontrol gurubu ile yapılan başka bir çalışmada ağır sepsis sırasında hastalardan kan örnekleri alınmış ve iyileşme sonrası kontrolü ile kıyaslanmıştır. Ağır sepsisi olan bütün hastalarda sepsis öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuş ve sepsis esnasında tüm DNA hasar belirteçleri yüksek bulunmuştur (249). Yine 2019'da yayınlanan başka bir çalışmada septik hastalarda DNA ve RNA oksidatif hasarları ile mortalite arasında bir ilişki olduğu ilk defa belirlenmiştir. Bu çalışmada septik hastalarda okside guanin türlerinin serum seviyeleri ile mortalite arasında tek değişkenli anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (250). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 8-OHG minimum değeri 4,35 ng/L, maksimum değeri 11,79 ng/L ve ortalama değeri 7,47 ng/L bulunmuştur. Hasta grubunda bulunan bu ortalama 8-OHG değeri ise sağlıklı kontrol grubundan 4,19 ng/L daha fazla olup, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $t_{42.356} = 11.678, p = 0.000$ ). 8-OHG değerleri sepsis erken tanısında, sepsis şiddetinin ve prognozunun tahmininde kullanılabilir bir belirteçtir.

## 6. SONUÇ

Sepsis, dünyada çocuk yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı artış eğiliminde olup ciddi mortalite ve morbidite sebebidir. Sepsis ve septik şok, tıbbi acil durumlardan bir tanesidir. Tedavi ve resüsitasyonun bir an önce başlanması gerekir. Yoğun bakımlarda sepsis etkeni olarak karşımıza çıkabilen *K.pneumoniae*, nazokomiyal fırsatçı bir patojendir. Aynı zamanda yoğun bakımlarda dirençli suşları giderek artmaktadır. *K.pneumoniae*'nin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların, sebep olabileceği bu ciddi mortal sepsis durumlarının erken tanısının ve tedavisinin hayati bir değeri vardır. Erkenden fark edilen sepsis olgularının uygun ampirik tedavi ile sepsise bağlı ölüm oranlarının azaltılabileceği bilinmektedir. Bu yüzden sepsisi erken tanımda yardımcı olabilecek belirteçler çok kıymetlidir.

Sonuç olarak IL-21, 8-OHG, CRP, Prokalsitonin ve 25-OH Vitamin D, çocuk yoğun bakımda oluşan *K.pneumoniae* sebepli sepsislerde erken tanı belirteçleridir. Özellikle CRP ve PCT kliniklerde kullanımı yaygın olan parametreler olduğundan bu bağlamda kullanılacak basit, ekonomik ve spesifik bir parametre olacağını düşünmekteyiz. PCT'nin, bakteriyel enfeksiyonlara spesifik olduğundan, *K.pneumoniae* etkenli sepsisleri belirlemede, CRP'den daha değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Bununla birlikte IL-21 ve 8-OHG yine sepsis belirteci olarak kullanılmalıdır. Bu iki parametrenin özellikle ilk başvuru esnasında veya klinik sepsis şüphesi durumunda, sepsis tanısını belirlemede, erken tedavi olanağı sağlamada, prognozunu nasıl olacağına dair fikir verme açısından güçlü ve çok değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Düşük vitamin D düzeyi sepsis için bir risk faktörüdür ve sepsisin erken tahmini ve prognozu için tanıda yardımcı olabilecek bir parametredir. Bununla birlikte D vitamini tedavisinin maliyetinin ekonomik olarak bir yük oluşturmaması ve bütün yoğun bakımlarda kolay uygulanabilecek bir tedavi olması nedeniyle, yoğun bakımdaki hastalarda düşük D vitamini düzeyinin düzeltilmesinin sepsisin şiddetini azaltıcı yönde etkileri olacaktır.

IL-23 genelde sepsis durumlarında düşük seyretmekle birlikte arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. IL-23 bir erken sepsis tanı belirteci olarak kullanılmamalıdır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Majno GJTJoid. The ancient riddle of σήψις (sepsis). 1991;163(5):937-45.
2. Plunkett A, Tong JJB. Sepsis in children. 2015;350-1.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. 2003;29(4):530-8.
4. Du PONT HL, SPINK WWJM. Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958–1966. 1969;48(4):307-32.
5. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat AJP. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. 1998;102(2):18-9.
6. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DCJAjor, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. 2003;167(5):695-701.
7. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. 2003;112(4):793-9.
8. Abubakar I, Tillmann T, Banerjee AJL. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. 2015;385(9963):117-71.
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MRJCcm. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. 2001;29(7):1303-10.
10. Ries LAG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995: National Cancer Institute; 1999;
11. Elixhauser A. Hospitalization in the United States, 1997: Agency for Healthcare Research and Quality; 2000;
12. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJ, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. 2016;42(12):1948-57.
13. Schlapbach L, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, et al. Australian & new Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & resource evaluation (CORE) and Australian & new Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric study group: prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. 2017;43(8):1085-96.
14. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, Bush J, Nadkarni VM, et al. The

- epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. 2017;18(9):823-4.
15. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJJPCCM. Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. 2015;16(5):410-7.
  16. You D, Wardlaw T, Salama P, Jones GJTL. Levels and trends in under-5 mortality, 1990–2008/ 2010;375(9709):100-3.
  17. Endimiani A, DePasquale JM, Forero S, Perez F, Hujer AM, Roberts-Pollack D, et al. Emergence of bla KPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. 2009;64(5):1102-10.
  18. Stewardson AJ, Marimuthu K, Sengupta S, Allignol A, El-Bouseary M, Carvalho MJ, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. 2019;19(6):601-10.
  19. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZJEid. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. 2014;20(7):1170-1.
  20. Delle Rose D, Sordillo P, Gini S, Cerva C, Boros S, Rezza G, et al. Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5 Italian hospitals. 2015;43(11):1178-83.
  21. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. 2013;19(1):23-30.
  22. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. 2005;11(3):152-9.
  23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801-10.
  24. Kumar VJli. Targeting macrophage immunometabolism: dawn in the darkness of sepsis. 2018;58:173-85.
  25. Stone MJJIJoMS. Regulation of chemokine–receptor interactions and functions. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2017: 2415-6.
  26. David S, Brunkhorst FJDI. Sepsis-3. 2017;58(12):1264-71.
  27. Torio CM, Moore BJ. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013: statistical brief# 204. 2016;

28. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):762-74.
29. Goldstein B, Giroir B, Randolph AJPccm. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. 2005;6(1):2-8.
30. Doğanay MJHİD. Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. 1998;2:179-81.
31. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi MJCmr. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. 2010;23(1):235-51.
32. Balk RAJV. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Where did it come from and is it still relevant today? 2014;5(1):20-6.
33. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FOJPccmajotSoCCM, Intensive tWfOP, et al. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome (MODS). 2017;18(3 Suppl 1):4-5.
34. Günal Ö, Barut HJCMJ. Sepsis ve prokalsitonin. 2009;31(4):502-12.
35. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon NJTLRM. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. 2018;6(3):223-30.
36. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss MJNEJoM. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. 2003;348(16):1546-54.
37. Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, Linde-Zwirble WT, Olsen KM, Sommers MS, et al. A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States. 2012;40(4):1072-9.
38. Watson RS, Carcillo JAJPCCM. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. 2005;6(3):3-5.
39. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. 2002;28(2):108-21.
40. Sauer M, Altrichter J, Haubner C, Pertschy A, Wild T, Doß F, et al. Bioartificial therapy of sepsis: changes of norepinephrine-dosage in patients and influence on dynamic and cell based liver tests during extracorporeal treatments. 2016;
41. Schmid A, Schneider H, Adlof A, Smolle K-H, Edelmann G, Sporn P, et al. Economic burden of illness imposed by severe sepsis in Austria. 2002;114(15-16):697-701.
42. Wang Y, Sun B, Yue H, Lin X, Li B, Yang X, et al. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China. 2014;15(9):814-20.
43. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled

trial. 2007;369(9564):836-43.

44. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJJP. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. 2002;110(3):481-5.
45. Lee C-Y, Chen P-Y, Huang F-L, Lin C-FJ. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center-6 years' experience. 2009;42(2):160-5.
46. Control CfD, Control PJA. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999. 1999;27:520-32.
47. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. 2009;302(21):2323-9.
48. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal SJ. New method of classifying infections in critically ill patients. 2004;32(7):1510-26.
49. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. 2006;34(2):344-53.
50. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Springer-Verlag; 1996;
51. D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, Lukaszewski RA, Clark GC. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. 2013;20(3):319-27.
52. Raymond SL, Holden DC, Mira JC, Stortz JA, Loftus TJ, Mohr AM, et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. 2017;1863(10):2564-73.
53. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J-M, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle*/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. 1996;86(6):973-83.
54. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. 2006;124(4):783-801.
55. Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschmann S, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. 2006;24:353-89.
56. Creagh EM, O'Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that cooperate in innate immunity. 2006;27(8):352-7.
57. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. 2005;5(6):446-58.
58. Qiu Z, He Y, Ming H, Lei S, Leng Y, Xia Z-Y. Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose-and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes. 2019;

59. Arens C, Bajwa S, Koch C, Siegler BH, Schneck E, Hecker A, et al. Sepsis-induced long-term immune paralysis—results of a descriptive, explorative study. 2016;20(1):1-11.
60. Kawai T, Akira SJNi. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. 2010;11(5):373-84.
61. Hotchkiss, Richard S., and Irene E. Karl. "The pathophysiology and treatment of sepsis." *New England journal of medicine* 348.2 (2003): 138-150.
62. Pepin D, Godeny M, Russell D, Mehta P, Lie W-R. Profiling of soluble immune checkpoint proteins as potential non-invasive biomarkers in colorectal cancer and sepsis. *Am Assoc Immunol*; 2018;
63. Honma K, Udono H, Kohno T, Yamamoto K, Ogawa A, Takemori T, et al. Interferon regulatory factor 4 negatively regulates the production of proinflammatory cytokines by macrophages in response to LPS. 2005;102(44):16001-6.
64. Negishi H, Ohba Y, Yanai H, Takaoka A, Honma K, Yui K, et al. Negative regulation of Toll-like-receptor signaling by IRF-4. 2005;102(44):15989-94.
65. Leu T-H, Charoenfuprasert S, Yen C-K, Fan C-W, Maa M-CJMi. Lipopolysaccharide-induced c-Src expression plays a role in nitric oxide and TNF $\alpha$  secretion in macrophages. 2006;43(4):308-16.
66. Efron PA, Martins A, Minnich D, Tinsley K, Ungaro R, Bahjat FR, et al. Characterization of the systemic loss of dendritic cells in murine lymph nodes during polymicrobial sepsis. 2004;173(5):3035-43.
67. Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJ, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. 2016;17(4):406-13.
68. Hotchkiss RS, Karl IEJNEjom. The pathophysiology and treatment of sepsis. 2003;348(2):138-50.
69. Bochud P-Y, Calandra TJB. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. 2003;326(7383):262-6.
70. Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, Ernst RK, Miao EAJS. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. 2013;341(6151):1250-3.
71. Deng M, Tang Y, Li W, Wang X, Zhang R, Zhang X, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. 2018;49(4):740-53.
72. Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, Russell KJCCN. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. 2006;26(3):43-54.
73. van der Poll T, Opal SMJTLid. Host–pathogen interactions in sepsis. 2008;8(1):32-43.
74. Esmon CTJBjoh. The interactions between inflammation and coagulation. 2005;131(4):417-

75. Karaali R, Tabak FJKGD. Sepsis patogenezi. 2009;22:71-6.
76. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DAJAoim. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. 2002;162(9):1028-32.
77. Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I—currently available biomarkers for clinical use in acute infections. 2013;3(1):1-8.
78. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HCJMdiOC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? 2005;100:217-21.
79. Meisner MJCOiCC. Biomarkers of sepsis: clinically useful? 2005;11(5):473-80.
80. Tillett WS, Francis Jr TJTJoem. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. 1930;52(4):561-2.
81. Pepys MB, Baltz MLJAii. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. 1983;34:141-212.
82. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel BJAiim. C-reactive protein and the acute phase response. 1982;27:345-72.
83. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RCJEB, Medicine. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. 2005;230(10):762-70.
84. Volanakis JEJMi. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. 2001;38(2-3):189-97.
85. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. 2014;69(2):165-79.
86. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello C, Mier JTTJoem. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. 1993;178(5):1629-36.
87. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TWJTJoI. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with FcγR. 2002;169(12):7019-25.
88. Szalai AJ, Nataf S, Hu X-Z, Barnum SRJTJoI. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein. 2002;168(11):5792-7.
89. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal IJC. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. 2002;106(12):1439-41.
90. Ballou SP, Lozanski GJC. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human

- monocytes by C-reactive protein. 1992;4(5):361-8.
91. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. 2005;11(2):101-8.
  92. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MHJ. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. 1994;8(3):531-52.
  93. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. 2003;107(3):363-9.
  94. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. 1993;91(4):1351-7.
  95. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. 2007;50(12):1115-22.
  96. Carroll E, Thomson A, Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. 2002;20(1):1-9.
  97. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. 1993;341(8844):515-8.
  98. Nijsten MW, Olinga P, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. 2000;28(2):458-61.
  99. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. 1999;134(1):49-55.
  100. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. 1994;79(6):1605-8.
  101. Brunkhorst F, Heinz U, Forycki Z. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. 1998;24(8):888-9.
  102. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoules F, Guliana J, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. 1984;167(1):93-7.
  103. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. 1999;81(5):417-21.
  104. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. 2001;27(1):211-5.
  105. Meisner M. Procalcitonin (Pct): Georg Thieme Verlag; 2000;
  106. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock.

2000;28(7):2591-4.

107. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. 2000;28(4):977-83.
108. Becker KJSMW. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. 2001;131(4142):
109. Fraser DRJPR. Regulation of the metabolism of vitamin D. 1980;60(2):551-613.
110. Wald EL, Badke CM, Hintz LK, Spewak M, Sanchez-Pinto LNJPr. Vitamin therapy in sepsis. 2022;91(2):328-36.
111. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss SJeroCi. Vitamin D, the immune system and asthma. 2009;5(6):693-702.
112. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JSJM, endocrinology c. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal  $1\alpha$ -hydroxylase. 2004;215(1-2):31-8.
113. Sozen T, Gogas Yavuz D, Akalin AJTEvMD. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2014;1:19-27.
114. Bailie GR, Massry SGJPTJoHP, Therapy D. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. 2005;25(12):1687-707.
115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2011;96(7):1911-30.
116. Adams JS, Hewison MJNcpE, metabolism. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. 2008;4(2):80-90.
117. Walker VP, Modlin RLJPr. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. 2009;65(7):106-13.
118. Bartley JJEroa-it. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. 2010;8(12):1359-69.
119. Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond GJJJoCF. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by  $1, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. 2007;6(6):403-10.
120. Adams JJJoM, Interactions N. Vitamin D as a defensin. 2006;6(4):344-5.
121. Kamen DL, Tangpricha VJJomm. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. 2010;88(5):441-50.
122. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. 2006;311(5768):1770-3.
123. Grant WBJD-E. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of

septicemia. 2009;1(1):37-42.

124. Nierman DM, Mechanick JIJC. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically III patients. 1998;114(4):1122-8.
125. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon RJJJoCE, et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. 2003;88(10):4623-32.
126. Asakura H, Aoshima K, Suga Y, Yamazaki M, Morishita E, Saito M, et al. Beneficial effect of the active form of vitamin D3 against LPS-induced DIC but not against tissue-factor-induced DIC in rat models. 2001;85(02):287-90.
127. Møller S, Laigaard F, Olgaard K, Hemmingsen CJIjoms. Effect of 1, 25-dihydroxy-vitamin D3 in experimental sepsis. 2007;4(4):190-1.
128. Horiuchi H, Nagata I, Komoriya KJA, actions. Protective effect of vitamin D3 analogues on endotoxin shock in mice. 1991;33(3):343-8.
129. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. 2009;7(1):1-9.
130. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AMJPP. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. 2009;44(10):981-8.
131. Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJJR. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. 2011;16(4):611-6.
132. Spolski R, Leonard WJJNrDd. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. 2014;13(5):379-95.
133. Coquet JM, Kyparissoudis K, Pellicci DG, Besra G, Berzins SP, Smyth MJ, et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. 2007;178(5):2827-34.
134. Vogelzang A, McGuire HM, Yu D, Sprent J, Mackay CR, King CJI. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. 2008;29(1):127-37.
135. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TTJTii. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses. 2008;29(6):290-4.
136. Spolski R, Leonard WJJCoii. The Yin and Yang of interleukin-21 in allergy, autoimmunity and cancer. 2008;20(3):295-301.
137. Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. 2000;408(6808):57-63.

- 138.** Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, Filipovich AH, Adelstein S, Modi WS, et al. Interleukin-2 receptor  $\gamma$  chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. 1993;73(1):147-57.
- 139.** Ozaki K, Kikly K, Michalovich D, Young PR, Leonard WJ. Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor  $\beta$  chain. 2000;97(21):11439-44.
- 140.** Strengell M, Sareneva T, Foster D, Julkunen I, Matikainen SJ. IL-21 up-regulates the expression of genes associated with innate immunity and Th1 response. 2002;169(7):3600-5.
- 141.** Suto A, Nakajima H, Hirose K, Suzuki K, Kagami S-i, Seto Y, et al. Interleukin 21 prevents antigen-induced IgE production by inhibiting germ line C $\epsilon$  transcription of IL-4-stimulated B cells. 2002;100(13):4565-73.
- 142.** Leonard WJ, Wan C-K. IL-21 signaling in immunity. 2016;5-6.
- 143.** Leonard WJ, Spolski RJ. Interleukin-21: a modulator of lymphoid proliferation, apoptosis and differentiation. 2005;5(9):688-98.
- 144.** Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. 2000;13(5):715-25.
- 145.** Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R $\beta$ 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. 2002;168(11):5699-708.
- 146.** Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. 2004;202(1):96-105.
- 147.** Garg A, Servis D, Cepika AM, Toellner KM, Grafton G, Taylor DR, et al. Type I cytokine profiles of human naive and memory B lymphocytes: a potential for memory cells to impact polarization. 2006;118(1):66-77.
- 148.** Tang C, Chen S, Qian H, Huang WJ. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. 2012;135(2):112-24.
- 149.** Li Y, Wang H, Lu H, Hua SJ. Regulation of memory T cells by interleukin-23. 2016;169(3):157-62.
- 150.** Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. 2006;442(7101):461-5.
- 151.** Cauli A, Piga M, Floris A, Mathieu AJ. Current perspective on the role of the interleukin-23/interleukin-17 axis in inflammation and disease (chronic arthritis and psoriasis). 2015;4:185-6.
- 152.** Warren RB, Gooderham M, Burge R, Zhu B, Amato D, Liu KH, et al. Comparison of

- cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: results from a network meta-analysis. 2020;82(5):1138-49.
153. Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells. 2001;276(40):37692-9.
  154. Wiekowski MT, Leach MW, Evans EW, Sullivan L, Chen S-C, Vassileva G, et al. Ubiquitous transgenic expression of the IL-23 subunit p19 induces multiorgan inflammation, runting, infertility, and premature death. 2001;166(12):7563-70.
  155. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. 2014;224:164-75.
  156. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. 1989;86(24):9697-701.
  157. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. 1997;387(3):147-63.
  158. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. 1997;272(32):19633-6.
  159. Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saito H, Nishimura S. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. 1984;12(4):2127-36.
  160. Kasai, H. "Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA by auto-oxidized unsaturated fatty acids." Medical biochemical and chemical aspects of free radicals (1988): 1021-1023.
  161. Graille M, Wild P, Sauvain J-J, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf N. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis. 2020;21(11):3743-4.
  162. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. 2009;27(2):120-39.
  163. Loft S, Møller PJA. Oxidative DNA damage and human cancer: need for cohort studies. 2006;8(5-6):1021-31.
  164. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. 1996;74(6):297-312.
  165. Loft S, Larsen PN, Rasmussen A, Fischer-Nielsen A, Bondesen S, Kirkegaard P, et al. Oxidative DNA damage after transplantation of the liver and small intestine in pigs. 1995;59(1):16-20.
  166. Shimoda R, Nagashima M, Sakamoto M, Yamaguchi N, Hirohashi S, Yokota J, et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis. 1994;54(12):3171-2.

- 167.** Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamaguchi R, et al. Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. 1997;18(9):1763-6.
- 168.** Shimoi K, Kasai H, Yokota N, Toyokuni S, Kinoshita S, Nishino K, et al. Comparison between high-performance liquid chromatography and enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human urine. 2002;11(8):767-70.
- 169.** Yoshida R, Ogawa Y, Kasai H, et al. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine values measured by an ELISA correlated well with measurements by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. 2002;11(10):1076-81.
- 170.** Haghdoust S, Sjölander L, Czene S, Harms-Ringdahl M, et al. The nucleotide pool is a significant target for oxidative stress. 2006;41(4):620-6.
- 171.** Gaïni S, Koldkjær OG, Pedersen SS, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. 2006;10(2):1-10.
- 172.** Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, van der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. 2003;29(12):2157-61.
- 173.** Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. 2009;54(23):2129-38.
- 174.** Lee YT, Gong M, Chau A, Wong WT, Bazoukis G, Wong SH, et al. Pentraxin-3 as a marker of sepsis severity and predictor of mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2018;76(1):1-10.
- 175.** Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu BJH, et al. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. 2013;42(2):139-45.
- 176.** Faix RD, et al. Biomarkers of sepsis. 2013;50(1):23-36.
- 177.** Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K-i, Nakamura MJC. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. 2005;29(4):169-75.
- 178.** Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K, et al. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). 2003;61(3):287-97.
- 179.** Ramírez P, Ferrer M, Gimeno R, Tormo S, Valencia M, Piñer R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. 2009;37(5):1691-5.

180. Angus DC, Yang L, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. 2007;35(4):1061-7.
181. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, Barraud D, Nace L, Levy B, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. 2007;33(8):1347-53.
182. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Fuger GF, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. 1998;44(1):161-7.
183. Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz AKJWL. Clinical usefulness of neopterin. 2008;61(10-12):269-72.
184. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J, Aas. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. 2002;46(4):398-404.
185. Rafeq S, Shah A, Preston J. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. 2009;63:36-41.
186. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller BJ. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. 2011;37(6):970-80.
187. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. 2007;33(6):970-7.
188. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. 2011;15(3):1-9.
189. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, Llorente AJ. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. 2010;60(5):313-9.
190. Gros A, Roussel M, Sauvadet E, Gacouin A, Marqué S, Chimot L, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients. 2012;38(3):445-52.
191. Panteghini MJ. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. 2004;25(14):1187-96.
192. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller BJ. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. 2004;9(1):1-9.
193. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. 2018;392(10141):75-87.

194. Goldstein BJPCCM. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. 2005;6:2-8.
195. Guzman-Cottrill J, Cheesebrough B, Nadel S, Goldstein B. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and septic shock. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Fourth Edition: Elsevier Inc.; 2012; 97-103.
196. Bridges BC, Hardison D, Pietsch JJJops. A case series of the successful use of ECMO, continuous renal replacement therapy, and plasma exchange for thrombocytopenia-associated multiple organ failure. 2013;48(5):1114-7.
197. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. 2017;18(9):884-5.
198. Parija SC. Textbook of Microbiology & Immunology-E-book: Elsevier Health Sciences; 2013;
199. Podschun R, Ullmann UJCmr. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. 1998;11(4):589-603.
200. Kuehn BMJJ. “Nightmare” bacteria on the rise in US hospitals, long-term care facilities. 2013;309(15):1573-4.
201. Brisse S, Grimont F, Grimont PAJP. The genus klebsiella. 2006;6(chapter 3.3. 8):159-96.
202. Paczosa MK, Meccas JJM, Reviews MB. Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense. 2016;80(3):629-61.
203. Yinnon A, Butnaru A, Raveh D, Jerassy Z, Rudensky BJQAIJoM. Klebsiella bacteraemia: community versus nosocomial infection. 1996;89(12):933-42.
204. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. 2014;370(13):1198-208.
205. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou DJFm. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. 2014;9(9):1071-81.
206. Murphy CN, Mortensen MS, Krogfelt KA, Clegg SJI, immunity. Role of Klebsiella pneumoniae type 1 and type 3 fimbriae in colonizing silicone tubes implanted into the bladders of mice as a model of catheter-associated urinary tract infections. 2013;81(8):3009-17.
207. Olling SJSJoID. Sensitivity of gram-negative bacilli to the serum bactericidal activity: a marker of the host-parasite relationship in acute and persisting infections. 1977;9(sup10):1-40.

208. Bullen J, Rogers HJ, Griffiths EJ. *Immunology*. Role of iron in bacterial infection. 1978;1:1-35.
209. Doebbeling B. *Infections*. Epidemics: identification and management. 1993;177-206.
210. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy JJ. *Journal of Microbiology and Society*. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2018;32(1):76-7.
211. Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, Castro AP, Silva V, Capita R, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum  $\beta$ -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. 2021;16(5):2505-25.
212. Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Xidopoulos G, Pliagos A, Chatzipantazi V, et al. Imported KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infection control measures to restrain their dissemination. 2012;
213. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber M, Carmeli Y. *Journal of Clinical Microbiology*. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. 2015;21(1):30-4.
214. Fournier C, de Sousa MA, Escriva BF, Sales L, Nordmann P, Poirel L. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthcare students, at the Portuguese Red Cross Health School of Lisbon, Portugal. 2020;22:733-7.
215. Alekshun MN, Levy SB. *Journal of Molecular Biology*. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. 2007;128(6):1037-50.
216. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld G. *Critical Care Medicine*. Critical care and the global burden of critical illness in adults. 2010;376(9749):1339-46.
217. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. 2014;15(9):798-9.
218. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. *Pediatrics*. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. 2007;119(3):487-94.
219. De Castro, Roberta Esteves Vieira, et al. "Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children." *Pediatric Critical Care Medicine* 21.10 (2020): 924-925.
220. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. 2015;15(1):46-54.
221. Ames SG, Davis BS, Angus DC, Carcillo JA, Kahn JM. *Critical Care Medicine*. Intensive

- tWFOp, et al. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. 2018;19(5):390-1.
- 222.** Evans IV, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kisson N, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. 2018;320(4):358-67.
- 223.** Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberoglu K, Yuluğ N, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. 1999;43(3):373-8.
- 224.** Ku Y-H, Chuang Y-C, Chen C-C, Lee M-F, Yang Y-C, Tang H-J, et al. Klebsiella pneumoniae isolates from meningitis: epidemiology, virulence and antibiotic resistance. 2017;7(1):1-10.
- 225.** Togawa A, Toh H, Onozawa K, Yoshimura M, Tokushige C, Shimono N, et al. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in Klebsiella pneumoniae bacteremia patients: a retrospective cohort study. 2015;21(7):531-7.
- 226.** Pepys MJOtom. The acute phase response and C-reactive protein. 1995;2:1527-33.
- 227.** Gabay C, Kushner IJNEjom. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. 1999;340(6):448-54.
- 228.** Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fabinder J, Reinhart KJCCm. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with sepsis. 1999;27(9):1814-8.
- 229.** Matson A, Soni N, Sheldon JJA, care i. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. 1991;19(2):182-6.
- 230.** Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent J-LJCCm. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. 1999;27(3):498-504.
- 231.** Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix JJCid. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. 2004;39(2):206-17.
- 232.** Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang LJJJob. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. 2019;120(4):5852-9.
- 233.** Rojas-Moreno C, Regunath HJJJoahm, volume 8, issue 1. Procalcitonin in sepsis. 2016;
- 234.** Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. 2018;22(1):1-11.
- 235.** Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot J-P, Doise J-M, Prin S, et al. Serum procalcitonin

- elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. 2008;8(1):1-8.
- 236.** Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima TJC, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. 2013;13(3):165-70.
- 237.** Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. 2014;18(2):1-13.
- 238.** Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. 2011;39(4):671-2.
- 239.** Ginde AA, Camargo Jr CA, Shapiro NIJAem. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. 2011;18(5):551-4.
- 240.** McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris ANJotAMDA. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. 2011;12(3):208-11.
- 241.** Upala S, Sanguankeo A, Permpalung NJBa. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. 2015;15(1):1-11.
- 242.** Froeschle GM, Bedke T, Boettcher M, Huber S, Singer D, Ebenebe CUJPr. T cell cytokines in the diagnostic of early-onset sepsis. 2021;90(1):191-6.
- 243.** Sugitharini V, Prema A, Berla Thangam EJIR. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis. 2013;62(12):1025-34.
- 244.** Tan P, He L, Xing C, Mao J, Yu X, Zhu M, et al. Myeloid loss of Beclin 1 promotes PD-L1 hi precursor B cell lymphoma development. 2020;129(12):5261-77.
- 245.** O'Dwyer MJ, Mankan AK, White M, Lawless MW, Stordeur P, O'Connell B, et al. The human response to infection is associated with distinct patterns of interleukin 23 and interleukin 27 expression. 2008;34(4):683-91.
- 246.** Belladonna ML, Vacca C, Volpi C, Giampietri A, Fioretti MC, Puccetti P, et al. IL-23 neutralization protects mice from Gram-negative endotoxic shock. 2006;34(3-4):161-9.
- 247.** Chen X, Jiang D, Tang Y, Xu C, Zhi S, Hong G, et al. Predictive values of serum 8-hydroxydeoxyguanosine on disease progression and prognosis of patients with sepsis. 2022;38(3):207-14.
- 248.** Cao L-F, Cheng J-Y, Xu Z, Feng C-M, Zhao H, Wang X-M, et al. Serum 8-hydroxydeoxyguanosine is a potential indicator for the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. 2022;208(2):321-7.
- 249.** Bahar I, Elay G, Başkol G, Sungur M, Donmez-Altuntas HJJocc. Increased DNA damage

and increased apoptosis and necrosis in patients with severe sepsis and septic shock. 2018;43:271-5.

- 250.** Lorente L, Martin MM, Gonzalez-Rivero AF, Perez-Cejas A, Abreu-Gonzalez P, Ortiz-Lopez R, et al. Association between DNA and RNA oxidative damage and mortality in septic patients. 2019;54:94-8.

