



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EğİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**HEPSİDİNİN SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA
TANISAL DEğERLİLİğİ**

DR. BÜŞRA BİLDİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**HEPSİDİNİN SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA
TANISAL DEĞERLİLİĞİ**

DR. BÜŞRA BİLDİK

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. BAŞAR CANDER**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana desteklerini esirgemeyen Sayın Hocam Prof.Dr. Başar Cander'e minnet ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tez çalışmamın başından itibaren yanımda olan ve desteğiyle beni onurlandıran Sayın Hocam Doç.Dr.Ramazan Güven'e yürekten teşekkür ederim.

Daha hekim olmak ne demek bilemezken, acil tıp uzmanı olmak için girdiğim bu yolda pek çok desteğim oldu elbette. Başladığım ilk andan itibaren, her yeni günde yolumu yeniden aydınlatan; bana örnek olarak önce iyi bir hekim ardından da bir bilim insanı olmayı öğreten ağabeylerim Uzm.Dr.Utku Murat Kalafat ve Uzm.Dr.Serkan Doğan'a bir ömür boyu minnettar olacağım.

Koridorlarında toyluğumu ve korkularımı bir kenara bırakıp olgunlaştığım bu hastaneye adım attığım ilk gün daha dün gibi hala aklımda. Daha o günlerde elimden tutup beni sevgiyle sarmalayan, bana öğretmeyi öğreten başta Uzm.Dr.Rabia Birsen Tapkan, Uzm.Dr.Ramiz Yazıcı, Uzm.Dr.Ali Sağlık ve Uzm.Dr.Ayşe Fethiye Basa Kalafat olmak üzere tüm kıdemlilerime teşekkürü bir borç bilirim.

Kimi zaman eğlenceli kimi zaman yorucu bu yolculukta elele yürüdüğüm, birlikte büyüdüğüm ve çok şey öğrendiğim eşkıdemlerim Asis.Dr.Melis Dörter ve Asis.Dr.Doğanay Can'a bana bu şehirde bir aile oldukları için; ilk çömezim Asis.Dr.Gülcan Çağlar nezdinde tüm asistan arkadaşlarıma bana kıdemli olma duygusunu tattırdıkları için teşekkür ederim.

Nefes aldığım her gün varlıkları için şükrettiğim, benimle gurur duyduklarını bana her zaman hissettiren ilk öğretmenim, idolüm ve canım annem Nurcan Bildik'e, sevgi dolu babam Mehmet Bildik'e ve en iyi arkadaşım, sırdaşım, en değerlim, kıymetlim Bilge Su Bildik'e tüm kalbimle sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Hemşire arkadaşlarım başta olmak üzere tüm hastane personeline ve elbette beni büyütüp hekim olmanın gururunu yaşamama vesilen olan hastalarım yürekten teşekkür eder, ettiğim yemini asla unutmayaçağım söz veririm.

Dr. Büşra Bildik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ÇİZELGE LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIMLAMALAR	2
2.1.1 Sepsis	2
2.1.2 Septik Şok.....	6
2.2.ETİYOLOJİ.....	6
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	8
2.5.SKORLAMA SİSTEMLERİ	11
2.5.1. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA).....	11
2.5.2. qSOFA	13
2.5.3. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)	13
2.6. TANIYA YARDIMCI BİYOBELİRTEÇLER.....	15
2.6.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa.....	15
2.6.2. Interlökin 6.....	18
2.6.3. C-Reaktif Protein	20
2.6.4. Laktat	22
2.7. HEPSİDİN.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....	28
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	28
3.3. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ.....	29
3.3.1 Biyokimyasal Analiz.....	29

3.3.2. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) analizi.....	29
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	29
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	40
6.LİMİTASYONLAR.....	45
7.SONUÇ.....	46
8.KAYNAKLAR.....	47
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	54
EK 2. TEZ ETİK KURUL ONAYI.....	56



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP: American Society of Critical Care Medicine

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

APC: Antigen presenting cell

AUC: Area under the curve

BMP 6: Bone morphogenetic protein 6

CD: Cluster of differentiation

COX: Siklooksijenaz

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

GKS: Glasgow koma skalası

HAMP: Hepsidin antimikrobiyal peptit

IFN: Interferon

Ig: Immünglobulin

IL: İnterlökin

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksid sentaz

ISE: İyon seçici elektrod

JAK: Janus Kinaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

LEAP-1: Liver-Expressed Antimicrobial Peptide 1

LODS: Logistic Organ Dysfunction Score

LOX: Lipoksijenaz

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

NF- κ B: Nükleer faktör kappa B

NTP: Nükleosit trifosfat

OAB: Ortalama arterial basınç

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PAMP: Patojen ilişkili moleküler paternler

PIRO: Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction

PRR: Patern tanıma reseptörleri

qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assesment

RNA: Ribo nükleik asit

ROC: Receiver operating curve

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOAP: The Sepsis Occurance in Acutely Ill Patients

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment

STAT: Signal transducer and activator of transcription

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör



ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru

Çizelge 2.2. APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) skorlaması

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarının biyobelirteç değerleri

Çizelge 4.2. Sepsis ve septik şok gruplarında klinik göstergelerin karşılaştırılması

Çizelge 4.3. Sepsis ve septik şok gruplarında biyokimya ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Çizelge 4.4. Sepsis ve septik şok gruplarında klinik skorlamaların karşılaştırılması

Çizelge 4.5. Sepsis ve septik gruplarında inflamatuvar biyobelirteçlerin karşılaştırılması

Çizelge 4.6. Sepsis ve septik şok gruplarında biyobelirteçlerin birbiri arasındaki korelasyon

Çizelge 4.7. Sepsis ve septik şok ayrımında hepsidin ve SOFA'nın sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Enfeksiyon, SIRS ve sepsis ilişkisi

Şekil 2.2. qSOFA ve SOFA akış şeması

Şekil 2.3. Sepsis patofizyolojisi

Şekil 2.4. qSOFA kriterleri

Şekil 2.5. TNF α 'nın üretimi ve görevleri

Şekil 2.6. IL-6 salgılayan hücreler

Şekil 2.7. IL-6'nın görevleri

Şekil 2.8. CRP üretimi ve görevleri

Şekil 2.9. Laktat oluşumu ve metabolizması

Şekil 2.10. Hepatik hepsidin sentezinin düzenlenmesi ve etkileri

Şekil 4.1. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımları

Şekil 4.2. Gruplara göre yaş dağılımlarının gösterimi

Şekil 4.3. Hepsidin, IL-6, TNF α ile septik şok tanısının receiver operating curve (ROC) analizi ile gösterimi

ÖZET

HEPSİDİNİN SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA TANISAL DEĞERLİLİĞİ

AMAÇ

Sepsis, sistemik, kontrolü zor ve yıkıcı etkileri olan, konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonudur. Patofizyolojinin anlaşılmasında gelişmeler yaşanmasına, yoğun bakım imkânlarının gelişmesine ve farmakoterapi imkânlarının artışına rağmen, sepsiste mortalite ve morbidite oranları yüksek kalmıştır. Bu hastaların tanısını hızlandırmak ve sepsisin ciddiyetini belirleyebilmek tedavinin hızlanmasına, dolayısıyla mortalite ve morbiditenin azalmasına sebep olacaktır. Hepsidin; hepatositlerde sentezlenen, demir metabolizmasının baş hormon regülatörü, antimikrobiyal peptit ve akut faz reaktanıdır. Bu çalışmada, konak savunmasına katkıda bulunarak sepsiste etkinlik gösteren bu peptidin, sepsis ve septik şok hastalarında tanisal değerliliğini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, acil servisimize başvurup sepsis tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilmiştir. Başvuru anında enfeksiyon şüphesi olan hastalarda qSOFA skoruna bakılmış, qSOFA skoru 2 ve 2'nin üzerinde olan hastalarda SOFA skoru hesaplandı. SOFA skoru 2 ve 2'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk bir saat içinde uygun sıvı tedavisi ile vazopressör olmaksızın OAB \geq 65 mmHg ve laktat seviyesi \leq 2 olan hastalar sepsis grubuna dahil edilirken, uygun sıvı tedavisine rağmen vazopressör ile OAB \geq 65 mmHg ve laktat değeri $2 >$ mmol/L olan hastalar septik şok grubuna dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda yer alan hastalarda hepsidin, CRP, IL-6, TNF α ve lökosit değerlerine bakıldı; SOFA ve APACHE II skorlarında yer alan parametreler ve toplam puanları kaydedildi. Verilerin dağılımının normalitesinin test edilmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi, ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi ve korelasyon belirlenmesi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Belirlenen veriler için ROC analizi ve AUC değerleri hesaplandı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya sağlıklı kontrol grubu (n=23) ve hasta grubu [sepsis (n=32) ve septik şok (n=31)] olmak üzere 86 vaka dâhil edildi. Kontrol, sepsis ve septik şok grubunun yaş dağılımları incelendiğinde ortalama±standart deviyasyon değerleri sırasıyla 60,73±13,34; 73,4±17,8 ve 71,4±12,4 olarak bulundu. Biyobelirteçler ile ikili çalışma gruplarının ilişkisi incelendiğinde hepsidin, lökosit, TNF α , IL-6 ve CRP değerleri için kontrol grubu ile hasta gruplarının toplamı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Kontrol-sepsis gruplarının karşılaştırılmasında; lökosit, TNF α , IL-6 ve CRP değerlerinde anlamlılık mevcutken hepsidin değerleri anlamlı bulunmadı. Ancak sepsis-septik şok karşılaştırmasında diğer biyobelirteçlerde anlamlılık saptanmazken, hepsidinde anlamlılık saptandı ($p=0,043$). Biyobelirteçlerin birbiri, SOFA ve APACHE II ile korelasyonu incelendiğinde hepsidinin IL-6, SOFA ve APACHE II ile arasında anlamlı korelasyon saptandı. (Sırasıyla $p=0,001$; $0,003$; $0,007$).

Sepsis-septik şok ayırımında hepsidin ve SOFA'nın belirlenen cut off değerleri için (hepsidin 9,41 ve SOFA 7,5) karşılaştırılması yapıldı. Hepsidinin sensitivitesi %96,7; spesifisitesi %37,5; PPV %60 ve NPV %92,31 olarak belirlenirken, SOFA'nın sensitivitesi %80,65; spesifisitesi %57,14; PPV %58,14 ve NPV %80 olarak hesaplandı.

SONUÇ

Yoğun bakım öncesi dönemde hastalığın ciddiyetini belirleyebilmek, tedavi konusunda önemli bir hız kazandıracak ve mortalitenin azalmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, hepsidinin septik şok tanısında yararlı bir biyobelirteç olabileceği ve hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Hepsidin, sepsis, septik şok

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF HEPCIDIN IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

AIM

Sepsis is organ dysfunction, which is systemic, difficult to control and has destructive effects, due to the host's irregular response to infection. In spite of improvements in understanding of the pathophysiology, the development of intensive care facilities and the increase of pharmacotherapy opportunities; mortality and morbidity rates remained high in sepsis. Accelerating the diagnosis of these patients and being able to determine the severity of sepsis will speed up the treatment and thus decrease mortality and morbidity. Hecpidin is the regulator of iron metabolism, also antimicrobial peptide and acute phase reactant which is synthesized in hepatocytes. In this study, we aimed to determine the diagnostic value of this peptide, which is effective in sepsis by contributing to host defense, in patients with sepsis and septic shock.

MATERIAL AND METHOD

The study was carried out with patients who were admitted to the emergency department and were diagnosed with sepsis and healthy volunteers. At the time of admission, the qSOFA score was checked in patients with suspected infection, and the SOFA score was calculated in patients who had a qSOFA score of 2 and above. Patients with a SOFA score of 2 and above were included in the study. Patients with $OAB \geq 65$ mmHg and lactate level ≤ 2 without vasopressor with appropriate fluid therapy within the first hour are included in the sepsis group, while patients with $OAB \geq 65$ mmHg and lactate value $2 > \text{mmol} / \text{L}$ with vasopressors despite appropriate fluid therapy were included in the septic shock group. Hecpidin, CRP, IL-6, TNF α and leukocyte values were noted in the patient and control groups; Parameters and total scores of SOFA and APACHE II were recorded. Kolmogorov-Smirnov test to test the normality of the distribution of data, Mann-Whitney U for binary group comparison, Pearson chi-square test to compare categorical data and Spearman correlation test to determine correlation were used. ROC analysis and

AUC values were calculated for the determined data. $P < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 86 cases, as healthy control group ($n=23$) and patient group [sepsis ($n=32$) ve septic shock ($n=31$)] were included in the study. When the age distribution of the control, sepsis and septic shock groups were evaluated, the mean \pm SD values were found to be 60.73 ± 13.34 , 73.4 ± 17.8 and 71.4 ± 12.4 respectively. When the relationship between biomarkers and binary study groups was evaluated; a statistically significant difference was observed between the control group and the patient group for hepcidin, leukocyte, TNF α , IL-6 and CRP values ($p < 0.05$). While leukocyte, TNF α , IL-6 and CRP values were significant in binary comparison of control-sepsis groups; hepcidin values were not significant. However, no significance was found in other biomarkers in the comparison of sepsis-septic shock, while there was statistically significant difference in hepcidin values ($p=0.043$). When the correlation of biomarkers with each other, also with SOFA and APACHE II was evaluated, a significant correlation was found between hepcidin and IL-6, SOFA, APACHE II (Respectively $p=0.001$; 0.003 ; 0.007). Hepcidin and SOFA score were compared in distinguishing between the sepsis and septic shock for the determined cut off values (Hepcidin 9,41 ng/mL and SOFA 7,5). While sensitivity, specificity, PPV and NPV was calculated for hepcidin as 96,7%; 37,5% ; 60% and 92,31% respectively; these were calculated for SOFA as 80.65%; 57.14%; 58.14% and 80% respectively.

CONCLUSION

Being able to determine the severity of the disease in the pre-intensive care period will speed up the treatment significantly and help to reduce mortality. According to the obtained findings in our study, we believe that hepcidin may be a useful biomarker in the diagnosis of septic shock and it is correlated to the severity of the disease.

Keywords: Hepcidin, sepsis, septic shock

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, düzensiz konak yanıtı olarak tanımlanabilen, kabul edilemez derecede yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili komplike bir hastalıktır (1). Patofizyolojinin anlaşılmasında gelişmeler yaşanmasına, yoğun bakım imkanlarının gelişmesine ve farmakoterapi imkanlarının artışına rağmen, sepsiste mortalite ve morbidite oranları yüksek kalmıştır. Sepsis halen tüm dünyadaki en önemli mortalite nedenlerinden biri olup, insidansındaki yükseklik nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2017 yılında sepsisi küresel sağlık önceliği haline getirmiştir. (3)

1992 yılında sepsisin en ilkel tanımlamasının yapılmasından bu yana (4), tanımlamalar ve tanı kriterleri zaman içinde değişmiştir. En son 2016 yılında Sepsis-3 konsensusu ile yapılmış sepsis ve septik şok tanımları güncel pratikte kabul görmekte olup, sepsis tanısı için “Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi” (SOFA) kriterlerinin ve yatak başı değerlendirmede Quick SOFA (qSOFA) kriterlerinin kullanımı önerilmiştir (5). Ancak halen altın standart bir test bulunmamaktadır (5). Bu durum tanı koymayı zorlaştırmakta dolayısıyla tedaviye başlamayı geciktirmektedir. Sepsis ön tanısı ile sıklıkla acil servislere başvuran bu hastaların tanısını ve hastalığın ciddiyetini erken belirleyebilmek tedavinin hızlanmasına dolayısıyla mortalite ve morbiditenin azalmasına sebep olacaktır.

Hepsidin inflamasyonda ve enfeksiyon hastalıklarının varlığında hepatositlerde sentezlenen demir metabolizmasının baş hormon regülatörü, antimikrobiyal peptit ve akut faz reaktanıdır (6). Ayrıca mikroorganizmaların demire ulaşımını engelleyerek konak yanıtına da katkıda bulunmaktadır (7). Bu durum enfeksiyona kontrolsüzce verilen bir yanıt olarak tanımlanan sepsis tanısında önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada konak savunmasına katkıda bulunarak sepsiste etkinlik gösteren bu peptidin, sepsis ve septik şok hastalarında tanısız değerliliğini ve diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMALAR

2.1.1 Sepsis

Sepsis bir enfeksiyona karşı verilen fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormal yanıtların yarattığı kontrolsüz bir sendromdur (5). Yıllar içinde pek çok kez tanımlanmış olsa da, sepsis 2700 yıldır benzer anlamıyla kullanılmakta ve tarihsel önemi olan kitaplarda yer almaktadır. Sepsis, orijinal kelime kökeni olarak Yunanca'dan gelmekte olup "Bakteri varlığında hayvan ve bitkilerin bozulması" anlamındadır. İlk kullanıldığı yer olan Homer'ın şiirlerinde "Sepo" kelimesinden türetilmiş bir fiil olup bu kelime "Ben çürüdüm" demektir (8, 9). Hipokrat'tan Aristoteles'e pek çok kişi tarafından tarihin farklı bölümlerinde kullanılmış olan bu terim, yıllar içinde patofizyolojisindeki karanlık alanların aydınlatılması ile daha keskin sınırlar elde etmiştir.

Bone ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınladıkları gözlemlerine (10) ve Göğüs Hastalıkları Amerikan Koleji (ACCP) ve Yoğun Bakım Topluluğu (SCCM) tarafından yapılan konsensusun 1992 yılında yayınlanan kararlarına göre (Sepsis-1) sepsis bir enfeksiyona karşı adaptasyonu bozuk sistemik yanıt olarak tanımlanmıştır. Sepsis ile ilişkili kavramlar ayrıntılı olarak ortaya konmuş ve bir terminoloji birliğine ulaşmak hedeflenmiştir. Bu konsensusa göre;

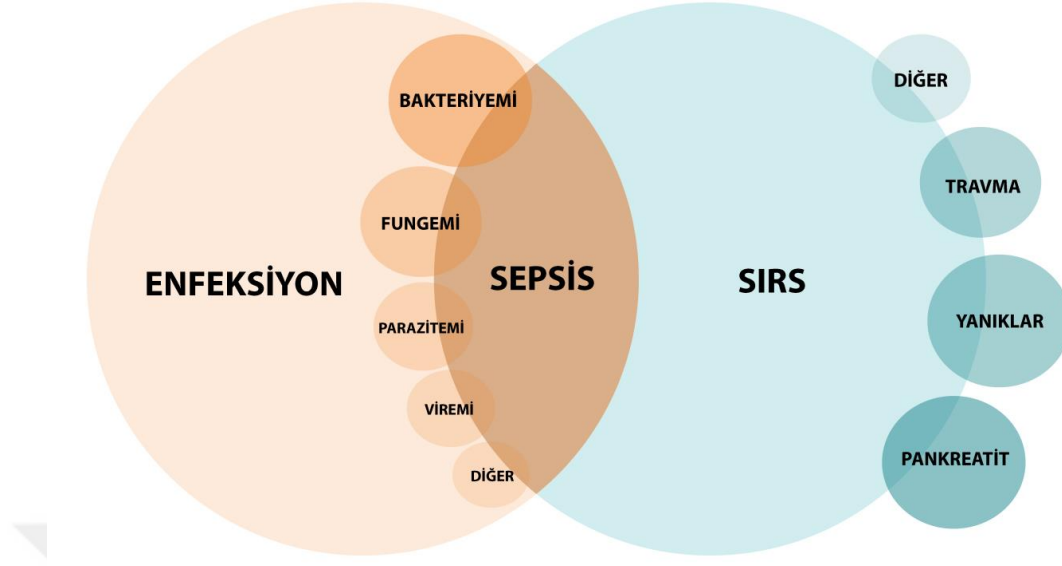
1. Enfeksiyon, mikroorganizmaların varlığında ortaya çıkan inflamasyon yanıtı ya da steril sayılan konak dokularının bu organizmalar tarafından invazyona uğraması
2. Bakteriyemi, kanda bakteri varlığı
3. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), her türlü ciddi klinik saldırılara karşı geliştirilen konak sisteminin inflamatuvar yanıtı
4. Sepsis, enfeksiyona karşı geliştirilen sistemik yanıt
5. Ciddi sepsis, sepsise ek olarak organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon ve hipotansiyon durumunun gözlenmesi (Laktik asidoz, oligüri ya da mental durum değişikliği gözlenebilir)

6. Septik şok, uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis nedeniyle oluşan hipotansiyon ve perfüzyon anormallikleri
7. Multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS), homeostazisin müdahale olmadan sağlanamadığı, akut kritik hastada değişken organ fonksiyonu olarak tanımlanmıştır (11).

Bu konsensusta bahsedilen SIRS tanımı için belirlenen kriterler;

1. Vücut sıcaklığının $38^{\circ}\text{C} <$ veya $36^{\circ}\text{C} >$ olması
2. Kalp hızının 90/dakika üzerinde olması
3. Solunum hızının 20/dk üzerinde veya parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO_2)'nin <32 mmHg olması
4. Beyaz kürenin $>12,000/\text{mikrolitre}$ veya $4000/\text{mikrolitre}$ olması ya da periferik yaymada %10'dan fazla band formların saptanması olarak belirlenmiş olup bahsedilen kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması SIRS olarak tanımlanmıştır.

Bu kriterlerin tanımlanmasından sonra, konsensus bildirisine SIRS ile ilişkili pek çok klinik durumun olduğu eklenmiş olup non-enfeksiyöz süreçlerin de SIRS oluşturabileceği bildirilmiştir. Bu duruma örnek olarak pankreatit, iskemi, multiple travma, doku hasarları, hemorajik şok gibi durumlar gösterilmiştir (11). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Enfeksiyon, SIRS ve sepsis ilişkisi

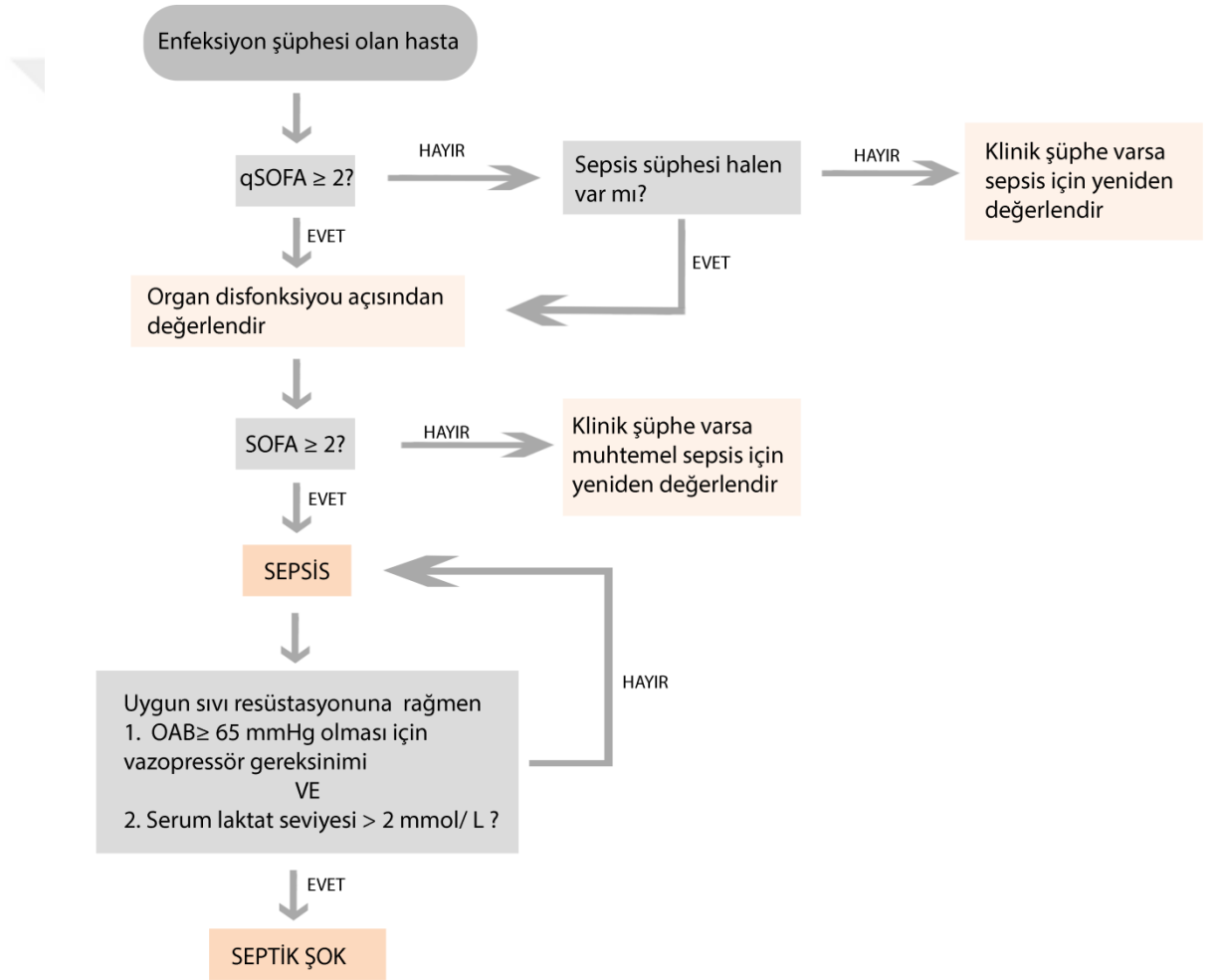
2001 yılında bir kez daha yapılan konsensus buluşmasında tanımlamalar, kanıta dayalı değerlendirmeleri ışığında gözden geçirilmiş ve bazı farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bu değişiklikler için gösterilen nedenlerden biri SIRS tanımının ve SIRS kriterlerinin bazılarının sepsise spesifikliğinin düşük olmasıdır. Bu nedenle bu konsensusta sepsis tanısında inflamasyonun bulgularından çok, organ sistemlerinin fonksiyonlara odaklanılmış ve PIRO (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction) modeli öne sürülmüştür (12).

Her ne kadar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçler kontrolsüz konak yanıtına dahil olsa da günümüzde sepsis artık sadece bir inflamasyon bozukluğu olarak anılmamaktadır. Bu değişikliğin temelleri 2001 yılındaki konsensus toplantısında atılmış, organ disfonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla SOFA ve LODS (Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru) gibi skorlamalar gündeme gelmiştir (12).

2016 yılında yeniden sepsis ve sepsis ilişkili tanımlamaların geçerliliği gündeme gelmiş; Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) ve SCCM tarafından gerçekleştirilen Sepsis-3 toplantısında sepsis ve sepsis ilişkili tanımlamalara en güncel hali kazandırılmıştır. Bu toplantının kararlarına göre sepsis; enfeksiyona karşı geliştirilen düzensiz konak yanıtıdır ve organ disfonksiyonu içerir. Bahsi geçen organ

disfonksiyonunu belirlemek adına SOFA skorunun kullanılması önerilmiş, SOFA daha fazla biliniyor ve daha kolay oluşu nedeniyle LODS gibi skorlamaların önüne geçmiştir (5).

Konsensus'un önerisine göre; qSOFA kriterleri klinisyeni organ disfonksiyonunu incelemek adına yönlendirmeli, uygun tedaviye başlamak ya da tedaviyi arttırmak adına yol gösterici olmalıdır (5). Çalışma ekibi tarafından önerilen akış şeması qSOFA ile yatak başında başlamakta ve SOFA ile devam etmektedir. (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. qSOFA ve SOFA akış şeması

2.1.2 Septik Şok

Septik şok en güncel tanımıyla, altta yatan dolaşımsal ve hücrel anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde arttıracak denli derin olduğu sepsis ilişkili durumdur (5). 1992 yılında yayınlanan konsensustan bu yana, septik şok ve hipotansiyon ilişkisi gündemdeyken (11) patofizyolojisindeki bazı olayların daha net anlaşılması ile birlikte tanımlamalar ve belirleyici kriterler de değişkenlik göstermiştir.

2001 yılında yapılan septik şok tanımı “Akut dolaşım yetmezliği durumu” şeklinde iken 2016 yılında tanım genişletilmiş ve septik şok, yalnızca kardiyovasküler disfonksiyon durumundan ayrılmaya çalışılmıştır. 2001 konsensusundaki tanıma, hücrel ve metabolik anormallikler eklenmiş ve septik şok kriterleri, bu değişkenleri tanımak üzere oluşturulmuştur.

Sepsis-3 toplantısında belirtilen kriterlere göre; uygun sıvı tedavisine rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg tutmak için vazopressör kullanımı gerektiren hipotansiyon ve serum laktat seviyesinin >2 mmol/L (18 mg/dL) olması septik şok göstergesi olarak belirtilmiştir. Bu durum hastane mortalitesinin %40’ın üzerinde olduğunu göstermektedir. Toplantıda “Uygun sıvı tedavisi” ve “vazopressör tedavi gerekliliği” kavramları keskin sınırlar kazanamamış ve tedavi için belirlenen hemodinamik hedeflere ve monitorizasyonda değerlendirilen değişkenlere bağlı olduklarından kullanıcı bağımlı kavramlar olarak ucu açık bırakılmıştır. Buna karşın hiperlaktatemi hastalığın ciddiyetini göstermede anlamlı bir parametre olarak belirtilip, yüksek laktat seviyelerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu söylenmiştir (5).

2.2.ETİYOLOJİ

Sepsis, neredeyse her çeşit mikroorganizmadan kaynaklanabilir, bu nedenle bu mortal sendromun bulguları çok geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir (1). Vakaların büyük kısmını bakterilerin oluşturduğu bilinse de mantarlar, virüsler ya da diğer enfeksiyöz ajanlar da etken olabilmektedir (13). Literatürde yer alan bazı çalışmalarda gram pozitif organizmaların insidansında artış gözlenirse de (14), The Sepsis Occurance in Acutely Ill Patients (SOAP) çalışmasında gram pozitif ve gram

negatif bakteriyal enfeksiyonların prevalansının neredeyse eşit olduğu bildirilmiştir (15). En sık izole edilen organizmalar ise Staphylococcus aureus, pseudomonas türleri ve Escherichia coli'dir (16).

Sepsis, toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinden kaynaklanabileceği gibi hastane ya da diğer sağlık tesislerinden de kaynaklanabilir (1). Sepsisin kaynağı olan enfeksiyonların bulunduğu yerler incelendiğinde, en sık akciğerler ve sonrasında sırasıyla batın, kan dolaşımı, renal ve genitoüriner sistem olduğu saptanmıştır (15, 16, 17).

Sepsis açısından risk faktörleri incelendiğinde 1 yaştan küçük ve 75 yaşından büyük olmak; kanser, diyabetes mellitus, splenektomi, orak hücreli anemi vb hastalıklar nedeniyle bozulmuş immuniteye sahip olmak sepsis için yüksek risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bunun yanında kemoterapi, uzun dönem steroid kullanımı, son 6 haftada cerrahi ya da büyük invaziv girişimler geçirmiş olmak; büyük kesi, yanık ya da cilt enfeksiyonları gibi nedenlerle cilt bütünlüğünün bozulmuş olması, intravenöz ilaç bağımlılığı ya da kalıcı kateterlerin bulunması, intravenöz ilaç bağımlılığı da sepsis için yüksek risk faktörlerindedir (18).

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Sepsis, yeryüzündeki her coğrafyada farklı patojenlerle de olsa, benzer mortalite ve morbidite oranlarına sahip küresel bir sorundur. İnsidansı her geçen gün daha da artmaktadır (19). Bu durumun her geçen gün yaşlanan dünya nüfusuyla, sepsise dair farkındalığı arttırmak amacıyla yürütülen kampanyaların artmasıyla ve elbette teknolojideki ilerlemelerle birlikte hastalara dair kayıtların daha ayrıntılı kaydedilmesiyle ilişkili olduğu düşünülebilir.İnsidansındaki artış ve tüm dünyada mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olduğu net olarak söylenebilse de sepsisin gerçek insidansı halen kesin olarak bilinmemektedir (2).Tüm bu veriler ışığında sepsisin global bir halk sağlığı sorunu olduğunu söylemek yanlış olamayacaktır.

İnsidansına dair verilerin pek çoğu gelişmiş ülkelerden gelmekte ve her yıl 2.8 milyon ölümün sepsis nedeniyle olduğu bildirilmektedir (20). Hastalığın ortaya çıkış semptomları ve kaynaklandığı yere göre klinik özellikleri çeşitlilik

gösterebildiğinden yıllık insidansı da farklılık göstermekte ve 100 000 kişide 300 ila 1000 vaka olarak değişmektedir (19).

Vakaların her geçen gün artışı, bu hastaların ilk başvurdukları yer olan acil servislerden başlayarak sağlık sistemi üzerinde bir yük oluşturmaktadır. Bu hastaların yarısından fazlasının yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerekecektir (21). En iyi senaryoda dahi bu hastaların %15-20 'si ölecek ve bu oran septik şok hastalarında %50'yi bulacaktır (22, 23, 24). Ayrıca mortalite, hastanede kalış süresinin uzunluğu, yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı ve iyileşme süresinde yaşayan kognitif ve fiziksel hasarlar maliyetleri de arttırmaktadır. Torio ve arkadaşlarının yayınladıkları verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde hastane maliyetleri incelendiğinde 20 milyar dolardan fazla maliyetin sepsis sebebi olduğu gözlenmiştir (25). 2001 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada vaka başına maliyetin 22 100 dolar olduğu saptanmıştır (21).

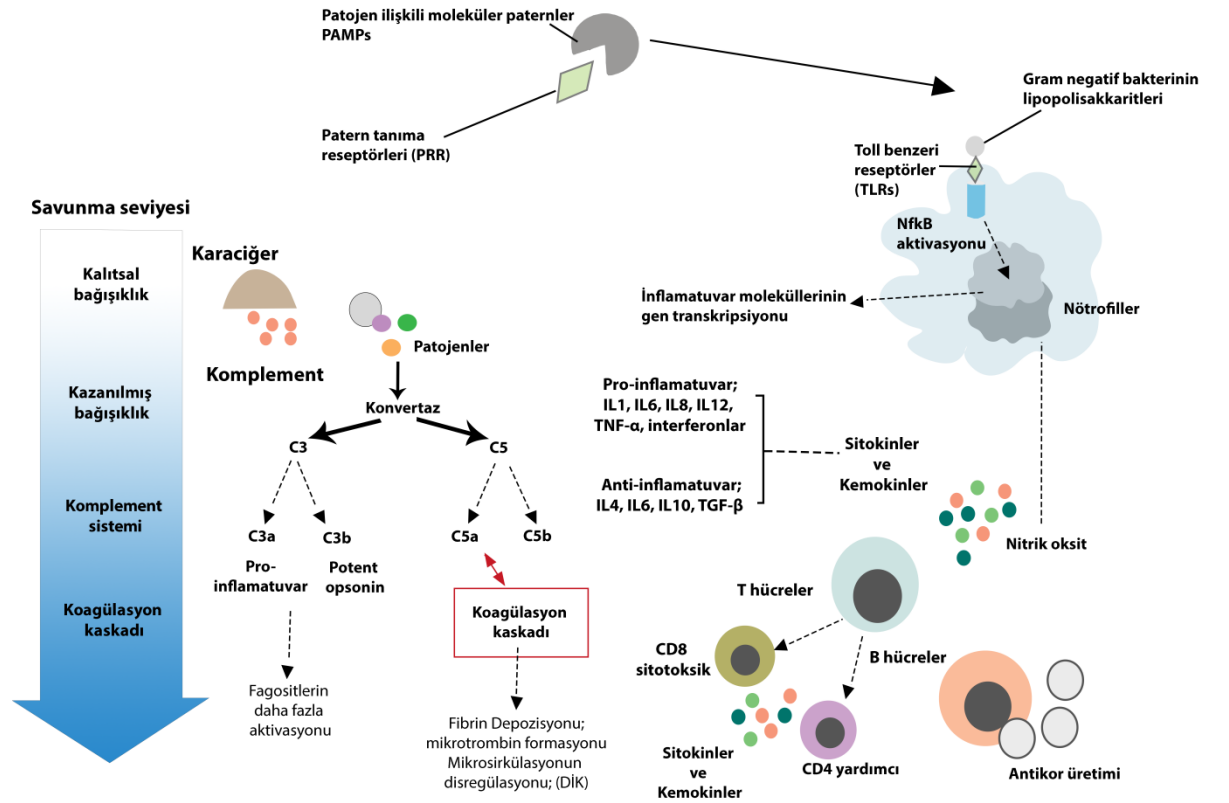
2.4. PATOFİZYOLOJİ

Sepsis; kardiyovasküler, nöronal, otonomik, metabolik ve koagülasyon gibi nonimmünolojik yollardaki major değişikliklerin yanında, endojen faktörlerin, pro ve antiinflamatuvar immün yanıtın dahil oluşuyla ortaya çıkan herhangi bir patojene karşı geliştirilen sistemik yanıtıdır (5). Pro ve anti-inflamatuvar yollar, apoptozis, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif mekanizmalar gibi intra ve ekstrasellüler olaylar sepsisli hastada farklılıkları yaratan süreçlerdir.

İnvaze olan patojene konak yanıtı, kalıtsal ve kazanılmış immün sistemlerin aktivasyonu ile başlar (26). Kalıtsal bağışıklık savunmanın ilk basamağını oluştururken, kazanılmış bağışıklık saldırıya karşı daha özelleşmiş ve sistemik hücrelerle yanıt verir. Burada amaç kazanılmış bağışıklık yanıtının patojenle karşılaştığında daha güçlü ve etkili ataklar oluşturmasıdır (27). Patojenle karşılaştığı ilk andan itibaren kalıtsal bağışıklık hücreleri çokça sitokin, kemokin, komplement aktivasyon ürünü salgılar (28, 29, 30). Buna benzerlik gösterecek şekilde kazanılmış bağışıklık yanıtı da antijen sunan hücreler (APCs) ile etkileştiği andan itibaren aktive olur.

Kalıtsal bağışıklığın yanıtı, enfeksiyöz organizmalar kaynaklı mikrobiyal ürünlerin ve endojen tehlike sinyallerinin tanınması ile başlar. İmmün, epitelyal ve endotel hücreler lokal olarak buldukları bölgede yaşanan invazyonları algılayan hücrelerdir ve bu hücrelerde yer alan yüzey reseptörleri tüm bu kaskadı başlatır (26).

Tehlike sinyalleri, mikroorganizmaların yüzeyinde yer alan ve patojen ilişkili moleküler paternler (PAMPs) olarak isimlendirilen moleküllerin tanınması olarak tariflenebilir. PAMPs için verilebilecek örnekler gram negatif bakterilerin lipopolisakaritleri, gram pozitif bakterilerin lipoteikoik asitleri, bakteriyel lizis sırasında ortaya çıkan ısı şok proteinleri ve DNA fragmanlarıdır. Bu paternler birbiriyle ve konak yanıtıyla sinerjistik etki gösterirler ve kalıtsal bağışıklık reseptörlerine bağlanıp septik inflamatuvar yanıtı tetiklerler (26) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3: Sepsis patofizyolojisi (31)

PAMPs ve diğer hasar yaratan moleküllerin tutunması için bulunan çok sayıda hücre ilişkili ve hücre içi reseptör mevcuttur. Bu reseptörlere patern tanıma reseptörleri

(PRR) adı verilir. Toll benzeri reseptörler (TLRs) vb bu tanıyıcı parçalar kompleks ve aşırı bir intrasellüler sinyal sistemini indüklerler. PAMPs ve bazı diğer moleküllerin TLRs gibi reseptörlerle tanınması mitojen aktive protein kinaz (MAPKs) ve Janus kinazların (JAKs) ve de nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'nin çekirdeğe translokasyonuna neden olur. Bu ara moleküller, erken aktivasyon genlerinin ekspresyonunu başlatırlar.

Bu erken aktivasyon genleri, makrofajlar ve nötrofillerden salgılanır. Bu genler, inflamasyonla ilişkili olan tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1(IL-1), 12, 18 ve interferonlardan (IFN) bazılarıdır (32). Bu sitokinler IL6, IL8, IFN γ , CC-kemokin ligand 2 vb sitokin ve kemokinlerin dahil olduğu başka bir inflamatuvar kaskadı başlatır. Eş zamanlı olarak da kazanılmış immüitenin komponentlerinin polarizasyonu ve supresyonu başlar. Kalıtsal bağışıklığın reseptörlerinin aktivasyonunun ve inflamatuvar sitokinlerinin üretiminin başladığı ilk anda koagülasyon sistemi, vasküler ve lenfatik endotelyum üzerindeki güçlü etkisi oluşmaya başlar ve sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gözlenir (33, 34).

Kazanılmış bağışıklık yanıtı, antijen spesifik B ve T hücrelerin proliferasyonunu da içerir. Bu hücrelerin yüzeyinde yer alan reseptörlere antijenler bağlandığında proliferasyon başlar. APC'ler antijenleri lenfositlere tanıtır. B hücreleri immunoglobulinler ve antijen spesifik antikorlar salgılar (26).

Kazanılmış bağışıklık içinde yer alan T hücreler başlıca 2 farklı tiptedir. CD 4 T hücreler çoğunlukla sitokin salgılayan yardımcı hücrelerken, CD 8 T hücreler sitotoksik hücrelerdir. Salgılayıcı grup olan CD 4 T hücreler de 2 büyük gruba ayrılır. Tip 1 yardımcı hücreler IL-2 ve IFN gama salgılayan tip 2 yardımcı hücreler IL 4, 5, 6 ve 10 salgıyanlar (35).

Geçmişte sepsis nedeniyle ölümlerin doğal bağışıklığın aşırı yanıtından kaynaklandığı düşünülse de; bugün sepsisin sadece aşırı inflamasyondan değil, aynı zamanda hasarlı kazanılmış bağışıklıktan da kaynaklandığını bilmekteyiz. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda anti ve pro-inflamatuvar sitokinlerin sepsiste eş zamanlı üretildiği gösterilmiştir (36). Deneysel çalışmaların verileri, kritik hastalarda

inflamasyonun devamlı ancak zayıflamış olduğunu kanıtlamaktadır. Bu devamlı inflamasyon, IL 6 konsantrasyonlarını arttırmakta; akut faz yanıtını devamlı kılmakta; nötrofili, anemi, lenfopeni vb hemogram parametresi değişikliklerine neden olmakta; hatta taşikardi oluşturmaktadır. İnflamasyonun zayıf ancak devamlı oluşu, hastanın hem immunosupresif hem de inflamasyon etkisinde olmasını sağlamaktadır (37).

Bahsi geçen tüm bu mekanizmaların sonucunda sepsis konağın kalıtsal ve kazanılmış bağışıklığında defektlere neden olmakta, istilacı organizmalar yok edilememekte, konak var olan enfeksiyona ya da yeni sekonder enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmektedir (26).

2.5.SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.5.1. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)

SOFA, ESICM tarafından Ekim 1994 tarihinde yapılan konsensus toplantısında geliştirilmiş bir skarlama sistemidir. Oluşturulmasındaki amaç, Vincent ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanan makalede sepsisi nicel olarak tanımlayabilmek ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunu mümkün olan en objektif biçimde ortaya koyabilmek olarak belirtilmiştir (38).

SOFA skoru, ismini ilk olarak “Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi” olarak alsa da sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonu olan hastalarda da geçerliliği gösterildiğinden daha sonra “Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi” olarak anılmaya başlanmıştır. Bu skorlamada amaç mortalite tahmininden ziyade, kritik hastada gelişen komplikasyonların miktarını belirlemektir. Her ne kadar morbiditenin büyüklüğünün değerlendirilmesi bir noktada mortalite ile ilişkili olsa da SOFA, diğer skarlama sistemlerine alternatif olarak değil tamamlayıcı olarak oluşturulmuştur (38).

Ortaya çıkışı daha eski olsa da, 2016 yılında Sepsis-3 toplantısı ile sepsis tanısında kullanımı genelgeçer bir hal almıştır. Skorlamada yer alan solunum, kardiyovasküler, koagülasyon, karaciğer,santral sinir sistemi ve renal sistem fonksiyonları

puanlamalar ile değerlendirilmektedir. 0-4 arasında yer alan puanlar her sistem için toplandıktan sonra ulaşılabilen maksimum değer 24'tür (Çizelge 1).

Sepsis-3'te tanımlanan kriterlerdeki SOFA skorunda bazal değerlere göre 2 ve 2'den fazla puan artışı olması organ disfonksiyonunu gösterecektir. SOFA skorundaki 2 ve 2'den fazla yükseliş enfeksiyondan şüphelenilen genel hastane popülasyonunda yaklaşık %10'luk genel mortalite riskini yansıtmaktadır (5).

Çizelge 2.1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) ve solunum desteği	<100 (13.3) ve solunum desteği
Koagülasyon					
Plateletler x 10 ³ µL	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiyovasküler	OAB ≥ 70 mmHg	OAB <70 mmHg	Dopamin <5 veya dubutamin (herhangi bir doz)**	Dopamin 5.1 -15 veya epinefrin ≤ 0.1 veya norepinefrin ≤ 0.1**	Dopamin >15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin > 0.1**
Santral sinir sistemi					
Glasgow koma skalası skoru***	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (110)	1.2-1.09 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
İdrar çıkışı mL/gün				<500	<200

*Vincent ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır (38).

**Katekolamin dozları en az bir saat boyunca µg/kg/dk olarak verilir.

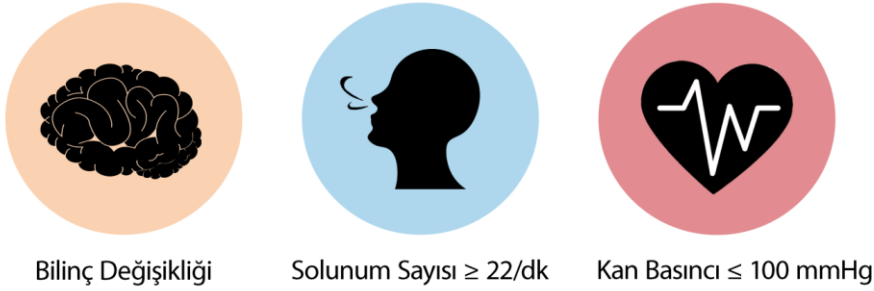
***Glasgow Koma Skalası puanları 3-15 arasında değişmektedir; yüksek puanlar daha iyi nörolojik fonksiyonları gösterir.

2.5.2. qSOFA

qSOFA skoru Sepsis-3 toplantısında tanıtılmış ve SOFA skorunun basitleştirilmiş hali olarak sunulmuştur (5). Yoğun bakım dışı alanlarda enfeksiyonu olan hastalarda kötü sonlanımı yatakbaşı değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hali hazırda SOFA skorlamasında yer alan parametreler, düzenli olarak değerlendirilmekte ve kriterlerin hesaplanması zaman kaybına neden olmamaktadır. Ancak yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda şüphelenilen enfeksiyon durumunda basit yatak başı değerlendirme sağlanabilmesi adına qSOFA hesaplaması önerilmiştir (5).

qSOFA, 3 klinik kriterden oluşmaktadır: bilinç değişikliği, solunum sayısı ve hipotansiyon (Şekil 2.4.). Skor 0-3 ile arasında değişmektedir.



Şekil 2.4. qSOFA kriterleri

Belirtilen kriterlerin varlığında, her bir basamak için bir puan verilir. \geq 2 puan alan hastanın sepsis olma ihtimali yüksek olarak değerlendirilmektedir

qSOFA skorunun oluşturulma amacı; enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalardan hangilerinin septik olduğunu, dolayısıyla hangi hastada organ disfonksiyonunun araştırılması gerektiğini tespit etmek, bunun yanında hızlı tedavi ihtiyacı olan hastaları ayırt etmeye yardımcı olmak olarak özetlenebilir.

2.5.3. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)

Bugün sıklıkla yoğun bakımlarda hastalığın şiddetini ve erişkin hastaların mortalitesini belirlemede kullanılan APACHE II skorlama sistemi, 1981'de oluşturulan APACHE sisteminin 1985'de modifiye edilmiş halidir (39, 40).

Oluşturulan tüm APACHE sistemleri gibi bu skorlamada da artmakta olan skor, hastalığın Őiddetinde ve hastane içi ölüm riskinde artış anlamına gelmektedir.

APACHE II skoru; akut fizyoloji, kronik hastalık değerlendirmesi ve yaş olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. Akut fizyoloji skoru (A) 12 parametre ile hesaplanmakta olup oksijenizasyon, ateş, ortalama arteriyal basınc, arteriyal ph, kalp hızı, solunum sayısı, sodyum, serum kreatinin, potasyum, beyaz küre sayısı, hematokrit ve Glasgow Koma Skalası puanı bu parametrelerdir. Total APACHE II skoru, bu parametrelere yaş (B) ve önceki sağlık durumunun (C)eklenmesi ile oluşur. Maksimum skor 71'dir (izelge 2). Kronik hastalık durumunun puanlamaya katkısı maksimum 5 (%7 mortalite artışı) iken yaş durumunun puanlamaya maksimum katkısı 6 puandır (%8,5 mortalite artışı)(41).

Çizelge 2.2. APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) skorlaması

APACHE II Skorum Sistemi										
Fizyolojik Değişkenler	Puan	Yüksek Değerler				Düşük Değerler				
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥ 41	39- 40.9			38.5- 38.9	36- 38.4	34-35.9	32- 33.9	30- 31.9	≤ 29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130- 159	110- 129			70- 109		50- 69	40- 54	≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140- 179	110- 139			70- 109		55- 69	40- 54	≤ 39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35- 49			25- 34	12- 24	10- 11	6- 9		≤ 5
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349			<200				
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂						> 70	61- 70		55- 60	< 55
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6- 7.69			7.5- 7.59	7.33- 7.49		7.25- 7.32	7.15- 7.24	< 7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41- 51.9			32- 40.9	22- 31.9		18- 21.9	15- 17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155- 159		150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	< 110
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6- 6.9			5.5- 5.9	3.5- 5.4	3- 3.4	2.5- 2.9		< 2.5
Serum kreatinin (mg/dL)										
Akut renal yetmezlik => x2	≥ 3.5	2- 3.4	1.5- 1.9			0.6- 1.4		< 0.6		
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9			20- 29.9		< 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20- 39.9	15- 19.9	3- 14.9			1- 2.9		<1

Glasgow koma skoru (GKS)
Puan= 15- Gerçek GKS
A. Akut fizyoloji skoru tablodaki yer alan 12 parametreden oluşmaktadır.
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥75= 6 puan
C. Kronik hastalık değerlendirilmesi: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa *
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta = 2 puan
Toplam APACHE II Skoru**= A+B+C
*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyaliz, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lensoma AIDS gibi hastalıklarda)
**Minimum skor 0, maksimum skor 71'dir.

2.6. TANIYA YARDIMCI BİYOBELİRTEÇLER

2.6.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), akut inflamasyon yanıtı sırasında üretilen ve hücreler arasındaki çeşitli sinyallerden sorumlu inflamatuvar bir sitokindir. TNF α 'nın inflamasyon süreçlerinde ana düzenleyici olarak görev yaptığı ve sitokin kaskadını düzenlediği bilinmektedir (42).

TNF α geni, insan kromozomunun 6.kolunda yer alır, 4 ekson ile 3 intron içerir ve olgun TNF α dizisinin %80'inden fazlası 4.ekzonda kodlanmıştır (43). TNF α için kodlanan Messenger RNA pek çok hücrede bulunur. Makrofajlar ve monositler ana

üretici hücreler olsalar da; T hücreler, natural killer ve mast hücrelerden de salgılanır (42).

TNF α geninin ekspresyonu, transkripsiyonel açıdan pek çok faktör tarafından regüle edilir. NK κ B ve nükleer faktör tarafından aktive edilen T hücreler bunlardan bazılarıdır. Başlangıçta 27 kDa ve 233 aminoasitten oluşarak eksprese edilen insan TNF α , daha sonra proteolitik parçalanmaya uğrar; 17 kDa ve 157 aminoasitlik çözülebilir TNF α haline gelir (44, 45).

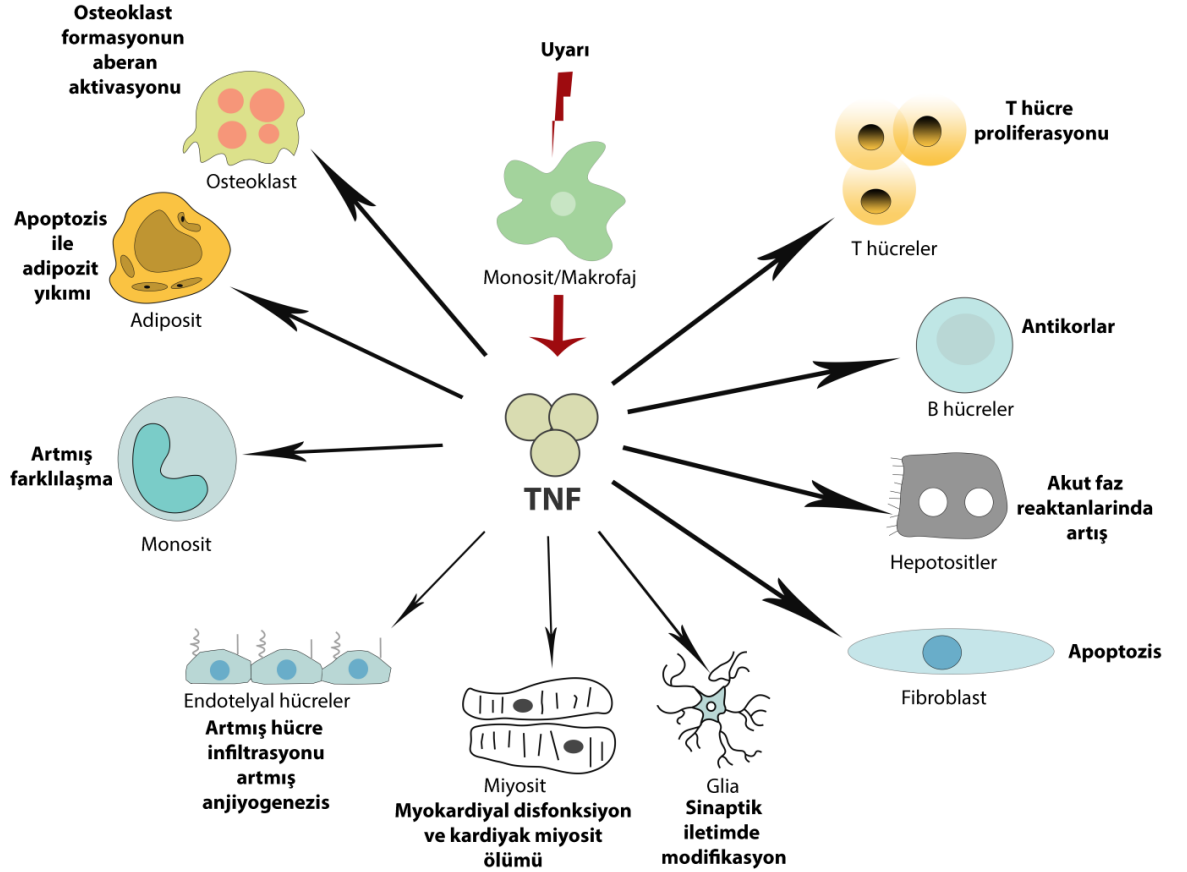
TNF α , hücre yüzeyinde yer alan 2 transmembran reseptör ile etkilerini gösterir. Bu reseptörler, TNF Reseptör 1 (TNFR1) ve TNF Reseptör 2'dir. (TNFR2). TNF α , her iki reseptöre de yüksek affinite ile bağlanır (36). TNFR1 üzerinden aktivasyon pek çok sayıda inflamatuvar yanıtta sorumludur.

TNF α , makrofaj fonksiyonunun pek çok kısmını regüle eden güçlü bir ajan olup, özellikle gram(-) bakterilerin lipopolisakkaritleri ve diğer enfeksiyonlarla karşılaşıldığında hızlıca salgılanır (46). Proinflamatuvar etkilerini, NK κ B ile regüle edilen proteinler (IL-6, IL-8, IL-18 vb), indüklenebilir nitrik oksid sentez (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz (5-LOX) üzerinden gösterir (47). TNF α , proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra prostoglandinlerin ve platelet aktive edici faktörün de transdüksiyonunu artırır (48).

TNF α değişken bir yelpazede işlev görür ve fonksiyonları oldukça komplikedir (Şekil 2.5.). Enfeksiyonlara karşı savaşta ön planda yer alırken bir yandan da patofizyolojik değişikliklere neden olur (49). TNF α 'nın keşfinden sonraki dönemde, farklı çalışmalarla ortaya konmuş pek çok etkinliği mevcuttur. İmmünostimülasyon, enfeksiyöz ajanlara karşı sistemik yanıt, tümörlere karşı direnç, uykunun düzenlenmesi ve embriyonik gelişmede rol oynaması bu görevlerden bazılarıdır (50, 51, 52, 53). Ancak bazı durumlarda terapötik rollerin yanında patolojik süreçlerde de rol alabilmektedir. Örneğin bazı durumlarda TNF sirkülasyonu nedeniyle parazitik, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar fatal hale gelebilmektedir (49). Yine de TNF α , enfeksiyonlara karşı yanıtta anahtar sitokinlerden biri olarak kabul edilmektedir.

TNF α , kendisine atfedilmiş enfeksiyonlara karşı direnç rolünü nötrofil ve plateletlerin aktivasyonu, makrofajlar ve NK hücrelerin öldürücü yeteneklerini geliştirme ve immün sistemin diğer basamaklarını stimüle etmesiyle ortaya koyar (49). Bunun yanında fizyolojik uyku regülasyonuna katkıda bulunur. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda ekzojen TNF α uygulanmasının, uykuyu arttırdığı gösterilmiştir (54).

İlaveten, TNF α pek çok hücrenin apoptozisini de indükleyerek programlı hücre ölümüne destek olur (47). Tüm bu özellikleri sayesinde TNF α , vücut savunmasında ve dış uyaranlara karşı dengenin korunmasında vazgeçilmez bir rol oynar.

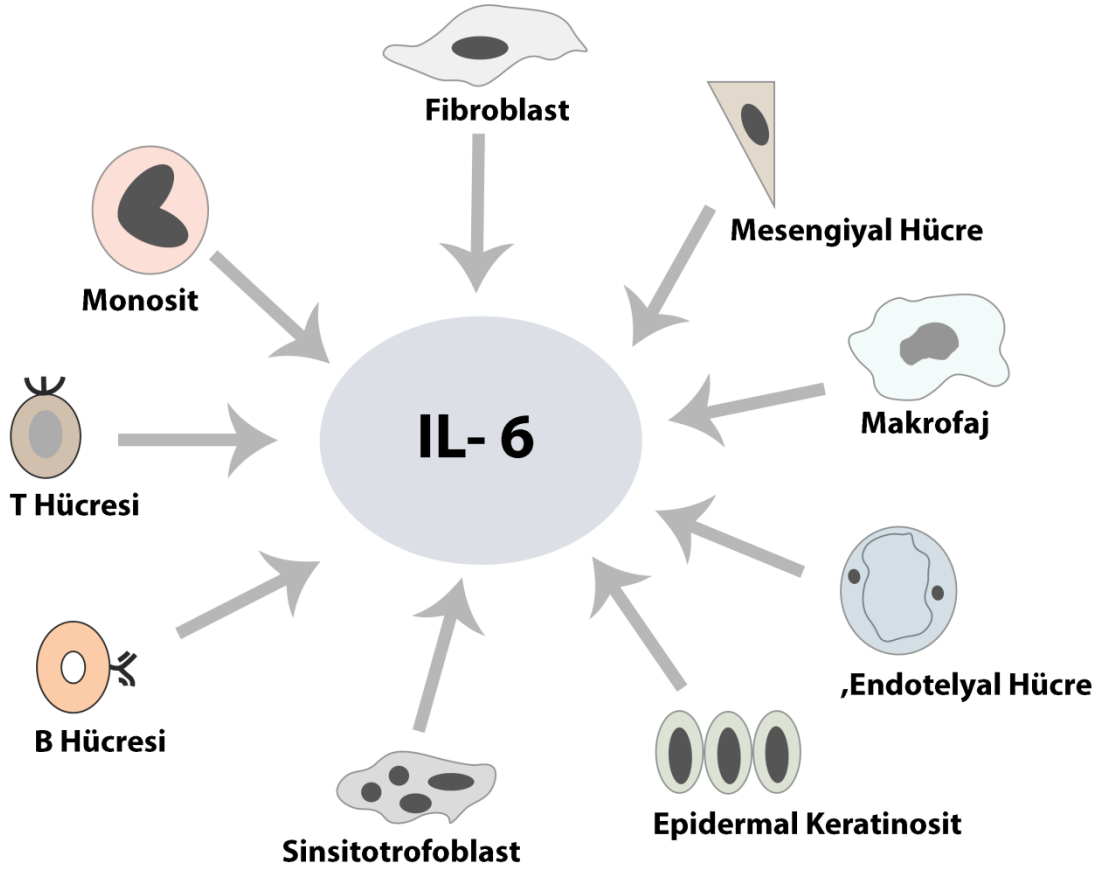


Şekil 2.5. TNF α 'nın üretimi ve görevleri

2.6.2. Interlökin 6

IL-6, proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve endokrin fonksiyonları olan pleiotropik bir sitokindir. İçinde 4 alfa heliksi bulunan küçük bir polipeptittir. 184 aminoasit rezidüsü barındırır, sıklıkla monomer formdadır (55). İnsanda IL-6 geni 7p15-p21 kromozomunda bulunmakta, 5 ekson ve 4 intron içermektedir (56, 57).

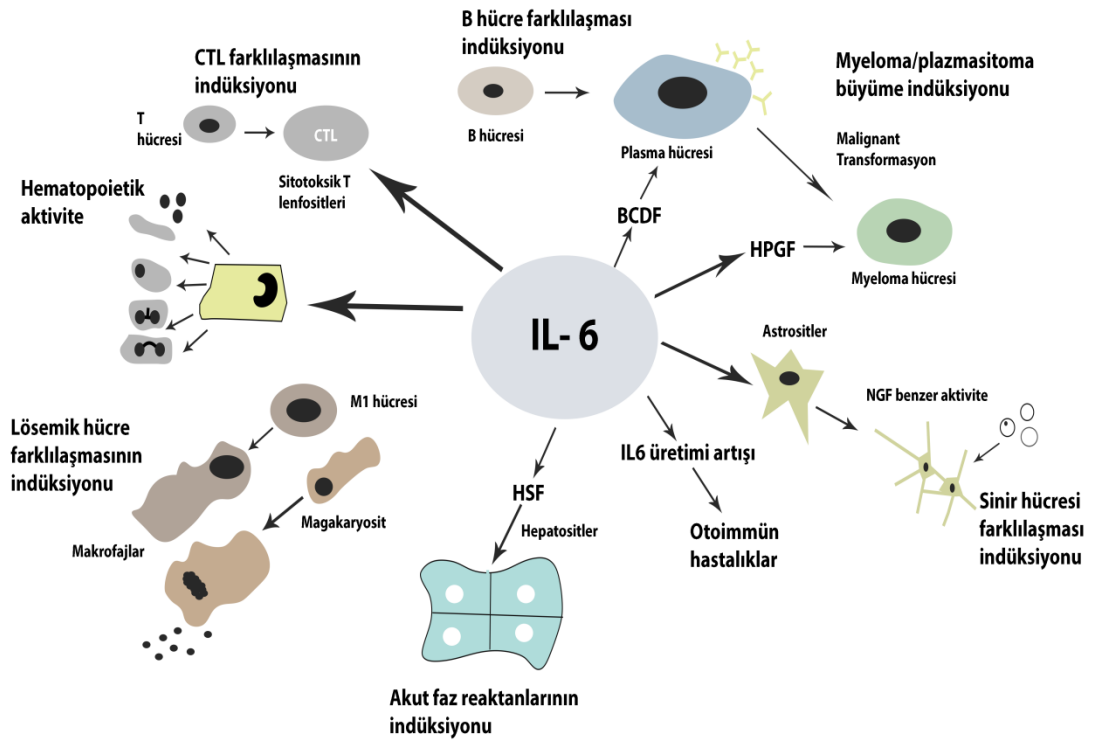
IL-6 neredeyse tüm stromal hücreler ve immün sistem hücrelerinde üretilebilir (Şekil 4). IL-6 salgısındaki temel aktivasyon sağlayıcılar IL-1 β ve TNF α olmakla birlikte Toll like reseptörler, prostoglandinler, adipokinler ve stres yanıtı da IL-6 salgısını arttırır (58). İnflamasyonun erken döneminde Toll like reseptörler aracılığıyla stimüle edilen monositler ve makrofajlar IL-6 üretir (Şekil 2.6.). Akut IL-6 ekspresyonu pek çok hücre stimülasyonunu sağlayarak konak savunmasında kilit bir rol oynar (59).



Şekil 2.6. IL-6 salgılayan hücreler

IL-6'nın etkinliğini göstermesi için bir dizi sinyal iletimini başlatması gerekir. IL-6 kendi reseptörüne bağlanır (IL-6R) ve bir kompleks oluşturur. Ardından membran proteinlerinden olan gp130'a bağlanır ve intrasellüler sinyal transdüksiyonunu başlatır (59).

IL-6'nin multifaktöriyel bir sitokin oluşu, immün sistemin parçaları arasında yer alan hematopoietik aktivite ve akut faz yanıtı vb pek çok basamakta başrol oynamasını sağlamaktadır (Şekil 2.7.). IL-6; IL-11, onkostatın M, kardiotropin 1 gibi pek çok üye barındıran bir sitokin ailesinin üyesi olup, diğer üyeler gibi büyümeyi ve reseptör sistemi ile farklılaşmayı indükler (60).



Şekil 2.7. IL-6'nın görevleri (60)

IL-6 reaktan proteinlerinin ve C-reaktif proteinin (CRP) üretimi için temel uyarıcıdır. Bunun yanında e-selektin, ICAM-1, VCAM-1'in artışını sağlar ve kendisi dahil pek çok inflamatuvar mediatörün salınmasını sağlayarak adezyonu arttırmaya yardımcı olur (61).

IL-6, hormonların salgılanmasında da etkin rol oynamakta ve özellikle steroid sentezinde etkili olmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksının stimülasyonuna ve kortikosteroid sentezinde artışa neden olmaktadır (62).

IL-6, megakaryosit oluşması ve B hücre farklılaşmasında da etkilidir. IgG,IgM ve IgA gibi immünglobulinlerin sentezinde rolü bulunur (63, 64). Yapılan bazı çalışmalarda B hücrelerinin gelişmesinde etkinliğinin az olduğu ancak olgunlaşmasında etkin olduğu gösterilmiştir (65, 66) .

IL-6'nın B hücrelerinin yanında T lenfositlere de etkisi bulunmaktadır. Sitotoksik T lenfositlerin terminal yardımcı faktörü olup, immatür timositlerin sitotoksik T lenfositlere dönüşmesini sağlar ve aktivitelerini indükler (59). Ek olarak Th17 hücre kaynağını ve fonksiyonunu destekler, regülatuar T hücrelerin indüksiyonunu inhibe eder ve self-reaktif proinflatuar CD 4 T hücre yanıtını artırır (67, 68, 69).

2.6.3. C-Reaktif Protein

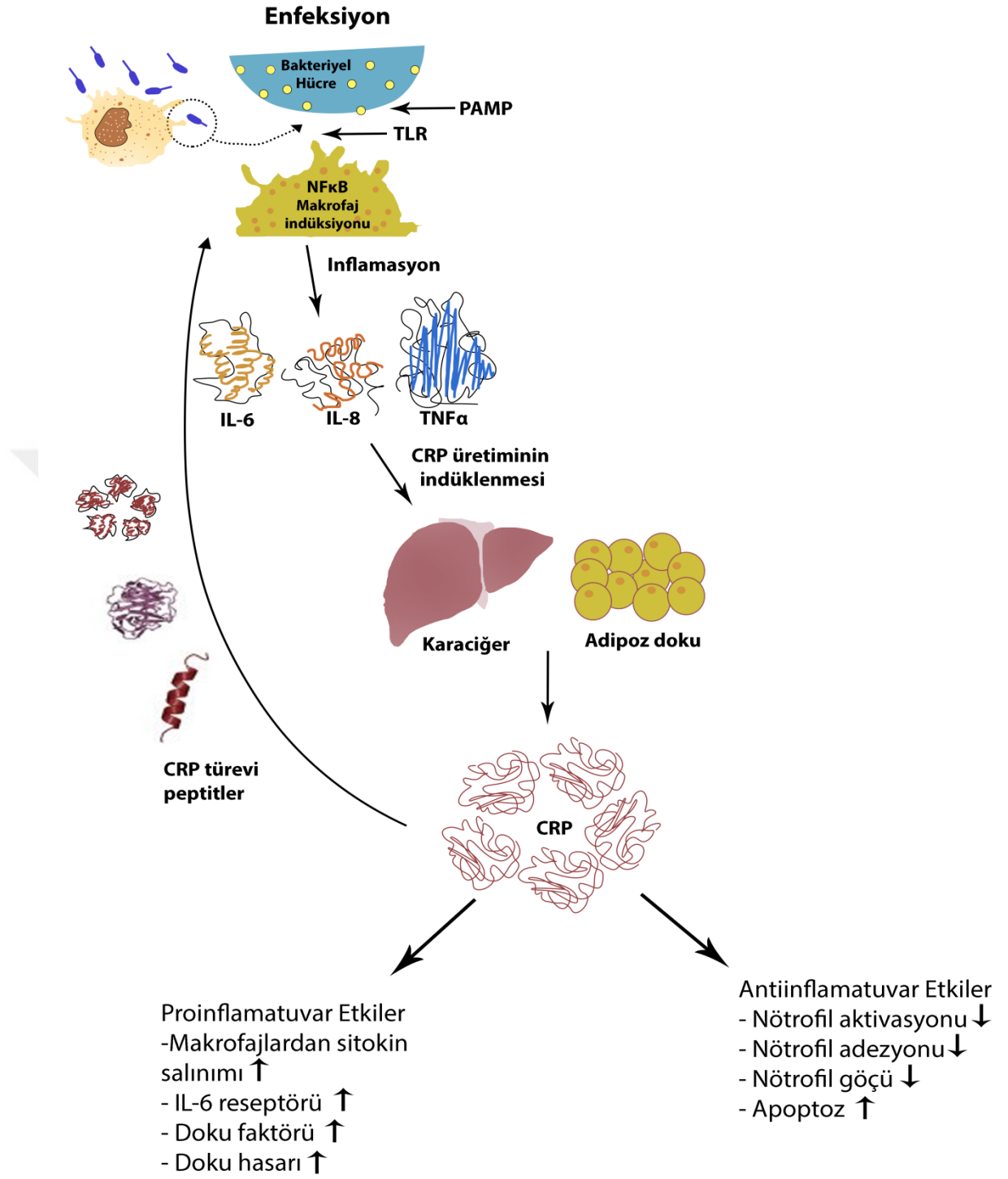
C-reaktif protein (CRP), annüler yapıda pentomerik bir proteindir. CRP geni 1.kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır. Pentraksin ailesinin bir üyesi olan CRP, bir polipeptid zincirinde 187 amino asit barındırır ve molekül ağırlığı 106 kDA'dır (70, 71).

İlk kez 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından keşfedilen bu molekül ismini, keşfi sırasında *S.pneumoniae*'nin somatik kapsüler polisakkaridi (C-polisakkarid) ile reaksiyon veren bir protein olması nedeniyle almıştır (72). Keşfinden sonraki dönemde inflamasyon ve enfeksiyonun tanınması için kullanılan pek çok biyobelirteç arasında yeri almış ve bu amaçla kullanılan bazı belirteçlerden üstün bulunmuştur.

CRP genindeki transkripsiyonel indüksiyon, inflamatuvar sitokinlerin artmış seviyesine cevaben karaciğerdeki hepatositlerde gerçekleşir (73). Sitokinler arasında IL-6 ana tetikleyicidir, buna ek olarak IL-1 ve TNF α da CRP oluşumuna katkıda bulunur (74, 75).

Ana üretim alanı karaciğerdeki hepatositler olsa da yapılan çalışmalarda düz kas hücresi, makrofaj, endotelial hücreler, lenfositler ve adipositlerden de CRP üretildiği gösterilmiştir (76, 77). Ancak bu dokuların CRP üretimine katkısı sınırlıdır.

CRP hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinliğe sahip bir proteindir ancak hangi etkinliğin görece daha baskın olduğu net olarak bilinmemektedir. Kalsiyum varlığında CRP, fosfokolin gibi polisakkaritleri, hasar hücre membranlarını, apoptotik hücreleri ve lipoproteinleri bağlar. Bu durum C1q aktivasyonu ile birlikte kalıtsal bağışıklığın komplement yolunu tetikler (78). Bunun yanında mikroorganizmalara ait parçalara bağlanması, dendritik hücrelere antijen sunumunu da kolaylaştırır. Ayrıca IL-8, plasminojen aktivatör inhibitör-1 ya da fibronektin gibi proinflamatuvar bazı proteinlerin ekspresyonunu, makrofajlardan sitokin salınımını ve IL-6 reseptörü üretimini artırır (79). Antiinflamatuvar etkinliğini de nötrofil aktivasyonu, adezyonu ve bunları takiben dokulara göçünü engelleyerek sağlamaktadır (Şekil 2.8.).



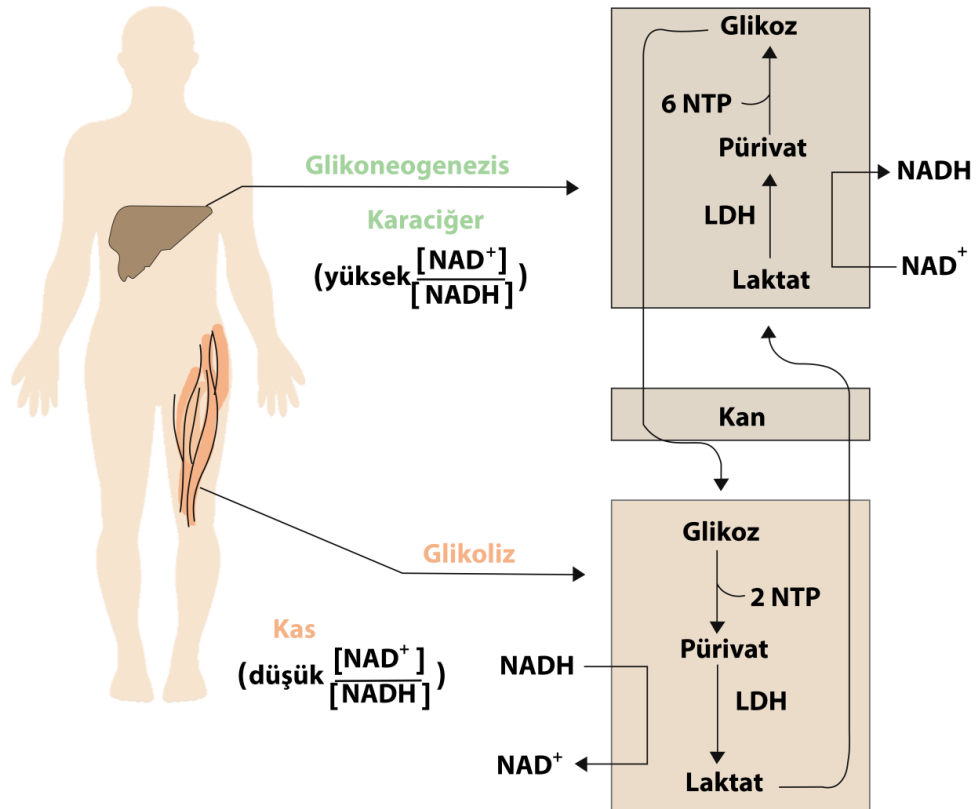
Şekil 2.8. CRP üretimi ve görevleri (80)

2.6.4. Laktat

Laktat; normal metabolizma ya da egzersiz, şok vb stres durumlarında laktat dehidrogenaz (LDH) aracılığıyla pürivattan üretilen insan fizyolojisinde önemli bir

yere sahip hafif bir bazdır (81). Normal fizyolojide laktat üretimi ile laktat tüketimi bir denge içindedir. Bilim dünyasının laktat ile tanışması daha eski olsa da, 1964 yılında Broder ve Weil tarafından prognostik bir araç olarak kullanılabileceğinin bildirilmesi, laktata bakış açısını değiştirmiştir (82).

Laktat insan vücudunda bağırsaklar, kırmızı kan hücreleri, beyin vb. pek çok dokudan üretilmekle birlikte en yüksek üretim düzeyinin kaslarda olduğu bilinmektedir (83, 84). Normal durumlarda laktat metabolizmasının %60'ı karaciğer, %30'u böbrek tarafından gerçekleştirilir (85). Hücresel metabolizmanın aerobik durumunda glikoliz ile pürivat üretilir ve laktat üretimi bypass edilerek, pürivat Krebs döngüsüne katılır. Ancak anaerobik durumlarda pürivattan LDH aracılığıyla laktat üretilir ve bu laktat Cori döngüsüne katılır. Cori döngüsü içinde laktatın görevi glikoneogenez için substrat olmaktır (86) (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Laktat oluşumu ve metabolizması

Bilinen 2 laktat izomeri bulunmaktadır. Güncel klinik pratikte yalnızca primer izomer olan L-laktat ölçülebilir de, insan bağırsaklarında bulunan bakteriler tarafından üretilen D-laktat da sekonder izomer olarak tanımlanmıştır (86).

Plazma laktat seviyesi son dönemlerde kritik hastalarda hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili bir biyobelirteç olarak değer bulmakla birlikte üretim sebeplerinden biri stres altında kan glikozu seviyesini dengede tutmak ve ek glukoz desteği sağlamaktır (87). Pek çok önemli doku hem dinlenme anında hem de stres durumunda laktatı kullanır. Örneğin miyokardiyal laktat tüketimi, egzersizde, şokta, β adrenerjik stimülasyonda artmakta ve özellikle şok durumunda kalp, enerjisini büyük kısmını laktattan sağlamaktadır (88).

Laktatın yükselmesine neden olan pek çok durum söz konusudur. Son dönemlerde laktat yüksekliği sepsis ile ilişkilendirilse de, her türlü şok ya da doku hipoperfüzyonuna neden olan durum, anaerobik glikolizi aktive edecek ve sonuçta hiperlaktatemi gözlenecektir (86). Sepsis dışında kardiyojenik, obstrüktif, hemorajik şok, kardiyak arrest, travma, nöbetler, aşırı kas aktivitesi, bölgesel iskemiler, yanıklar ve gaz inhalasyonu, diyabetik ketoasidozis vb durumlar da hiperlaktatemi ile ilişkilidir (86).

Yapılan pek çok çalışmada laktat için anormal değer sınırı 2-2,5 mmol/L olarak belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda >4 mmol/L laktat seviyesinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sepsis-3 çalışmasında uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≤ 65 mmHg ve laktat >2 mmol/L olması septik şok olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca uygun resüsitasyon ve tedavi ile laktat seviyesinin gerilemesi mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (86). Bu açıdan bakıldığında laktat seviyesi yalnızca tanı ve prognoz takibinin bir parçası olarak değil, tedavi etkinliği açısından da kullanılmaktadır.

2.7. HEPSİDİN

Hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu katyonik bir proteindir. 19. Kromozomda yer alan HAMP geni tarafından kodlanır (89). İnsanda hepsidin 84 amino asitlik preprohormon, 60 amino asitlik prohormon ve 25 amino

asitlik hormon biçimlerinde bulunmaktadır. Hepsidinin biyoaktif formu, 25 amino asitlik hormon formu olmakta; aktif form eldesi sırasında preprohepsidin 2 enzimatik reaksiyona uğramaktadır (90). Hormonun olgunlaşma süreci serin proteaz furin tarafından sağlanır. Bu dönüşümün düzenlenmesinde $\alpha 1$ antitripsin rol oynamaktadır (91).

Hepsidin sekiz adet sistin kalıntısı ve buna ek olarak dört adet çapraz disülfid bağı içerir (92). Karaciğerde sentezlenen bu moleküle, ilk tespit edildiğinde Krause ve arkadaşları tarafından karaciğerde sentezlenen antimikrobiyal protein (LEAP-1) ismi verilmiştir (93). Ardından Park ve arkadaşları tarafından yine üretim yeri ile ilişkili olarak “hep-“ ve bakterisidal etkinliği nedeniyle “-cide” (öldürme) yapılarından oluşan “hepsidin” denmiştir (94).

Hepsidin çoğunlukla karaciğerden sentezlenmekle birlikte az miktarda da olsa kalp, iskelet kası, böbrek ve beyinde de sentezlenebilmektedir (95). Karaciğerden sonra hepsidin metabolizmasında önemli olan ikinci organ böbreklerdir. Hepsidin sentezinde küçük bir rolü olan böbrekler, vücuttan atılımında oldukça etkindir. Bu nedenledir ki keşfi sırasında hem serumda hem de idrarda hepsidin saptanmıştır (96). Ayrıca yıkımından elde edilen 20 ve 22 amino asitlik formları da idrarda tespit edilebilir (97).

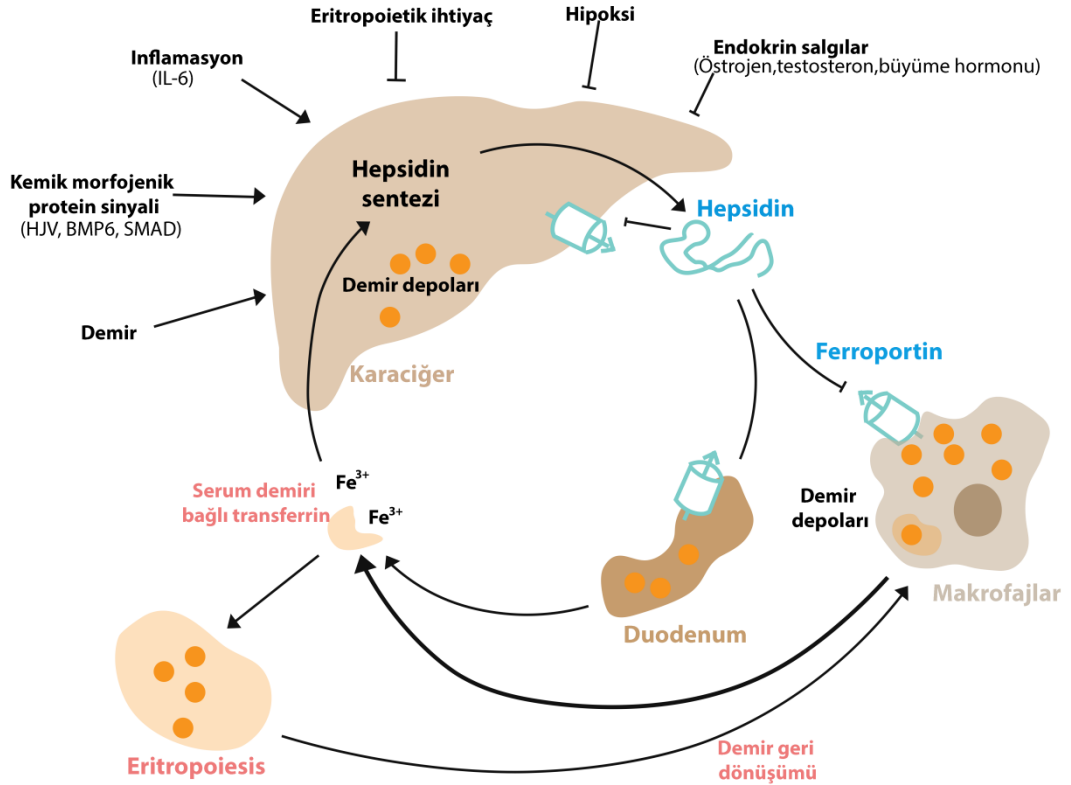
Hepsidinin insan vücudundaki önemi, demir metabolizmasında anahtar bir regülatör görevine sahip olmasından ileri gelir. Demir hücrelerde bazı temel metabolik süreçlere uğrayan hayati bir elementtir. Eksikliği vücutta bazı süreçlerin yavaşlamasına ya da tamamen durmasına neden olurken fazlalığı da serbest oksijen radikallerinin oluşumunu arttırmaktadır. Bu nedenle insan vücudunda demir dengesi hassas bir biçimde kontrol edilmektedir. Dengeyi sağlayan en önemli protein hepsidindir (90).

Ferroportin, hücre içinden hücre dışına demirin taşınmasını sağlayan bir transmembran proteindir. Hücre içindeki demir miktarını kontrol eden primer mekanizma bu kanal olup ferroportinin regülasyonu; plazma, ekstrasellüler boşluk ve hatta bağırsaklardan demir absorpsiyonunu bile etkilemektedir. Hepsidin ferroportini bağlayarak kovalent modifikasyonu indükler. Ferroportinin internalizasyonuna ve

lizozomlarda parçalanmasına neden olur. Bu şekilde retiküloendotelyal makrofajlar, duodenal enterositler ve elbette hepatositlerden demir dışarıya çıkışı bloklanır (98). Ayrıca hepsidin, ferroportinin hücre yüzeyindeki konsantrasyonunu azaltır; bu şekilde yine plazmaya demir girişi inhibe edilir. Bu durum, eritropoiezis için demir alımı ile birleştiğinde serumdaki demir ve transferin saturasyonunu anlamlı ölçüde azaltır (90).

Hepatositlerden hepsidin sentezini etkileyen faktörler arasında serum demir düzeyi, inflamasyon, anemi ve hipoksi yer almaktadır (Şekil 2.10.). Birkaç dakikalık kısa yarı ömrüne ve böbreklerden hızlıca elimine edilebilmesine rağmen hepsidin üretimini etkileyen faktörler, kandaki hepsidin düzeyini önemli ölçüde değiştirir. Serum demir düzeyinde ve inflamasyonda artış hepsidin sentezini stimüle ederken anemi ve hipoksi, hepsidin sentezini baskılar (99, 100). Hepatosellüler demir seviyesindeki artış otokrin faktör görevi gören BMP6 ekspresyonunu artırır. BMP6 hemojuvenil ve kemik morfojenik protein reseptör kompleksini bağlar ve SMAD yolağını aktive eder. Bu şekilde hepsidin ekspresyonu indüklenir (101, 102). Düşük demir düzeyinde ise hemojuvenil, transmembran proteaz serin 6 tarafından parçalanır ve hepsidin transkripsiyonu azaltılır (103).

Hepsidin miktarını etkileyen diğer bir faktör olan inflamasyon ise baskın olarak IL-6 aracılığıyla etkisini gösterir. İnflamasyonun olmadığı bir insanda hepsidin miktarının ana kontrolü demir düzeyindeyken, inflamasyon durumunda bu görevi IL-6 stimülasyonu üstlenir. Bu nedenle hepsidin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak adlandırılmaktadır. IL-6; hepatositler ya da makrofajlar üzerindeki reseptörlerine bağlanıp Janus kinaz ve STAT 3 sinyal yolağını aktive ederek hepsidin ekspresyonunu artırır ve dolaylı olarak serum demir düzeyini azaltır (90, 105).



Şekil 2.10. Hepatik hepsidin sentezinin düzenlenmesi ve etkileri (104)

Demir metabolizmasının enfeksiyonlarla ilişkisi uzun yıllar boyunca araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda demirin yalnızca insanlar için değil bakteriler için de hayati bir element olduğu keşfedilmiştir. Bakteriyel virulans ile demir miktarının yakın ilişki içinde olduğu ve demirin, bakterilerin konak içinde çoğalması için de gerekli bir madde olduğu bilinmektedir (106). Hepsidin insan vücudundaki önemli görevlerinden biri de bu noktada başlar. Mikroorganizmaların demire ulaşımını engelleyen hepsidin, bu şekilde mikrobiyal çoğalma-büyümeyi bloke etmiş olur ve konak savunmasına katkıda bulunur (106, 107, 108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Bu çalışma, prospektif ve tek merkezli olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi ve İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (KA EK/2019.06.155).

Araştırma 01.08.2019-01.05.2020 tarihleri arasında acil servise başvurup sepsis tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilmiştir. Başvuru anında enfeksiyon şüphesi olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Başvuru anındaki qSOFA değeri hesaplanmış, qSOFA değeri 2 ve 2'nin üzerinde olan hastalarda SOFA skoru hesaplanmıştır. SOFA skoru 2 ve 2'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalardan ilk bir saat içinde uygun sıvı tedavisi ile vazopressör olmaksızın $OAB \geq 65$ mmHg ve laktat seviyesi ≤ 2 olan hastalar sepsis grubuna dahil edilirken, uygun sıvı tedavisine rağmen vazopressör ile $OAB \geq 65$ mmHg ve laktat değeri 2 mmol/L üzerinde olan hastalar septik şok grubuna dahil edilmiştir.

3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Sepsis ve septik şok grupları için 18 yaş altı, gebe, önceden tanı almış hematolojik malignitesi ve demir metabolizması bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için 18 yaş altı, gebe, bilinen ek hastalığı olan ve başvuru anında akut enfeksiyon bulguları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

3.3.1 Biyokimyasal Analiz

Rutin flebotomi ile hasta ve kontrol grubundan 5 ml jelli tüpe (BD vacutainer SST II Advance,NJ,USA) ve 2 ml antikoagülan tüpe (K2-EDTA,Becton Dickinson, NJ,USA) venöz kanlar alındı. Ayrıca hasta grubundan SOFA ve APACHE II skorlama sistemlerinde kullanılmak üzere 2 ml kan gazı tüpüne (Sarstedt Monovette 2 ml LH) arteriyel kan alındı. Kan gazı ve antikoagülan tüpe alınan örnekler hemen çalışıldı. Jelli tüpe alınan kan örneklerinden skorlamalarda kullanılan biyokimya tetkikleri çalışıldıktan sonra kalan kısım oda ısısında 20dk bekletilip 3500 rpm de 10 dk santrifuj edilerek serum ve plazma örnekleri elde edildi. Aynı zamanda artan serum ve plazma örnekleri epanдорflara alınarak Elisa analizi için -80 ° C de hemen donduruldu.

CRP düzeyleri immunoturbimetric, kreatinin Jaffe, total bilirubin kolorimetric, elektrolitler iyon seçici elektrod (ISE) yöntemi ile (Roche Diagnostics Hitachi, Cobas® 6000, Rotkreuz, Switzerland); lökosit flow sitometri floresan (Sysmex, XN-2000, Kobe, Japan); kan gazı tonometri ve dahili ISE yöntemleri (Siemens, RAPIDLab® 1200, Munich, Germany) ile serumdan çalışıldı.

3.3.2. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) analizi

Synergy htx (BioTek® Instruments, Inc Winooski, Vermont, USA) cihazı ile ELISA analizleri yapıldı. Serum IL-6, TNF-alfa ve hepcidin konsantrasyonları (Sırasıyla Katalog No: SL1001 Hu, SL1761, SL0868 Hu, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, China) kullanılarak, üretici firmanın talimatları doğrultusunda; elisa yöntemi ile (kantitatif sandvic immun ölçüm) ölçüldü. Her 3 testin de grup içi ve gruplar arası korelasyon katsayıları (%CV) sırasıyla <%10 ve < %12 idi. Hemolitik ve lipemik örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

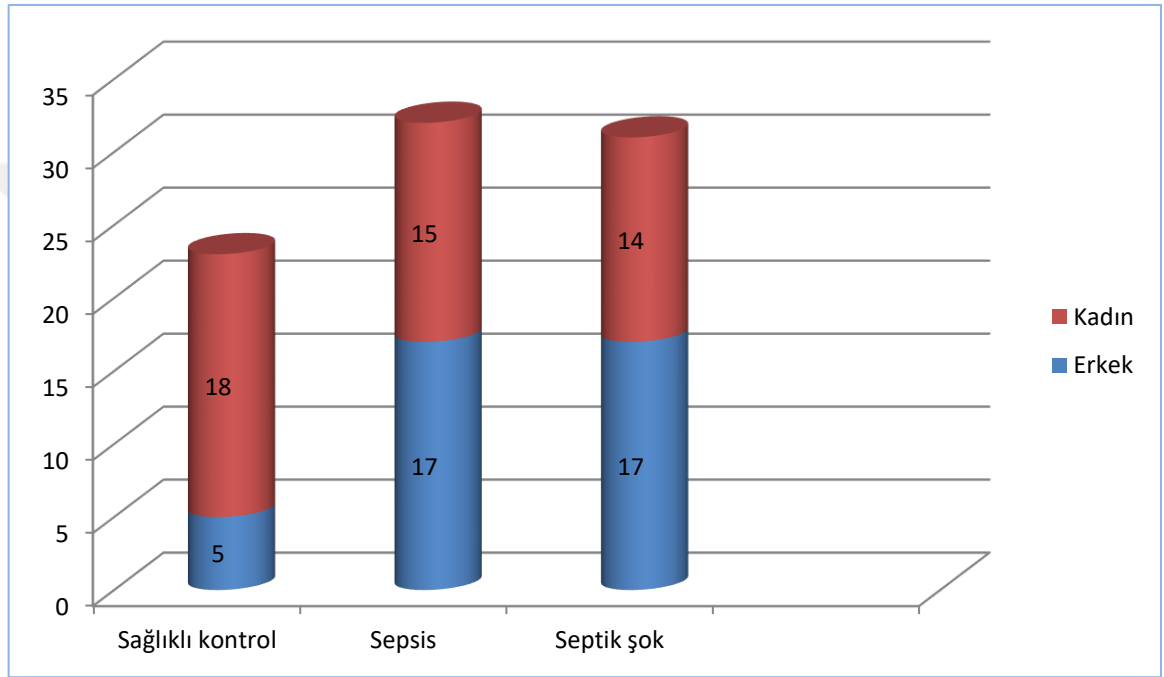
Hastaların yaşı, cinsiyeti, vital bulguları, Glaskow Koma Skalası(GKS), özgeçmişleri (kronik hastalıklar, psikiatrik hastalık varlığı), hemogram, biyokimya ve kan gazı

parametreleri kaydedilerek SOFA ve APACHE II skorları hesaplanmıştır. Bunun yanında lökosit, CRP, TNF α , IL-6, hepsidin düzeyi kaydedilmiştir.

Çalışmanın istatistik analizi; kontrol ve hasta grubu(sepsis+septik şok) olmak üzere ana gruplar, ardından da sepsis ve septik şok alt gruplarının karşılaştırılması üzerinden yapılmıştır. Elde edilen veriler SPSS Statistics 26.0 (IBM Inc., New York, ABD) programında analiz edildi. Verilerin dağılımının normalitesinin test edilmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin gösterimi için ortalama \pm standart deviyasyon ve medyan (Q1-Q3) değerleri kullanılırken, kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile gösterildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılırken kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. Numerik değişkenler arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon testi ile değerlendirilen ve birbiri ile korelasyonu olduğu tespit edilen biyobelirteçlerin ROC analizleri ve AUC değerleri belirlendi. En bilgilendirici biyobelirtecin hepsidin olduğu tespit edildiğinden cut off noktası hesaplanarak, sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri belirlendi ve SOFA skoru ile karşılaştırıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

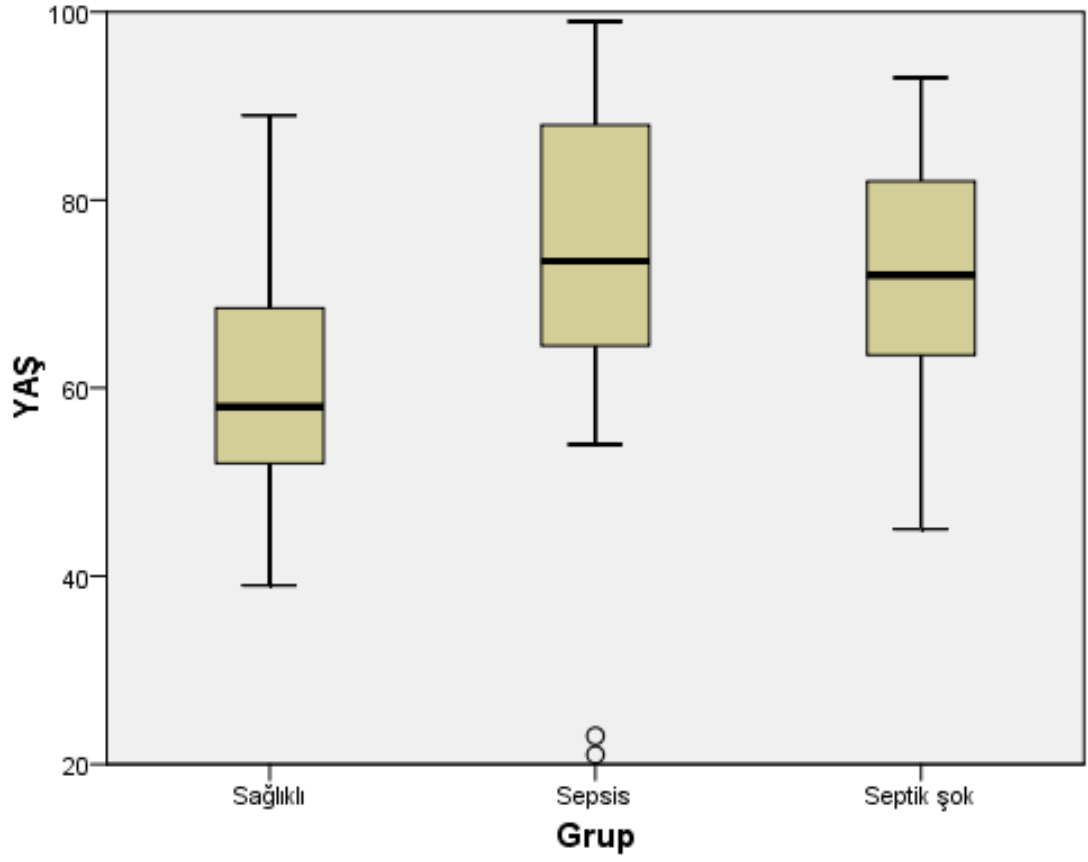
4.BULGULAR

Çalışmaya sağlıklı kontrol grubu (n=23) ve hasta grubu [sepsis (n=32) ve septik şok (n=31)] olmak üzere 86 vaka dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen vakaların %54,7'si kadın (n=47) , %45,3'ü (n=39) erkekti. Şekilde grupların cinsiyete göre dağılımları gösterilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımları

Kontrol, sepsis ve septik şok grubunun yaş dağılımları incelendiğinde ortalama±standart deviyasyon değerleri sırasıyla 60,73±13,34; 73,4±17,8 ve 71,4±12,4 olarak bulundu (Şekil 4.2.). Buna göre gruplar arasında yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Gruplara göre yaş dağılımlarının gösterimi

Biyobelirteçler ile ikili çalışma gruplarının ilişkisi incelendiğinde lökosit, TNF α , IL-6 ve CRP değerleri için kontrol grubu ile hasta gruplarının toplamı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Benzer şekilde kontrol grubu ile sepsis grubu arasında da anlamlılık mevcuttu (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1.: Çalışma gruplarının biyobelirteç değerleri

	¹ Kontrol (n=23) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	² Sepsis (n=32) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	³ Septik şok (n=31) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	P
Lökosit (10 ³ /µl)	7,13 [5,29-8,6]	12,19 [8,43-19,77]	12,78 [6,01-23,38]	$P^{1-2+3} < 0,01$ $P^{1-2} < 0,01$ $P^{1-3} < 0,01$
TNF α (ng/L)	23,54 [22,71-25,19]	31,61 [26,50-33,56]	29,34 [25,49-38,69]	$P^{1-2+3} < 0,01$ $P^{1-2} < 0,01$ $P^{1-3} < 0,01$
IL-6 (ng/L)	5,33 [4,99-5,61]	6,09 [5,41-7,46]	6,28 [5,63-11,35]	$P^{1-2+3} < 0,01$ $P^{1-2} < 0,01$ $P^{1-3} < 0,01$
Hepsidin (ng/mL)	9,83 [9,3-10,2]	9,72 [9,22-11,75]	10,27 [9,58-14,26]	$P^{1-2+3} < 0,042$ $P^{1-2} < 0,418$ $P^{1-3} < 0,01$
CRP (mg/L)	2,22 [1,08-3,2]	249,19 [123,26-319,20]	233,13 [142,17-313,5]	$P^{1-2+3} < 0,01$ $P^{1-2} < 0,01$ $P^{1-3} < 0,01$

TNFα: Tumor nekrozis faktör α, IL-6: Interlökin-6, CRP: C-reaktif protein
Veriler tüm biyobelirteçler için medyan [IQR] olarak verilmiştir.
İkili grupların karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
p<0,05

Hepsidin ile ikili çalışma gruplarının ilişkisi incelendiğinde kontrol grubu ile hasta gruplarının toplamı arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Ancak kontrol grubu ile sepsis vakalarının arasında anlamlı fark gözlenmezken, kontrol grubu ile septik şok vakaları arasında anlamlı fark olduğu görülmesi üzerine sepsis ve septik şok vakalarının ayırında grup özellikleri ve hepsidin değerlerinin anlamlılığı incelendi.

Sepsis ve septik şok grupları arasında klinik özellikler açısından yapılan analizde OAB, solunum sayısı ve GKS için istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Ancak nabız, ateş ve oksijen saturasyonu açısından anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Sepsis ve septik şok gruplarında klinik göstergelerin karşılaştırılması

Özellikler	Sepsis (n=32) Medyan [Q1-Q3]	Septik Şok (n=31) Medyan [Q1-Q3]	<i>p</i>
OAB (mmHg)	71,5 [60-96,75]	57 [47-67]	$<0,0001^*$
Nabız (/dk)	119,5 [100-130]	116 [89-140]	0,685
Ateş (°C)	36,7 [36,35-37]	36,6 [36,3-36,]	0,507
Solunum Sayısı (/dk)	28 [24,25-31,75]	32 [28-36]	0,008*
Oksijen Saturasyonu (%)	84,5 [74-90]	81 [72-86]	0,344
GKS	14 [10,25-15]	10 [5-14]	0,003*
<i>Mann-Whitney U testi p<0,05</i>			

OAB: Ortalama arteriyel basınç

GKS: Glasgow koma skalası

Sepsis ve septik şok gruplarının biyokimya ve hemogram parametreleri açısından karşılaştırılmasında; kreatinin, total bilirubin, sodyum, potasyum, PaO_2/FiO_2 , hematokrit ve platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken, arteriyel pH açısından anlamlılık saptanmıştır ($p=0,033$) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Sepsis ve septik şok gruplarında biyokimya ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Özellikler	Sepsis (n=32) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	Septik Şok (n=31) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	<i>p</i>
Kreatinin (mg/dL)	1,67 [1,12-2,36]	1,9 [1,22-3,06]	0,201
Total Bilirubin (mg/dL)	0,86 [0,6-1,44]	1,02 [0,55-1,92]	0,475
Sodyum (mmol/L)	135 [130-144]	136 [130-144]	0,731
Potasyum(mmol/L)	4,25 [3,72-4,77]	4,4 [3,7-5,3]	0,470
Arteryal pH	7,36 [7,29-7,40]	7,28 [7,17-7,38]	0,033*
PaO ₂ /FiO ₂	264,20 [202,93-325,96]	203,24 [174,14-364,76]	0,329
Hematokrit (%)	35,65 [33,1-42,62]	34,1 [27,5-37,6]	0,061
Platelet (10 ³ /µl)	192 [131,5-252,25]	224 [88-358]	0,361
<i>Mann-Whitney U testi p<0,05</i>			

Yine sepsis ve septik şok gruplarının SOFA ve APACHE II değerleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$)(Çizelge 4.4.)

Çizelge 4.4. Sepsis ve septik şok gruplarında klinik skorlamaların karşılaştırılması

Skorlamalar	Sepsis (n=32) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	Septik Şok (n=31) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	<i>p</i>
SOFA	5 [4-7,75]	10 [8-13]	<0,0001*
APACHE II	17,5 [11-23]	26 [21-34]	<0,0001*
<i>Mann-Whitney U testi p<0,05</i>			

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

Sepsis ve septik şok grupları için biyobelirteçlerin durumu incelendiğinde, hepsidin istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ($p=0,043$; $p<0,05$) lökosit, CRP, TNF α , IL-6 değerleri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Sepsis ve septik gruplarında inflamatuvar biyobelirteçlerin karşılaştırılması

Biyobelirteçler	Sepsis (n=32) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	Septik Şok (n=31) Medyan [Q ₁ -Q ₃]	<i>p</i>
Lökosit($10^3/\mu\text{l}$)	12,19 [8,43-19,77]	12,78 [6,01-23,38]	0,945
TNF α (ng/L)	31,61 [26,50-33,56]	29,34 [25,49-38,69]	0,847
IL-6 (ng/L)	6,09 [5,41-7,46]	6,28 [5,63-11,35]	0,192
Hepsidin (ng/mL)	9,72 [9,22-11,75]	10,27 [9,58-14,26]	0,043*
CRP (mg/L)	249,19 [123,26-319,20]	233,13 [142,17-313,5]	0,891
<i>Mann-Whitney U testi</i> $p<0,05$			

TNF α :Tümör nekrozis faktör α , IL-6:Interlökin-6, CRP: C-reaktif protein

Biyobelirteçlerin birbiri, SOFA ve APACHE II ile korelasyonu incelendiğinde hepsidinin IL-6, SOFA ve APACHE II ile arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla $p=0,001$; $0,003$; $0,007$). Ayrıca IL-6'nın da TNF α , SOFA ve APACHE II ile anlamlı korelasyonu bulunmaktadır. Diğer biyobelirteçler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6.) .

Çizelge 4.6. Sepsis ve septik şok gruplarında biyobelirteçlerin birbiri arasındaki korelasyon

		Hepsidin (ng/mL)	Lökosit (10 ³ /µl)	TNF α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	SOFA	APACHE II
Hepsidin (ng/mL)	r		-0,008	0,191	0,396**	-0,163	0,369**	0,338**
	p		0,948	0,133	0,001	0,201	0,003	0,007
Lökosit (10 ³ /µl)	r	-0,008		0,099	-0,074	-0,072	-0,186	-0,095
	p	0,948		0,438	0,564	0,575	0,145	0,460
TNF α (ng/L)	r	0,191	0,099		0,494**	-0,036	0,112	0,149
	p	0,133	0,438		<0,0001	0,780	0,380	0,244
IL-6 (ng/L)	r	0,396**	-0,074	0,494**		-0,100	0,358**	0,336**
	p	0,001	0,564	<0,0001		0,436	0,004	0,007
CRP (mg/L)	r	-0,163	-0,072	-0,036	-0,100		-0,151	-0,106
	p	0,201	0,575	0,780	0,436		0,237	0,409
SOFA	r	0,369**	-0,186	0,112	0,358**	-0,151		0,756**
	p	0,003	0,145	0,380	0,004	0,237		<0,0001
APACHE II	r	0,338**	-0,095	0,149	0,336**	-0,106	0,756**	
	p	0,007	0,460	0,244	0,007	0,409	<0,0001	

TNF α :Tümör nekrozis faktör α , IL-6:İnterlökin-6, CRP:C-reaktif protein,

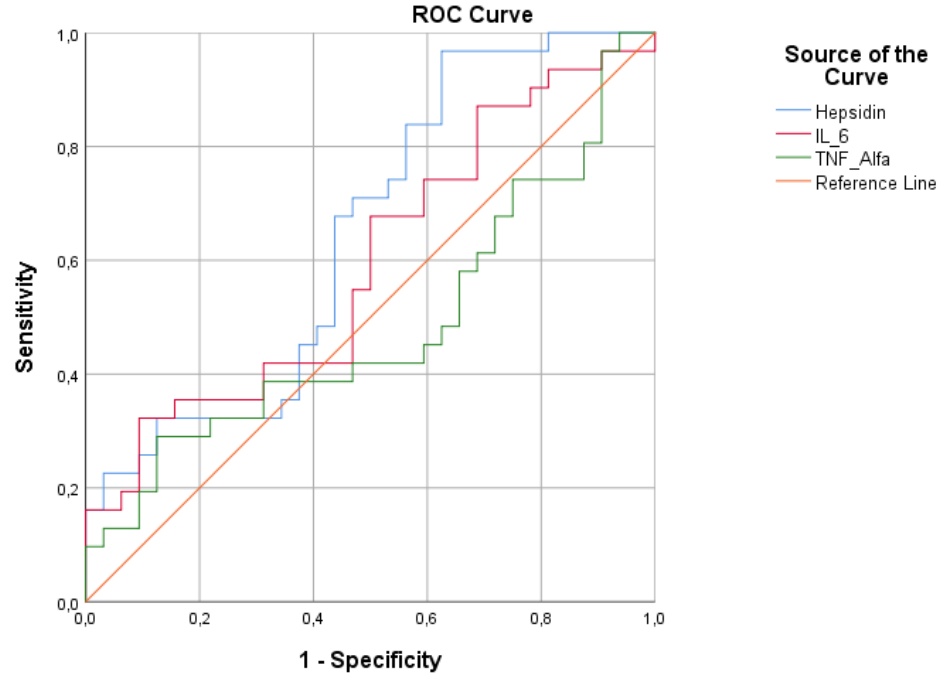
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

**p<0,01 ; r: Spearman korelasyon sayıları

Spearman korelasyon testi ile değerlendirilen ve birbiri ile korelasyonu olduğu tespit edilen biyobelirteçlerin (Hepsidin, IL-6 ve TNF α) ROC analizleri ve AUC değerleri incelendi. Bu incelemede sepsis-septik şok ayrımında, en bilgilendirici biyobelirtecin

hepsidin olduğu gözlenmiştir (AUC [%95 CI] hepsidin 0,648 [0,511-0,785]; IL-6 0,596 [0,454-0,737]; TNF α 0,486 [0,339-0,633])(Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. Hepsidin, IL-6, TNF α ile septik şok tanısının receiver operating curve (ROC) analizi ile gösterimi

ROC analizi ile yapılan incelemede sepsis-septik şok ayırımında en bilgilendirici testin hepsidin olarak saptanması üzerine tanısal tarama testi olarak kullanımının sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri incelendi. Benzer bir biçimde SOFA skorlaması için de bu değerler hesaplandı. Hepsidin sensitivitesi %96,7; spesifisitesi %37,5; PPV %60 ve NPV %92,31 olarak belirlenirken, SOFA'nın sensitivitesi %80,65; spesifisitesi %57,14; PPV %58,14 ve NPV %80 olarak hesaplandı (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Sepsis ve septik şok ayrımında hepsidin ve SOFA'nın sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	Tanısal Tarama				
	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV
Hepsidin (ng/mL)	9,41	96,77	37,5	60	92,31
SOFA	7,5	80,65	57,14	58,14	80

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

5.TARTIŞMA

Sepsis, Homer'in şiirinde bahsinden günümüze pek çok çalışmaya konu olmuş, teknoloji ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere rağmen halen önemli bir halk sağlığı sorunudur (109).Yaşlanan dünya nüfusu ve buna bağlı kronik hastalıkların gözlenmesindeki artış, sepsis açısından risk taşıyan gruba dahil hasta sayısını arttırmaktadır. “Sepsis” kavramının ortaya çıktığı günden bu yana sepsis tanısı ve tedavisini netleştirmek amacıyla yüzlerce çalışma yapılmış ancak özellikle tanı perspektifinden bakıldığında altın standart bir test ya da skorlama henüz oluşturulamamıştır.

Surviving Sepsis Campaign (SCC) kılavuzunun 2018 yılında yapılan revizyonunda, sepsisin acil bir durum olduğu öne sürülerek, erişkin hastalarda önerilen tedaviye başlama süresinin 3-6 saatlik bloktan 1 saate düşürülmesi özellikle erişkin sepsis hastalarıyla ilk karşılaşılan alanlar olan acil servislerde doğru ve hızlı tanı koymayı gerekli kılmaktadır (110). 2006 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, sepsisli hastalarda hipotansiyon başlamasından sonra yani septik şok çerçevesinde, antibiyotik tedavisinde yaşanan her bir saatlik gecikmenin mortaliteyi %7.6 arttırdığı tespit edilmiştir (111).

1992 yılında yayınlanan Sepsis-1'den bu yana sepsis tanısında çok yol alınmış, en son 2016 yılında tanımın “Organ disfonksiyonu” ile eşleştirilmesi ve SOFA kriterlerinin tanıya dahil edilmesiyle tanı kriterleri daha spesifik bir hal almıştır. Ancak SOFA kriterlerinin yoğun bakım dışı hızlı uygulanabilirliği pek de mümkün olmadığından yoğun bakım öncesi alanlarda yatak başı değerlendirmede qSOFA kriterleri oluşturulmuştur. Aslında qSOFA kriterlerinin gündeme gelmesinin nedeni SOFA kriterlerinin yerini alacak bir skorlama oluşturmak değil, organ disfonksiyonu açısından taranması gereken hasta grubunu belirlemektir. Yani qSOFA bir risk stratifikasyon aracıdır. Ancak özellikle acil servislerde yatakbaşı değerlendirme için önerilen qSOFA kriterlerinin, SIRS kriterlerine oranla daha geç pozitifleştiğini ve bu durumun kanıta dayalı müdahaleleri geciktirebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (112)

Sepsis tanısında yaşanan en önemli zorluklardan biri hastanın enfeksiyonu olup olmadığını acil servis şartlarında kanıtlamaktır. SOFA kriterlerinin enfeksiyon varlığını değil, organ disfonksiyonunu tespit etmek için oluşturulmuştur. Her ne kadar kan kültürü enfeksiyon varlığını kanıtlamaya yardımcı olsa da, pozitif kan kültürü eldesi minimum 24-48 saat sürmekte ve aslında pek çok sepsis hastasında bakteriyemi saptanmamaktadır (113). Ateş, taşikardi ve lökosit sayısında artış gibi enfeksiyonun klasik bulguları başka birçok durumda görülebilirken, özellikle yaşlı ve immunsupresif hastalarda bu bulgular erken dönemde gözlenmeyebilir ya da hiç ortaya çıkmayabilir.

Sepsis ve septik şok konusunda yaşanan problemlerden biri de septik şok kriterleridir. Septik şok tanımında yer alan “Uygun sıvı resüsitasyonu” ve vazopressör ihtiyacı” kavramları Sepsis-3 toplantısında da belirtildiği gibi uygulayıcı, tedavi hedefi, monitörizasyon yöntemleri ve elbetteki hasta bağımlıdır. Ayrıca hasta yönetimine dahil olan sedasyon, analjezi ve hastanın volüm durumunun değerlendirilmesi parçaları da vazopressör ihtiyacını değiştirecektir (5). Septik şok ve sepsis kavramları arasındaki farklılığın hastalık şiddetini yansıtmaması ve öngörülen mortaliteyi belirleyecek olması açısından, bu tanımlamaların mümkün olan en erken dönemde ayırt edilebilmesi önemli bir adım olacaktır.

Hepsidin, Krause ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan makalede bilim dünyasına duyurulan görece yeni bir peptittir (93). Keşfinden sonraki 20 yıl boyunca pek çok hastalık ile ilişkisi araştırılmıştır. Etki mekanizmasına ve hastalıklarla ilişkisine dair halen pek çok soru olsa da son dönemde adı sıklıkla anılmaya başlanmıştır. Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve benzeri organ yetmezliklerinde tanısal belirteç ve tedavi hedefi olabilirliği sorgulanmış, demir homeostazı ile olan ilişkisi, hemokromatozis ve demir eksikliği anemisi gibi hastalıklarda ön plana çıkmasına neden olsa da antimikrobiyal etkinliği de gözden kaçmamıştır.

Hepsidinin doğal bağışıklık sisteminde oynadığı kritik rol henüz yeni yeni anlaşılmaya başlamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki; hepsidin

etkinliğini ekstrasellüler iyonu ulaşmayı engelleyerek ortaya koymaktadır. Bu durum bir çeşit nutriyonel immüniteye neden olmakta ve pek çok ekstrasellüler bakteriyel enfeksiyonda etkili olmasını sağlamaktadır(114). Yapılan bazı hayvan deneylerinde, hepsidin eksikliği olan farelerin kontrol grubuna göre lipopolisakkaritler kaynaklı enfeksiyonlara daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bunun yanında sentetik hepsidin verilen iki fare grubunda da, lipopolisakkarit kaynaklı enfeksiyona karşı koruyucu etkiler saptanmıştır (115, 116).

Son dönemde özellikle çocuk ve yenidoğan hastaların enfeksiyonunda etkinliği ve tanıdaki yeri araştırılmıştır (6, 107). Ancak hepsidinin erişkin hastaların sepsis tanısındaki değeri hakkında az çalışma bulunmakta ve tüm bu çalışmalar yoğun bakımda yatan hastalar üzerinde yapılmaktadır. Çalışmamız, yoğun bakım öncesi dönemde erişkin hastalarda yapılmasıyla, literatürdeki diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmamızda kontrol, sepsis ve septik şok grubunun yaş dağılımları incelendiğinde ortalama±standart deviyasyon değerleri sırasıyla 60,73±13,34; 73,4±17,8 ve 71,4±12,4 olarak bulundu. Literatürde hepsidin ve sepsis ilişkisini değerlendiren az sayıda erişkin çalışması bulunması nedeniyle literatürle uyumluluğu değerlendirmek zor olsa da, sepsis açısından risk faktörlerinden biri olan ileri yaş durumu düşünüldüğünde saptadığımız yaş ortalamalarının beklenen ortalamalar olduğu kaanatindeyiz.

Sepsis ve hepsidin ilişkisini göstermek amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireyler ile ciddiye ayırt etmeksizin sepsis tanısı alan hastalar arasında hepsidin miktarında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Jiang ve arkadaşlarının 198 hasta ve 20 sağlıklı birey ile yaptığı prospektif çalışmada hepsidinin kontrol grubuna oranla hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (117). Wu ve arkadaşları da infantlarla yaptıkları sepsis çalışmasında, hastalık şiddetini göz önünde bulundurmaksızın hepsidinin tanısız değerliliğini incelemişler ve sepsis-nonsepsis grupları arasında hepsidin miktarındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (107). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile hasta grubunun (sepsis+septik şok) hepsidin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu.

Çocuklarda sepsis ve septik şok tanısında hepsidinin rolünü saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada Yeşilbaş ve arkadaşları, hepsidini hem sepsis hem de septik şok gruplarında sağlıklı kontrol ve non-sepsis yoğun bakım hastalarına göre anlamlı yüksek saptamışlardır (6). Bizim çalışmamızda sepsis ve septik şok alt gruplarının kontrol grubuyla ikili karşılaştırılmalarında; sepsis alt grubunda kontrol grubuna göre hepsidin değerlerinde anlamlılık saptanmazken, septik şok alt grubunda kontrol grubuna göre hepsidin değerlerinde istatistiksel anlamlılık gözlendi. Benzer şekilde sepsis-septik şok alt gruplarının ikili karşılaştırılmasında da septik şok grubunda hepsidin değerlerinde anlamlı yükseklik saptandı. Sepsis alt grubunda yaşanan bu farklılığın, bahsi geçen çalışmanın yoğun bakımda yatan hastalarda yapılması; bizim çalışmamızın ise acil servise başvuran hastaların başvuru anında alınan kan örnekleriyle beraber yapılması ile açıklanabileceği kanaatindeyiz.

Tüm hastalıkların olduğu gibi sepsisin de ciddiyetini belirlemede yoğun bakımlarda APACHE II skorlama sistemi kullanılmaktadır (41). Bunun yanında her ne kadar mortalite belirteci olarak değil de kritik hastanın komplikasyonlarını tanımlamak amacıyla oluşturulsa da (38), günümüzde prognozun takibi amacıyla da kullanılan SOFA skoru da hastalığın ciddiyetini göstermektedir. Son 20 yılda, APACHE II ve SOFA'nın hastalık ciddiyetini göstermede ve kısa ya da uzun dönem mortaliteyi tahmin etmekte birbirlerine üstünlükleri ile ilgili farklı sonuçları olan pek çok çalışma yapılmıştır. Üstünlükleri konusunda ortak bir karara ulaşılamasa da ortak kanı şudur ki sepsis şiddeti arttıkça her iki skorlamada da puan artacaktır. Biz de çalışmamızda sepsis ve septik şok gruplarında SOFA ve APACHE II skorlarını karşılaştırdık ve septik şok grubunda yüksek istatistiksel anlamlılık saptadık.

Literatürdeki pek çok çalışmada hastalık şiddeti arttıkça hepsidin değerleri belirgin derecede yükselmektedir (6, 117, 118). Konu ile ilgili yapılan kapsamlı erişkin hasta çalışmalarından biri Qui ve arkadaşları tarafından, yoğun bakım şartlarında gerçekleştirilen ve 2 yıla yakın süren prospektif çalışmadır. Çalışmaya sepsis (n=90) ve non-sepsis (n=93) toplam 183 hasta dahil edilmiş ve sepsis grubu, genel sepsis ve septik şok şeklinde bizim çalışmamıza benzer biçimde iki alt gruba bölünmüştür. Bu

çalışmanın sonucunda hepsidinin sepsis şiddeti ile korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (118). Bizim çalışmamızda da septik şokta hepsidin değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun hastalığın şiddeti arttıkça artan inflamasyon ve hepsidinin antimikrobiyal etkinliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sepsis ve septik şok grupları arasındaki klinik göstergelerin karşılaştırılması incelendiğinde, septik şok gruplarında OAB, solunum sayısı ve GKS açısından istatistiksel anlamlılık saptandı. Bahsi geçen klinik yanıtlar, hastalık ciddiyetini belirlemede ve mortalite tahmininde kullanılan skorlamalarda da yer almaktadır. Çalışmamızda saptanan bu sonuçlar septik şok patofizyolojisiyle uyumlu olup, hipoperfüzyonla ve hipoksi ile açıklanabilmektedir. Ayrıca bir anlamda, çalışmada yer alan hasta alt gruplarının doğruluğunu da kanıtlamaktadır.

Diğer biyobelirteçler, gruplar ve hepsidin arasındaki ilişki incelendiğinde lökosit, CRP, TNF α ve IL-6'nın kontrol grubuna göre hasta grubunda (sepsis+septik şok) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın alt grup analizine bakıldığında sepsis-septik şok karşılaştırmasında lökosit, CRP, TNF α ve IL-6 değerlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bu konu ile ilişkili olarak literatür tarandığında farklı çalışma sonuçları göze çarpmaktadır. Zhou ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları 125 hastalık çalışmada, sepsis ve septik şok grupları arasında CRP açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadığını bildirmişlerdir (120). Buna karşın Zhang ve arkadaşları da 70 hasta ile yaptıkları çalışmada, sepsis-septik şok grupları arasında CRP açısından anlamlılık saptarken, lökosit seviyeleri arasında istatistiksel farklılık saptamamışlardır (121). TNF α ve IL-6 için genel kanı hastalık şiddeti ile ilişkili oldukları olsa da, Rossi ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmada in vivo günlük IL-6 üretimini hesaplamışlar ve bu üretimin günlük birkaç mikrogram ile miligram arasında değişebildiğini yani geniş bir varyasyona sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun yanında özellikle düşük IL-6 üretimine sahip hastalarda CRP üretiminin de blokladığını saptamışlardır (119). Her ne kadar enfeksiyöz

durumlar bu üretimi tetikleyecek olsa da, biyobelirteçlerin birbiri ile ilişkileri düşünüldüğünde çalışmamızda saptanan bu farklılığın Rossi ve arkadaşlarının çalışmasında gözlenen varyasyonlar ve elbette çalışmamızın acil servise başvuru anında yapılmasından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hepsidinin diğer biyobelirteçler ve skorlamalar ile korelasyonu incelendiğinde; IL-6, SOFA ve APACHE II skoru ile pozitif korelasyonunun olduğu gözlenmiş ve bu durum literatürdeki diğer bazı çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (6,114). ROC analizi ile hepsidin, TNF α ve IL-6 karşılaştırması yapılmış ve hepsidinin septik şok hakkında en bilgilendirici marker olduğu gözlendikten sonra sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmış ve SOFA skoru ile karşılaştırılmıştır. Belirlenen cut off değeri için hepsidinin sensitivitesi %96,7; spesifisitesi %37,5; pozitif prediktif değeri %60 ve negatif prediktif değeri ise %92,31 bulunmuştur. Bu durumun sepsis-septik şok ayırımında önemli bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

6.LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda yer alan birkaç limitasyon bulunmaktadır. Bunlardan ilki sepsis ve septik şok grubunda yer alan hastaların kronik hastalıklarıdır. Her ne kadar hepsidinin üretim ve tüketim mekanizmasında yer alan ana durumlara (gebelik, hematolojik maligniteler ve demir metabolizması bozukluğu) sahip hastalar çalışmadan çıkarılsa da, çalışmamızda yer alan hastaların yaş grubunda sıkça görülen bazı kronik hastalıkların hepsidinin ve kullanılan diğer biyobelirteçlerin miktarını değiştirebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması dikkate alındığında tanı almamış kronik hastalık varlığı da söz konusu olabilir. Çalışmamızın örnekleminin küçük oluşu ve tek merkezli bir çalışma olması da çalışmanın limitasyonları içinde sayılabilir.

7.SONUÇ

Yoğun bakım öncesi dönemde hastalığın ciddiyetini belirleyebilmek, tedavi konusunda önemli bir hız kazandıracak ve mortalitenin azalmasına yardımcı olacaktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, hepsidinin septik şok tanısında yararlı bir biyobelirteç olabileceği ve hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu kanaatindeyiz.



8.KAYNAKLAR

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A (2018). Sepsis and septic shock. *Lancet*. 392(10141):75-87.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 193(3):259-72.
3. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 377(5):414-417.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al.(1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 101(6):1644-55.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. (2016).The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23;315(8):801-10.
6. Yeşilbaş O, Şevketoğlu E, Bursal Duramaz B, Kılıtır HS, Gedikbaşı A, Talip Petmezci M et al. (2018). Role of hepcidin in the diagnosis of sepsis and septic shock in children. *Turk J Med Sci*. 48(3):517-524.
7. Nemeth E, Ganz T.(2009). The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 122(2-3):78-86.
8. Geroulanos S, Douka ET.(2006). Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 32(12):2077.
9. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A.(2009). Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 25(1):83-101, viii.
10. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA.(1989). Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 17(5):389-93.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al.(1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 101(6):1644-55.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 29(4):530-8.
13. Puskarich MA. (2020). Sepsis. İçinde Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, eds. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. Ninth ed. New York: McGraw-Hill; 997-1004.
14. Friedman G, Silva E, Vincent JL.(1998). Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 26(12):2078-2086.

15. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. (2006). Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 34(2):344-353.
16. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al.(2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 302(21): 2323-9.
17. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI et al. (2007). Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med.* 33(3): 435-43.
18. Tavaré A, O'Flynn N.(2017). Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 67(657):185-186.
19. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG.(2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 41(5): 1167-74.
20. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD.(2010). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 376(9749):1339-46.
21. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med,* 29: 1303
22. Jones AE, Shapiro N, Trzeciak S, Arnold H, Claremont H, Kline JA (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303: 739.
23. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachl J, Aikawa N et al.(2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 41(9):2069-79.
24. Pavon A, Binquet C, Kara F, et al.(2013). Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med,* 41: 2600
25. Torio, C. M., Andrews, R. M. (2006). National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.* Agency for Healthcare Research and Quality (US).
26. Ortiz-Ruiz, G., Dueñas-Castell, C. (Eds.). (2017). *Sepsis.* Springer.
27. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL.(2001). Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock.* 16(2):83–96.
28. Ayala A, Chaudry IH.(1996). Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock.* 6(Suppl 1):S27–38.
29. Opal SM, Huber CE.(2002). Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Crit Care.* 6(2):125–36.
30. Wang H, Yang H, Czura CJ, Sama AE, Tracey KJ.(2001). HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 164(10 Pt 1):1768–73.

31. Greer, O, Shah, NM, Johnson, MR. (2020).Maternal sepsis update: current management and controversies. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 22: 45– 55.
32. Ramnath R, Weing S, He M, Sun J, Zhang H, Bawa M et al.(2006). Inflammatory mediators in sepsis: cytokines, chemokines, adhesion molecules and gases. *J. Organ Dysfunction*. 2:80–92.
33. Bierhaus A, Nawroth PP. (2003).Modulation of the vascular endothelium during infection—the role of NF-kappa B activation. *Contrib Microbiol*. 10:86–105.
34. Parikh SM.(2013). Dysregulation of the angiopoietin-Tie-2 axis in sepsis and ARDS. *Virulence*. 4(6):517–24
35. Delves PJ, Roitt IM. (2000).The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med*. 343(2): 108–17.
36. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. (2006).Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol*. 177(3):1967–74.
37. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al.(2012). Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 72(6):1491–501.
38. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al.(1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 22(7):707-10.
39. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. (1981).APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 9(8):591-597.
40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.(1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 13(10):818-829.
41. Lakhani JD. (2015).SOFA vs APACHE II as ICU scoring system for sepsis: A dilemma: View point. *The Journal of Integrated Health Sciences*, 3(2):3-7.
42. Parameswaran N, Patial S.(2010). Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 20(2):87-103.
43. Spriggs DR, Deutsch S, Kufe DW.(1992). Genomic structure, induction, and production of TNF-alpha. *Immunol Ser*. 56:3–34.
44. Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. (1988). A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell*. 53(1):45–53.
45. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, et al.(1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature*. 385(6618):729–733.
46. Feldmann M, Brennan FM, Elliott M, Katsikis P, Maini RN. (1994).TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Circ Shock*. 43(4):179–184.
47. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 119(3):651-665.

48. Vassalli P. (1992). The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol.* 10:411–452.
49. Fiers W. (1991). Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett.* 285(2):199-212.
50. Aggarwal B, Vilcek J, Eds. (1991). *Tumor necrosis factors: structure, function and mechanism.* Marcel Dekker Publishers, New York.
51. Vilcek J, Lee TH. (1991). Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem.* 266(12):7313-7316.
52. Krueger JM, Fang J, Taishi P, Chen Z, Kushikata T, Gardi J. (1998). Sleep. A physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha. *Ann N Y Acad Sci.* 856:148-159.
53. Wride MA, Sanders EJ. (1995). Potential roles for tumour necrosis factor alpha during embryonic development. *Anat Embryol (Berl).* 191(1):1-10.
54. Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA, Krueger JM. (1987). Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol.* 253(1 Pt 2):R142-R149.
55. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. (2014). Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol.* 26(1):2-12.
56. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, Daneshvar L, May LT, Ray A, et al. (1988). The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics.* 3(1):8-16.
57. Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, Muratani K, Matsuda T, Nakai S, et al. (1987). Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J.* 6(10):2939-45.
58. Hunter CA, Jones SA. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology,* 16(5): p. 448-457.
59. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 55(5):105954.
60. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. (1997). Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci.* 6(5):929-955.
61. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. (1999). Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19(10):2364-2367.
62. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamai S, Mori K. et al (1988). Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 155(3):1459-1463.
63. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, et al. (1988). The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med.* 167(2):332-344.
64. Baatout S. (1996). Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. *Ann Hematol.* 73(4):157-162.

65. Fattori E, Cappelletti M, Costa P, Sellitto C, Cantoni L, Carelli M. et al. (1994). Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *J Exp Med.* 180(4):1243-1250.
66. Ramsay AJ, Husband AJ, Ramshaw IA, Bao S, Matthaei KI, Koehler G. et al. (1994). The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo. *Science.* 264(5158):561-563.
67. Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. (2018). IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Current opinion in immunology*, 55: p. 9-14.
68. Akihiro Kimura and Tadamitsu Kishimoto. (2010). IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European journal of immunology*, 40(7): p. 1830-1835.
69. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M. et al. (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090): p. 235-238.
70. Oliveira EB, Gotschlich C, Liu TY. (1979). Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem.* 254(2):489-502.
71. Hage FG, Szalai AJ. (2007). C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 50(12):1115-1122.
72. Levine M (2011). "Chapter 13: Chronic Periodontitis". Topics in Dental Biochemistry. Berlin, Heidelberg: Springer. C-reactive protein (CRP) was originally identified as binding to the phosphocholine attachment site of capsular polysaccharide (C-polysaccharide) from *Streptococcus pneumoniae*.
73. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J. et al. (2014). Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine.* 69(2):165-179.
74. Szalai AJ, van Ginkel FW, Dalrymple SA, Murray R, McGhee JR, Volankis JE. (1998). Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expression in transgenic mice. *J Immunol* 160(11):5294-9.
75. Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. (1996). STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem*, 271(16):9503-9.
76. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108(16):1930-2.
77. Devaraj S, Singh U, Jialal I. (2009). The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*, 55(2):229-38.
78. Volanakis JE. (2001). Human C-reactive protein: expression structure and function. *Mol Immunol*, 38:189-97.
79. Ballou SP, Lozanski G. (1992). Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*, 4: 361-8
80. Vashist SK, Venkatesh AG, Marion Schneider E, Beaudoin C, Luppa PB, Luong JH. (2016). Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein. *Biotechnol Adv.* 34(3):272-90.
81. Summermatter S, Santos G, Pérez-Schindler J, Handschin C. (2013). "Skeletal muscle PGC-1 α controls whole-body lactate homeostasis through estrogen-related receptor α -dependent activation of LDH B and repression of LDH A". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 110 (21): 8738-43.

82. Broder G, Weil MH. (1964). Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science*. 143:1457–1459.
83. Van Hall G. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 199(4):499–508.
84. Connor H, Woods HF, Ledingham JG, Murray JD. (1982). A model of L(+)-lactate metabolism in normal man. *Annals of nutrition & metabolism*. 26(4):254–263.
85. Levy B.(2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 12:315–21.
86. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW.(2013). Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 88(10):1127-1140.
87. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, et al. (2002). Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*, 544:963–975.
88. Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA.(2000). Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock*, 14: 215–221.
89. Ganz T (2003). "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". *Blood*. 102 (3): 783–8.
90. Chawla LS, Beers-Mulroy B, Tidmarsh GF.(2019). Therapeutic Opportunities for Hepcidin in Acute Care Medicine. *Crit Care Clin*. 35(2):357-374.
91. Pandur E, Nagy J, Poór VS, Sarnyai A, Huszár A, Miseta A, et al. (2009). "Alpha-1 antitrypsin binds preprohepcidin intracellularly and prohepcidin in the serum". *FEBS J*. 276 (7): 2012–21.
92. Coyne W. D. (2011). Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney International*, 80(3):240–244.
93. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P. et al.(2000). LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*, 480:4.
94. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 276(11):7806–10.
95. Kwapisz J, Slomka A, Zekanowska E. (2009). Hepcidin and Its Role in Iron Homeostasis. *EJIFCC*. 25;20(2):124-8.
96. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW (2008). "Hepcidin: from discovery to differential diagnosis". *Haematologica*. 93 (1): 90–7.
97. Ganz T. (2005). Hepcidin- a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(2):171–182.
98. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM. et al. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306:4.
99. Nemeth E, Ganz T. (2006). Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*, 26:323–42.

100. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. (2002). The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 110(7):1037–44.
101. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. (2010). Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1):24–38.
102. Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, Faasse SA, Chen S, Grgurevic L, et al. (2009). BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet*, 41(4):482–7.
103. Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. (2008). The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*, 320(5879):5.
104. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. (2013). Out of balance--systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*.5(8):3034-61.
105. Wrighting DM, Andrews NC. (2006). Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 108(9):3204–9.
106. Patruta SI, Hörl WH. (1999). Iron and infection. *Kidney Int Suppl.* 69:S125-S130.
107. Wu TW, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. (2013). The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr.* 162(1):67-71.
108. Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. (2014). Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Med Hypotheses.* 82(3):310-312.
109. Garbero RF, Simões AA, Martins GA, Cruz LVD, von Zuben VGM. (2019). SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med.* 19(3):106-110.
110. Levy, MM., Evans, LE., Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*, 44(6), 925–928.
111. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 34(6):1589-1596.
112. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. (2017). Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med.* 35(11):1730-1733.
113. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. (2017). Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* 318(13):1241-1249.
114. Michels K, Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. (2015). Hepcidin and Host Defense against Infectious Diseases. *PLoS Pathog.* 11(8):e1004998.
115. Huang Y-H, Yang Y-L, Tiao M-M, Kuo H-C, Huang L-T, Chuang J-H. (2012). Hepcidin protects against lipopolysaccharide-induced liver injury in a mouse model of obstructive jaundice. *Peptides.* 2012; 35 (2):212–7.

- 116.Zeng C, Chen Q, Zhang K, Chen Q, Song S, Fang X. (2014).Hepatic Hecpidin Protects against Polymicrobial Sepsis in Mice by Regulating Host Iron Status. *Anesthesiology*.122(2):374–86
- 117.Jiang Y, Jiang FQ, Kong F, An MM, Jin BB, Cao D, et al.(2019). Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. *Ann Intensive Care*. 9(1):67.
- 118.Qiu Z, Shen K, Shu M, Xu D, Deng X, Chen D. (2018). Value of Hecpidin as a diagnostic biomarker of sepsis in critically ill adults. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 30(7):652-657.
- 119.Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B.(2015). Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res*. 21(6):1248-1257.
- 120.Zhou, Y., Liu, Z., Huang, J., Li, G., Li, F., Cheng, Y.,et al. (2019). Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein: a prospective cohort study in China. *BMJ open*, 9(4), e026527.
- 121.Zhang, H., Wang, X., Zhang, Q., Xia, Y., Liu, D. (2017). Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC geriatrics*, 17(1), 173.

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Büşra Bildik

Doğum yeri ve tarihi: Kazan- 06.01.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekâr

İletişim adresi ve telefonu: Atakent Mh. Turgut Özal Blv. No:46/1 34303
Küçükçekmece / İstanbul- drbusrabeyoglu@gmail.com - 05326054736

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

-Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016-Halen

- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

- İzmir 60.Yıl Anadolu Lisesi 2005-2009

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

-Pratisyen Doktor 2015-2016

-Asistan Doktor 2016-Halen

IV-Mesleki Deneyimi

Asistan Doktor - Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2016-Halen

Pratisyen Doktor - Beyoğlu Toplum Sağlığı Merkezi 2015-2016

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Acil Tıp Uzmanları Derneği

European Society For Emergency Medicine

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları

1. Kalafat, U. M., Bildik, B., Dorter, M., Kalafat, A. F. B., Dogan, S., Cander, B. (2020). Value of Neutrophile/lymphocyte Ratio for Differentiation of Stroke Cases in the Emergency Department. *Acta Medica Mediterranea*, 36(2), 977-981.
2. Kalafat, U. M., Can, D., Dorter, M., Dogan, S., Erdur, A., Bildik, B., et al (2020). Evaluation of the Association Between Gall Bladder Wall Thickness and Crp/alb Ratio in the Patients with Right Upper Quadrant Pain. *Acta Medica Mediterranea*, 36(2), 787-791.
3. Dogan, S., Bildik, B., Dorter, M., Kalafat, U. M., Can, D., Cander, B. (2020). Characteristics of the Admissions of Old-old Patients to the Emergency Department. *Asian Journal of Medicine and Health*, 39-47.
4. Kalafat, U. M., Dogan, S., Bildik, B., Dorter, M., Can, D., Cander, B. (2020). Predictive and Prognostic Value of C-reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in the Patients Diagnosed with Acute Pancreatitis in Emergency Department. *Asian Journal of Medicine and Health*, 24-32.
5. Tapkan, R.B, Bildik B., Kalafat, A. F. B., Dogan, S., Kalafat, U. M., Dorter, M., et al. (2020). "Diagnostic Value of Diffusion Magnetic Resonance Imaging in the Emergency." . *İKSSTD*. 12(1):21-7.
6. Dogan, S., Kalafat, U. M., Bildik, B., Guven, R., Ozucelik, D. N., Dorter, M., Cander, B. (2019). Evaluation of Fluid Therapy by Point-of-Care Ultrasound in Hyperglycemic Emergencies. *Asian Journal of Medicine and Health*, 1-10.
7. Dogan, S., Can, D., Bildik, B., Kalafat, U. M., Erdur, A., Dorter, M., Cander, B. (2019). A Case Report: Life Saving Mallory-Weiss Syndrome. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 18(4), 223.
8. Köksal, A, Dikmetaş, C, Bildik, B, Doğan, S , Atik, D , Cander, B . (2019). Exposure to Infrared Light: Case Series . *Eurasian Journal of Critical Care* ,1 (3) , 103-104 .
9. Dogan S, Bildik B, Karaboga T, Kalafat U.M., Yesiltas I, Ozucelik D.N.(2019) Evaluation of Patients Diagnosed With Herpes Zoster in Emergency Departments. *RJLBPCS*. 5(1):195.
10. Dogan, S., Dikmetas, C., Yazici R., Kalafat, U. M., Dorter M, Bildik B, Cander B. Evaluation of Penetrating Trauma Patients in Departments of Emergency Medicine. *RJLBPCS*.2019;5(1):284.
11. Dogan S, Kalafat UM, Gurmen ES, Akman C, Ozturk ZS, Bildik B, Ocak T. (2017). An unknown side effect of Bonsai vesiculobullous skin reaction in emergency department. *Am J Emerg Med*. 35(7):1033.e1-1033.e2

EK 2. TEZ ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 10/06/2019-E.17383



T.C.
SAĞLIK BLMLER NVERSTES
Tp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Büşra BÖLDÜK'in Tez Konusu
Onayı

STANBUL KANUN SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Acil Tp Kliniğinde uzmanlık ğrencisi olan Dr. Büşra BÖLDÜK'in tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ali İhsan TAşCI
Dekan V.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Dr. Büşra BİLDİK
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Acil Tıp
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Doç. Dr. Şahin Çolak
SBÜ Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	29.05.2019
Karar No:	79
Tez Konusu:	(x) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME	
1-Tez Başlığı/Konusu:	Hepsidin, sepsis ve septik şok hastalarında tanisal değeri
2-Araştırma sorusu:	Uygun
3-Araştırmanın amacı:	Amaç uygun
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Uygun
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygun
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygun
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Uygun
8- Araştırma hipotezi:	uygun
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	uygun
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	uygun
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Sonuçların literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Pubmedde hepsidin ve sepsis yazıldığında yaklaşık 50 tane makale çıkmaktadır. Ve bunların çoğunluğu neonatal dönem ile ilgilidir. Burada bir konuya değinmek istiyorum, çalışmada hepsidin ile beraber tnf alfa, il-6, laktat ve crp de bakılacak. Çıkan sonuçlar ile hepsidin karşılaştırıldığında elde edilecek veriler yanıltıcı olabilir çünkü zaten sepsis tanısı almış hastalar çalışmaya alınacağından; elde edilen sonuç, birbirleri arasında tanı koymada fark vardır ya da yoktur şeklinde olacaktır bu da yanıltıcı olabilir. Çalışma erişkin hastaların sepsis teşhis ve takibi için faydalı olacaktır.

Hakemin kararı	(X) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH: 14.05.19	Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bol SBU Kayseri SUAM

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Büşra BİLDİK
Kurumu	S.B.Ü. İstanbul Kanuni Sultan SUAM
Uzmanlık Alanı	Acil Tıp
*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle)	Hepsidin, sepsis ve septik şok hastalandı tansal değeri
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Acil Tıp Kliniği'ne başvuru sepsis ve septik şok hastalandı hepsidin tansal değeri nedir?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Mortalite morbiditeyi azaltmak
3-Araştırma amacı (Objectives)	Sepsis, sistemik, kontrolü zor ve yıkıcı etkileri olan, konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonudur. Patofizyolojinin anlaşılmasında gelişmeler yaşanmasna, yoğun bakım imkanlarının gelişmesine ve farmakoterapi imkanlarının artmasına rağmen, sepsiste mortalite ve morbidite oranları yüksek kalmıştır. Sıklıkla acil servislere başvuran bu hastaların tanınması hızlandırılmak ve sepsisin ciddiyetini belirleyebilmek tedavinin hızlanmasına dolayısıyla mortalite ve morbiditenin azalmasına sebep olacaktır. Hepsidin, hepatositlerde sentezlenen, denir metabolizmasının baş hormon regülatörü, antimikrobiyal peptid ve akut faz reaktanıdır. Konak savunmasına katkıda bulunarak sepsiste etkinlik gösteren bu peptidin, sepsis ve septik şok hastalandı tansal değeri belirlemeyi amaçlamışlar.
4-Hipotez (Hypothesis)	Hepsidin, sepsis ve septik şok hastalandı tansal değeri olan bir biyotetik betirteç olduğu düşünülmektedir
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Prospektif gözlemsel
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)	S.B.Ü. İstanbul Kanuni Sultan SUAM
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)	96
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)	Sepsis ve septik şok hastalandı hepsidin değeri tansal değeri için kontrol grubu ile karşılaştırılacak ve IL6 TNF alfa iktat lökosit ve cRp rametere kişi beülenecektir.
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)	YAZILMIŞ
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)	YAZILMIŞ
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUN ŞEKİLDE NOT EDİLMİŞ
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)	YAZILMIŞ
13- Anahtar kelimeler (Keywords)	YAZILMAMIŞ
Hakemin kararı	EKSİKLER DÜZENLENDİKTEN SONRA YAPILABİLİR

HAKEM ADI SOYADI: KURUMU:	Doç.Dr.Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN
TARİH:	20.05.2019

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

25.05.2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Büşra Bildik'in tez konusu ile ilgili Tez Komisyonu Editörü değerlendirmesi

Dr. Büşra Bildik'in Tez onayı ile ilgili değerlendirme için tarafıma iletilen dosya incelemesi tamamlanmıştır. Kullanılacak kitlerin hangi bütçe ile sağlanacağı da belirtilmelidir.

Ayrıca bundan sonraki başvurularınızda 13 maddeden oluşan yeni formların kullanılması zorunludur.

Yapılan hakem değerlendirmeleri ve tarafımda yapılan inceleme sonucunda **Tez onayı verilmesi UYGUN** görülmüştür.

Prof. Dr. Yunsur Çevik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Değerlendirme Editörü