



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOĞUN BAKIMDA YATAN  
SEPSİS HASTALARINDA MİYOSTATİN  
DÜZEYLERİNİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

Dr. Çisem YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2022





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ADANA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOĞUN BAKIMDA YATAN  
SEPSİS HASTALARINDA MİYOSTATİN  
DÜZEYLERİNİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ**

**Dr. Çisem YILMAZ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Tayyibe SALER**

**ADANA-2022**

## TEŞEKKÜR

Adana Şehir Hastanesi Dahiliye kliniğinde uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana, her zaman desteklerini ve sevgilerini arkamda hissettiğim, engin bilgileri, özverisi, çalışma disiplini ve diğer tüm yönleriyle kendime örnek aldığım ve bundan sonraki meslek hayatım boyunca da örnek almaya devam edeceğim, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, içimden mesleğimi gelecekte kendileri gibi icra edebilmeyi dilediğim, aynı zamanda tez danışmanlığımı da yürüten anabilim dalı başkanımız, çok kıymetli sayın hocam Prof. Dr. Tayyibe SALER'e;

Yine engin bilgileri, özverileri ve donanımları ile kendime örnek aldığım, desteklerini hep yanımda hissettiğim, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım kıymetli hocam, değerli ağabeyim sayın Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL'e;

Kliniğimizde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgileriyle, hocalıklarıyla ama en başta ablalığı ve abiliği ile beni hep desteklemiş olan Doç. Dr. Begüm Şeyda AVCI ve Doç. Dr. Mehmet BANKİR'e;

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca bana hiçbir desteğini esirgemeyen, akademik gelişimim için gerekli herşeyi yapan, varlığıyla ve sevgisiyle bana güç veren, hayat arkadaşım canım eşim Mustafa YILMAZ'a;

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca elimden tutan, yol gösteren, beni bu günlere getirmek için nice emekler veren, her zaman vicdanlı, işini bilerek ve hakkaniyetle yapmayı öğreten, başarılarımın arkasındaki asıl isimler canım ailemin biricik üyeleri başta annem Nurgül KIZILDAĞ'a ve babam Vakkas KIZILDAĞ'a;

Hayatıma girdiğinden beri, eğitimim ve diğer her konuda bana desteğini esirgemeyen, ne olursa olsun varlığını yanımda hissettiğim ve hissetmeye devam edeceğim canım ablam Selcan AKKOYUN'a;

Aynı klinikte beraber çalışmaktan ve yol almaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım başta Dr. Dilan Damla ÖZTÜRK ve Uzm. Dr. Hüseyin Ali ÖZTÜRK'e;

Ve adını saymadığım diğer asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşirelerimize, yardımcı sağlık personellerimize, hastane personellerimize, sekreterlerimize;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLOLAR LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....	7
2.2. ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.3. PATOFİZYOLOJİ .....	9
2.3.1. Enfeksiyonlara Karşı Normal Yanıt.....	9
2.3.2. Pıhtılaşma Kaskasında Bozulma .....	11
2.3.3. İmmüsupresyon.....	12
2.3.4. Hüresel, Doku ve Organ Düzeyinde İşlev Bozukluğu .....	12
2.4. KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARI.....	13
2.5. SKORLAMA SİSTEMLERİ .....	14
2.5.1. qSOFA .....	14
2.5.2. SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi).....	15
2.5.3. APACHE II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II) .....	16
2.6. SEPSİSTE BİYOBELİRTEÇLER.....	19
2.6.1. Prokalsitonin (PCT) .....	19
2.6.2. C-Reaktif Protein (CRP) .....	21

2.6.3. Sitokinler (TNF- $\alpha$ /IL-6) .....	22
2.6.4. Laktat .....	22
2.7. SEPSİSTE TEDAVİ .....	23
2.8. PROGNOZ.....	27
2.9. MİYOSTATİN.....	27
3. MATERYAL ve METOD .....	31
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA GRUBU.....	31
3.2. MİYOSTATİN ÖLÇÜMÜ.....	32
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR .....	53

## TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. SEPSİS-2 kriterleri .....	5
Tablo 2. SOFA kriterleri .....	16
Tablo 3. APACHE II skollama sistemi .....	18
Tablo 4. PCT düzeyleri .....	21
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	35
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması .....	35
Tablo 7. Hastaların vital bulgularının değerlendirmesi .....	36
Tablo 8. Hasta grubunun laboratuvar değerleri .....	36
Tablo 9. Yaşayan ve ölen hastaların demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması .....	37
Tablo 10. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	38
Tablo 11. Miyostatin (ng/L) değeri mortalite gruplarına göre tanısal test performansı .....	40
Tablo 12. Mortaliteye etki eden faktörlerin Cox regresyon testi ile incelenmesi .....	40
Tablo 13. Miyostatin değeri ile hastaların ilgili parametreleri arasındaki farklılıklar .....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu).....	4
Şekil 2. Sepsis tarihsel süreci.....	6
Şekil 3. Sepsis patofizyolojisi I .....	10
Şekil 4. Sepsis patofizyolojisiII.....	10
Şekil 5. Sepsiste pıhtılaşma kaskadı.....	11
Şekil 6. qSOFA .....	15
Şekil 7. PCT enflamasyon ve normal durumlarda üretimi.....	20
Şekil 8. Miyostatin üretimi .....	28
Şekil 9. Miyostatinin insülin direnci ve kas yıkımı üzerindeki etkileri.....	29
Şekil 10. Tüm grupların miyostatin değeri ile yaş arasındaki ilişki.....	35
Şekil 11. Miyostatin (ng/L) değerinin mortalite bulgularına göre ROC curve testi ile incelenmesi.....	39
Şekil 12. Mortaliteye etki eden faktörlerin çoklu Cox regresyon testi ile incelenmesi.....	41
Şekil 13. Miyostatin değeri ile prokalsitonin değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	42

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACCP</b>	: American College of Chest Physicians
<b>APACHE II</b>	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society
<b>COOH</b>	: C-Terminali Bölgesi
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>DIC</b>	: Damar İçi Pıhtılaşma
<b>FoxO</b>	: Forkhead Box O
<b>GDF-8</b>	: Büyüme ve Farklılaşma Faktörü
<b>HES</b>	: Hidroksietil Nişasta
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MRSA</b>	: Metisilin Dirençli Stafilokokkus Aureus
<b>NF-κB</b>	: Nükleer Faktör Kappa Hafif Zincir
<b>NH2</b>	: N-terminali
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OAB</b>	: Ortalama Arteriyel Basınç
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>RIG-1</b>	: Retinoik Asitle İndüklenebilir Gen Benzeri Reseptörler
<b>SCCM</b>	: Society of Critical Care Medicine
<b>SIRS</b>	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
<b>SIS</b>	: Surgical Infection Society
<b>SOAP</b>	: Sepsis Occurance in Acutely III Patients
<b>SOFA</b>	: Sequential Organ Failure Assesment
<b>TLR</b>	: Toll Benzeri Reseptörler
<b>UPP</b>	: Ubikuitin-Proteazom Yolu
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi

## ÖZET

### Üçüncü Basamak Yoğun Bakımda Yatan Sepsis Hastalarında Miyostatin Düzeylerinin Hastalık Seyrine Etkisi

**Amaç:** Sepsis, konağın enfeksiyonlara karşı aşırı yanıtına bağlı organ fonksiyon bozukluğuyla seyreden, mortalite ve hayatta kalanlar için ciddi morbiditeyle ilişkili yaygın bir hastalıktır. Sepsis içerisinde iskelet kas sisteminin de yer aldığı pek çok organ ve sistemi etkilemektedir. Yoğun bakımda yatan sepsisli kritik hastalarda bu kaşeksi ve miyopati durumu, yoğun bakım ilişkili kas güçsüzlüğü olarak da adlandırılır. Bu durum hastaların iyileşmesini geciktirir. Mekanik ventilatörden ayrılma, hastanede kalış süresi, yoğun bakım mortalitesi, morbidite üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Miyostatin TGF-  $\beta$  ailesinin bir üyesi olup, iskelet kası kütesinin ve büyümesinin negatif düzenleyicisi olarak görev yapar. Miyostatin ve sepsisle ilişkili yapılan çalışmalar az sayıdadır. Biz bu çalışmamızda üçüncü basamak yoğun bakımda yatan sepsis tanılı hastalarda miyostatin düzeylerini değerlendirerek, hastalığın klinik seyri ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi üçüncü basamak dahiliye yoğun bakımda yatan sepsis tanılı 110 hasta ve 58 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Hastalara sepsis tanıları son olarak 2021 yılında güncellenen Surviving Sepsis Campaign tarafından belirlenen tanımlamalar ile konuldu. SOFA skoru 2 puan ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yatış SOFA ve APACHE II skorumla sistemleri puanları, biyokimyasal ve inflamatuvar parametreleri ile miyostatin düzeyleri kaydedildi. Hastalardan; yatışın birinci gününde septik şok olan ve vazopressör alanlar ile entübasyon yapılarak mekanik ventilasyona bağlı takip edilen hastalar kaydedildi. Bu verilerin hastaların miyostatin düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Sağlıklı kişilerin miyostatin düzeyleri ölçüldü ve hasta grubu ile olan ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** Tüm grupları beraber değerlendirdiğimizde yaş ile miyostatin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında miyostatin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi. Erkek hastalarda, yatışın birinci gününde vazopressör başlanan ve septik şoklu hastalarda miyostatin plazma düzeyleri daha yüksek saptanırken, entübasyon yapılan ve mortalite gelişen hastalarda ise plazma miyostatin düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Bununla beraber yaş, yoğun bakımda kalış süresi, crp, albümin, SOFA ve APACHE II skorları ile miyostatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların miyostatin düzeyleri ile prokalsitonin arasındaysa zayıf bir pozitif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Yoğun bakımda sepsis nedeniyle yatan hastalarda miyostatin serum düzeyleri ve klinik seyri ile ilgili yaptığımız çalışmamızda miyostatin düzeyinin, septik şok dışında, klinik seyre etki etmediği yönünde sonuçlar elde ettik. Mortalite ve hastaların entübe edilme durumuyla miyostatin düzeyi arasında istatistiksel olarak

anlamli olmamakla beraber zayıf bir ilişki tespit edildi. Ancak bu ilişki de çalışmamızın plan aşamasındaki öngörüsünde olduğu gibi miyostatin artışıyla değil, miyostatin düzeyinin düşüklüğü ile ilişkiliydi. Eğer miyostatin düzeyi ile hasta aleyhine bir klinik seyir olacaksa bunun düşüşü ile değil artışı ile olabileceği kanaatindeyiz. Sepsis hastalarında bu değişken miyostatin seyrinin daha detaylı ve kapsamlı bir şekilde incelenmesi, bunun için gelecekteki tedavilere yön verecek çalışmalara öncülük edebilir. Böylece gelecekte sepsis hastalarının daha az mortal ve morbid olması hedeflenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Septik şok, Miyostatin



## ABSTRACT

### The Effect of Myostatin Levels on The Progress of Sepsis Patients In Third Stage Intensive Care

**Aim:** Sepsis, characterized by organ dysfunction due to the host's excessive response to infections is a common disease associated with mortality and significant morbidity for survivors. Sepsis affects many organs and systems, including the skeletal muscle system. This cachexia and myopathy in critically ill patients with sepsis in the intensive care unit is also called intensive care-associated muscle weakness. And this delays the recovery of patients. Weaning from mechanical ventilator has negative effects on hospital stay, intensive care mortality and morbidity. Myostatin is a member of the TGF- $\beta$  family and acts as a negative regulator of skeletal muscle mass and growth. Studies on myostatin and sepsis are few. In this study, we aimed to evaluate the myostatin levels in patients with sepsis in the tertiary intensive care unit and to investigate its relationship with the clinical course of the disease.

**Material and method:** Our study was conducted on 110 patients diagnosed with sepsis and 58 healthy control groups in the tertiary internal medicine intensive care unit of SBU Adana City Training and Research Hospita. The diagnosis of sepsis was made with the definitions determined by the Surviving Sepsis Campaign, which was last updated in 2021. Hospitalization SOFA and APACHE II scoring systems scores, biochemical and inflammatory parameters, and myostatin levels of the patients were recorded. Patients with a SOFA score of 2 points or more were included in the study. From patients; Patients with septic shock on the first day of hospitalization and followed up with mechanical ventilation by intubation with vasopressor fields were recorded. The relationship of these data with the myostatin levels of the patients was examined. Myostatin levels of healthy subjects were measured and their relationship with the patient group was examined.

**Results:** When we evaluated all the groups together, there was no statistically significant difference between age and myostatin levels. No statistically significant difference was found when myostatin levels were compared between the patient group and the healthy control group. In male patients, myostatin plasma levels were found to be higher in patients with septic shock who started vasopressor on the first day of hospitalization, while plasma myostatin levels were found to be lower in patients who were intubated and died. However, no significant correlation was found between age, length of stay in the ICU, CRP, albumin, SOFA and APACHE II scores and myostatin levels. A weak positive correlation was found between the patients' myostatin levels and procalcitonin.

**Conclusion:** In our study on myostatin serum levels and clinical course in patients hospitalized for sepsis in the intensive care unit, we obtained results that myostatin level did not affect the clinical course, except for septic shock. There was

a weak correlation, although not statistically significant, between mortality and intubation status of patients and myostatin level. However, this relationship was not associated with an increase in myostatin as predicted in the planning stage of our study, but with a low level of myostatin. We believe that if there will be a clinical course against the patient with myostatin level, it may be due to its increase, not its decrease. A more detailed and comprehensive examination of this variable myostatin course in patients with sepsis may lead to studies that will lead to future treatments for this. Thus, in the future, it can be aimed to make patients with sepsis less mortal and morbid.

**Keywords:** Sepsis, Septic shock, Myostatin



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enfeksiyonlara karşı aşırı konak yanıtının neden olduğu, fizyolojik, biyokimyasal ve biyolojik anormallikleri kapsayan klinik bir sendrom olan sepsis sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilir (1). Enfeksiyona karşı olağandışı bir tepki olmakla beraber bağışıklık sisteminin enfeksiyona yol açan patojenlere karşı verdiği yanıtı temsil eder. Bu hiperinflamatuvar yanıtı, çoklu organ disfonksiyonun olduğu ve hastanın diğer enfeksiyonlara da duyarlı hale geldiği bir immünosupresif faz takip eder (2). Patofizyolojisindeki anlayışlar zaman içinde değişim gösterse de temelde pro-anti inflamatuvar mekanizmaların bir arada bulunduğu, hastalığın seyrinin hem hastanın kişisel özellikleri hem de enfeksiyona bağlı olduğu bilinmektedir (3). Bu sebeple sepsis ve septik şok yoğun bakımda yatan kritik hastalarda mortalite için halen yüksek risk teşkil etmektedir. Sepsise bağlı bu organ disfonksiyonu yapılan çalışmalarda her üç yoğun bakım hastasından birini olumsuz etkilemektedir (4). Septik şokun daha ölümcül seyretmesinden yola çıkarak mortalite oranlarının hastalığın şiddetine göre paralel bir artış gösterdiğini söylemek mümkündür (1).

Sepsisin pekçok komplikasyonu olmakla beraber sepsis ve septik şoka bağlı gelişen kritik hastalardaki miyopati yoğun bakımda kalış süresi ve artan morbidite oranları ile ilişkilidir. Bu artan protein yıkımı, azalan protein sentezi, mitokondriyal disfonksiyon ve kas uyarılabilirliği ile ilişkili karmaşık bir patofizyolojiden kaynaklanmaktadır. Bu durum mekanik ventilatörden ayırlamama, kas güçsüzlüğü gibi sonuçlara yol açar ancak klinik olarak tespiti ve belirlenmesi zordur (5).

Miyostatin, dönüştürücü büyüme faktörü olarak adlandırılan (TGF - $\beta$ ) süper ailesinin üyesidir. Hayvan ve insan iskelet kası sistemi üzerinde protein yıkımını destekler ve kas büyümesini sınırlandırır. Kas büyümesi üzerindeki etkileri dışında yapılan çalışmalar insülin direnci, obezite, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sistem, sepsis gibi pekçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alabildiğini göstermiştir (6).

Bu çalışmada yoğun bakımda yatan sepsis tanılı hastalarda miyostatin düzeylerini değerlendirerek, sepsisin komplikasyonlarından biri olan kas güçsüzlüğüne bağlı entübasyon, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, vazopressör

kullanımı, septik şok ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırılmasını hedefledik. Böylece serum miyostatin düzeylerinin sepsiste hastalığın klinik seyrine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

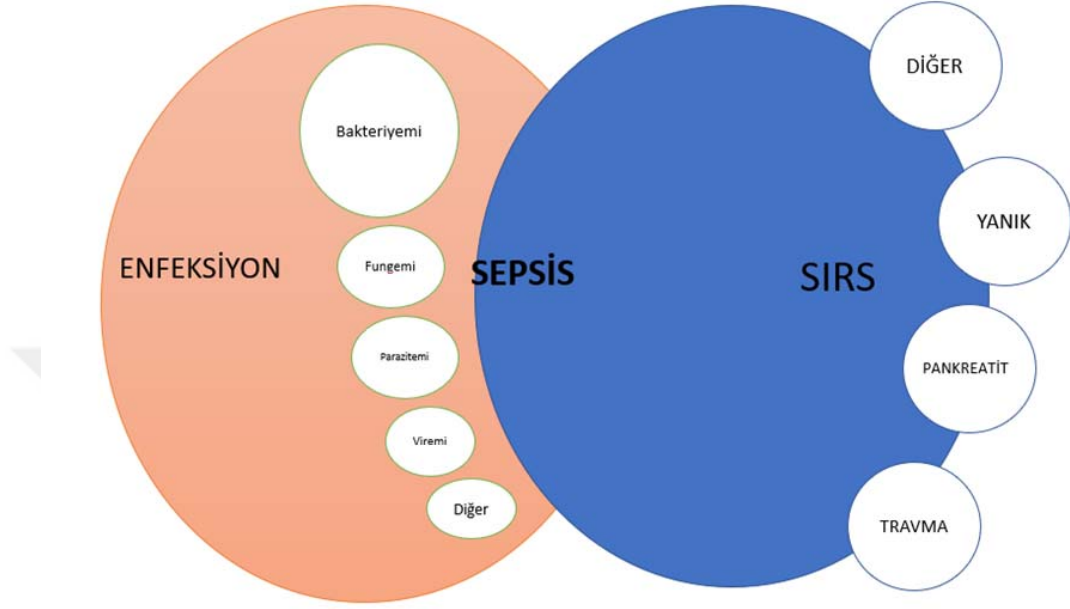
Sepsis, enfeksiyonlara karşı aşırı konak yanıtının neden olduğu ve hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur (1). Sepsis ve septik şok, her sene dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve yaklaşık dörtte birinden daha fazlasında mortal seyreden önemli bir problemdir (7-9).

İlk kez 2700 yıl önce Hipokrat tarafından anlamı “ Çürüyorum” demek olan Yunanca “sepo” kelimesinden türetilmiştir (10). Antik Yunan geçmişine dayanan sepsis farkındalığına ve teknolojideki gelişmeler, alınan önlemlere rağmen, her yıl 1.7 milyon Amerikalı da sepsis gelişir ve sonucunda 270.000 kişi ölmektedir (10). Bu karmaşık ve ölümcül hastalığı, anlamak ve tanımlamak için geçmiş farklı aşamalar nedeniyle tıp camiası için zor olmuştur (11). Hekimler 19. Yüzyıla kadar bu “çürüme olayının” harici bir organizma veya mikroplarla meydana geldiği teorilerini öne sürdüler (10). İlk modern tanımı ise Hugo Schottmuller, 1914 yılında “patojenik bakterilerin sürekli veya periyodik olarak kan akışına hücum etmeleriyle meydana gelen semptomlar” olarak yapmıştır (12). Tarihsel gelişiminde, antibiyotiklerin ortaya çıkmasından sonra da sepsisten hastalar ölmeye devam ettiğinde, konağında etyopatogeneze temel bir rol almaya başladığını anladılar (11). Ve sepsis olarak adlandırılan bu durum aslında, ilerleyici bir organ fonksiyon bozukluğuyla hayatı tehdit eden enfeksiyonlara karşı olarak sistemik inflamatuvar bir bozukluk olarak tanımlandı (11).

1991 yılında Chicago’da American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) sponsorluğunda düzenlenen, sepsis tanımları konsensusunda, standart bir parametre grubu oluşturmak adına SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) tanımlandı (13). 1991 konsensus raporlarına göre enfeksiyon mikroorganizmalar tarafından steril konakçı dokunun istila edilmesi veya mikroorganizmaların varlığına karşı enflamasyonlu bir tepki olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyemi ise kanda bakterilerin bulunmasıdır (13).

Buna göre SIRS; vücudun zararlı bir etkene karşı, (akut inflamasyon, enfeksiyon, travma, cerrahi, iskemi veya malignite) etkeni belirlemek ve yok etmek için aşırı bir savunma yanıtıdır. Savunma amaçlı olsa da, yaygın sitokin fırtınası

nedeniyle, geri dönüşümlü yada geri dönüşümsüz olarak organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilir (13).



Şekil 1. SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)

**SIRS**; aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığıyla tanımlanmaktadır;

1. Vücut ısısının 38°C'den fazla veya 36°C'den az olması
2. Kalp atış hızının 90/dakikadan fazla olması
3. Solunum hızının 20/dakikadan fazla olması veya PaCO<sub>2</sub>'nin 32 mmHg'den düşük olması
4. Lökosit sayısının 12000 /mm<sup>3</sup>'den fazla veya 4000/ mm<sup>3</sup>'den az veya band hücre oranının %10'un üzerinde olması (13).

Enfeksiyondan kaynaklı olduğu düşünülen SIRS, sepsis olarak tanımlanmıştır. Bir veya daha fazla son organ hasarı olan sepsis; ağır sepsis, intravasküler hacmin yeterli sıvı replasmanı ile doldurulmasına rağmen unstabil hemodinaminin olması durumuna ise; septik şok denilmiştir (13).

SIRS ile tüm sağlık merkezlerinde kullanılacak parametrelerle ortak bir tanımlayıcı kriter oluşturma hedefi olsa da, bu tanımlama bazı kısıtlılıklarından ve özgülüğünün düşük olmasından dolayı her sepsis vakası için yeterli olamamıştır (14). Örneğin; Kaukonen ve arkadaşlarının 130.000'den fazla sepsisli hasta üzerinde

yaptıkları gözlemsel çalışmada, her sekiz hastadan iki veya daha fazlasının SIRS kriterlerini karşılamadığı tespit edildi (15).

2001 yılında SCCM, The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American College of Chest Physicians (ACCP), the American Thoracic Society (ATS) ve the Surgical Infection Society (SIS), 1992 yılında yayımlanan sepsis kılavuzunu tekrar değerlendirilerek sepsis-2 kılavuzunu oluşturdu. Bu kılavuza göre, SIRS kriterlerinin, sepsis tanısında eksik kaldığı ve başka değerlendirmelere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (16).

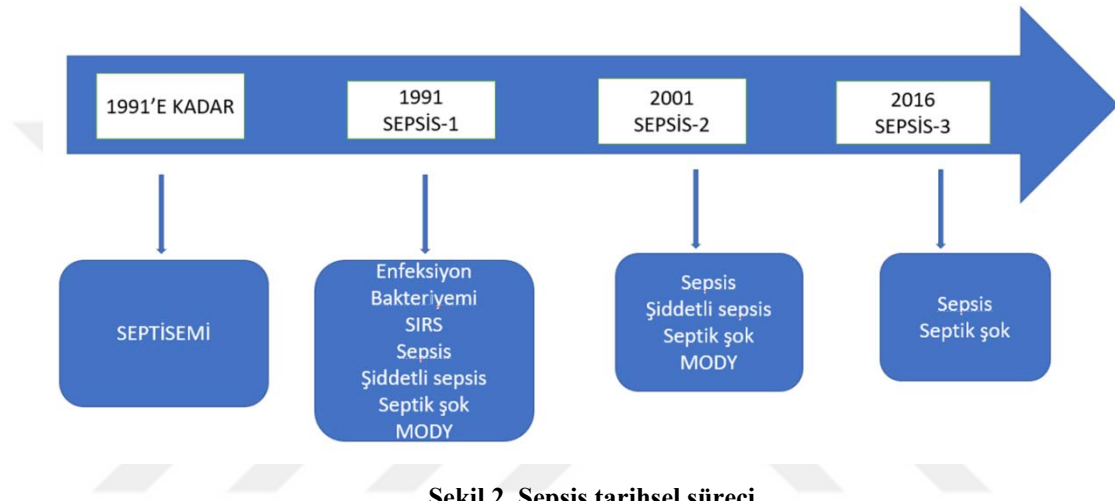
**Tablo 1. SEPSİS-2 kriterleri**

<b>Şüpheli veya tanımlanmış enfeksiyon ve aşağıdaki kriterlerden bazıları</b>
<b>Genel parametreler</b>
Ateş (> 38,3 °C)
Hipotermi
Kalp atış >90/dk/ yaşa göre normal değer 2 Standart Sapma (SS) yukarısı
Takipne
Bilinç değişikliği
Belirgin ödem/ pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca >20 mL/kg)
Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu >140 mg/dL )
<b>İnflamatuvar Parametreler</b>
Lökositoz ( WBC > 12000/ mm <sup>3</sup> )
Lökopeni(WBC<4000/ mm <sup>3</sup> )
Normal BK sayısı ve immatur formların %10'dan fazla olması
Normal değer 2 SS'dan daha fazla plazma C-reaktif proteini
Normal değer 2 SS'dan daha fazla plazma prokalsitonini
<b>Hemodinamik Parametreler</b>
Arteriyel hipotansiyon (erişkin SKB 40 mmHg azalma/ yaşa SKB < 90 mmHg veya MAP <70 mmHg)
Organ disfonksiyonu
Arteriyel hipoksemi (Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> > 300)
Akut oligüri ( <0.5 mL/kg/saat)
Kreatinin artışı >0.5 mg/dl
Miks venöz O <sub>2</sub> sat > %70
Koagülasyon anormallikleri (INR >1.5 )
İleus
Trombositopeni (100000/ mm <sup>3</sup> )
Hiperbilirubinemi (Total bilirubin > 4mg/dl)
Kardiyak indeks (>3.5 l/dak/m <sup>2</sup> )
<b>Doku Perfüzyon Parametreleri</b>
Hiperlaktatemi ( >3mmol/l)
Azalmış kapiller dolum zamanı

Sonrasında 2004, 2008 ve 2012 yıllarında da bu toplantılar tekrarlanarak sepsis tanısı ve tedavi yaklaşımları değerlendirildi (17). Spesifik bir hastalık olmaması, patofizyolojisinin henüz tam kesinlik kazanmaması, altın standart tanı testlerinin olmayışı nedeniyle sepsisi tanımlamak ve destekleyici klinik kriterleri

bulmak için araştırmalar yapıldı (1). Hastanede yatan birçok hastada enfeksiyon dışı nedenlerle de SIRS gelişebileceği gibi her SIRS gelişen hasta da kötü sonuçlanmayabileceği için SIRS kriterlerinin mevcut kullanımı yararsız kabul edildi (1) (18).

Nihayetinde 2016 yılında European Society of Intensive Care Medicine ve Intensive Care Medicine Association (ESICM ve SCCM) bunları revize ederek sepsis için yeni bir tanımlama olan sepsis-3'ü ortaya koymuştur (17).



Şekil 2. Sepsis tarihsel süreci

2016 yılında yayınlanan bu kılavuza göre sepsis, enfeksiyonlara karşı aşırı konak yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı (10). Sepsis için klinik kriterler; şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyonla beraber, organ fonksiyon bozukluğu, sequential organ failure assesment (SOFA) skorunda 2 veya daha fazla artış olarak tanımlanmaktadır. Septik şok ise metabolik ve hücre düzeyinde fonksiyon bozukluğu ile ilişkili ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlandı (17). Septik şok yeterli miktarda sıvı resusitasyonuna rağmen ortalama kan basıncının 65 mmHg ve üzerinde tutulması için vazopressör tedavinin başlanması ve serum laktat düzeyinin 2mmol/L ve üzerinde olmasıdır (17).

Son olarak 2021 yılında yayınlanan güncel sepsis kılavuzunda ise mevcut öneriler ve 2016 yılındaki öneriler arasındaki değişikliklerden bahsedilmiştir (19).

## 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis ve septik şok insidansı her geçen gün artan, farklı bölgelerde farklı enfeksiyöz patojenlerle meydana gelse de ölümcül seyreden önemli bir sorundur (7, 20). Yaşlı nüfusun artması, immünsupresif tedaviler, kemoterapi ve transplantasyon insidans artışının temel nedenlerinden biridir (21). Ancak, dünyadaki en önemli ölüm sebeplerinden biri olduğu ve insidansında artış olduğu bilinmesine rağmen sepsisin gerçek insidansı halen tam olarak bilinmemektedir (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 750.000'den fazla sepsis vakası ve buna bağlı olarak en az 200.000 ölüm olduğu bildirilmiştir (7). Yapılan daha güncel çalışmalarda ise Amerika' da her yıl 1,7 milyon kişide sepsis geliştiği ve yaklaşık 270.000 kişinin sepsisten öldüğünü tahmin edilmektedir (10). İngiltere'de ise 2014 yılındaki verilere göre yoğun bakım yatışlarının %27'si sepsis prevalansını oluşturduğu bildirilmiştir (23). 2020 yılında yayınlanan, 1990'dan 2017 yılına kadar küresel ve bölgesel sepsis insidansı ile ölüm oranlarının incelendiği bir çalışmaya göre; 2017 yılında dünya çapında tahmini sepsis insidansı ve ölüm oranları sırasıyla yaklaşık 48,9 milyon ve 11,0 milyon olduğu bildirilmiştir (24). Ve bu tahminlerin, önceki çalışmalara kıyasla iki katı daha fazla olduğu bilinmektedir (24).

Antibiyotik direncinin fazla olduğu ülkemizde ise, sepsis insidansı ve ölüm oranları tam olarak bilinmemektedir. 27 Ocak 2016 yılında, Türkiye'de 94 hastane ve 132 YBÜ'nin katıldığı ulusal, bir günlük nokta prevalans çalışmasında YBÜ'lerinde 24 saat için herhangi bir nedenle kabul edilen 1499 hastadan 104'ü (%6,9) sepsis-3 kriterlerine göre septik şok tanısı aldı ve bu hastaların ölüm oranları %75,9 olarak bildirildi (25). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmaya göre; enfeksiyondan kaynaklı ölümlerin %60'ını sepsise bağlı ölümler oluşturmaktadır (26). Tüm bunların sonucunda sepsisin küresel bir sağlık problemi olduğunu söylemek mümkündür.

## 2.2. ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsis önemli derece de mortal ve sağ kalanlar için uzun dönem morbiditeler ile ilişkili hemen hemen her patojenin buna neden olabildiği yaygın bir durumdur (27). Saptanan patojenler arasında bakteriler ön planda olmakla beraber, mantarlar, virüsler ve diğer etkenlerde neden olabilmektedir (28). Sepsise neden olan mikroorganizma sıklıkları ve çeşitleri zaman içinde değişkenlik göstermiştir (29-31).

Gram negatif kaynaklı sepsis vakalarının sayısı büyük ölçüde devam etsede, invaziv girişimler ve hastane kaynaklı enfeksiyon oranlarının artışıyla gram pozitif sepsisli hasta sayıları da artmıştır (32). Amerika’da 1979’dan 2000 yılına kadar yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında, sepsis etkenleri içinde gram pozitif bakteriler en baskın mikroorganizmalardı (9). Bunlara rağmen, 2002 yılında yapılan çok merkezli The Sepsis Occurance in Acutely III Patients (SOAP) çalışmasında gram negatif ve gram pozitif bakteri prevalansı yaklaşık olarak aynı bulunmuştur (33). Bir diğer çalışma olan EPIC II (The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışmasındaysa gram negatif organizmalar daha çok saptanmıştır (34).

EPIC II çalışmasında, gram negatif bakteri yaygınlığına rağmen en sık izole edilen mikroorganizma gram pozitif S.aureus (%20) idi. En yaygın gram negatif mikroorganizmalar; Pseudomonas türleri (%20) ve Escherichia coli (%16) iken fungal enfeksiyonlar %16 oranında saptanmıştır. Patojenler arasında daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilen mikroorganizmalar ise; Pseudomonas, Enterococcus ve Acinetobacter olmuştur (34).

Büyük bir meta analiz çalışmasında( içerisinde 510 çalışma mevcut), gram negatif bakteriden kaynaklı enfeksiyonların, gram pozitiflere kıyasla daha yüksek oranda ölümcül seyrettiği gösterilmiştir (35). Acinetobacter ve Candidemi enfeksiyonlarına göre, en yaygın nedenler arasında olan koagülaz negatif Stafilokok ve E.coli ile ölüm oranları çok daha az görülmüştür (36). Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde kan kültürü pozitif gelirken, hastaların neredeyse yarısında tüm kültürler negatif olarak saptanmış ve etken bir mikroorganizma üretilmemiştir (7, 37-40)

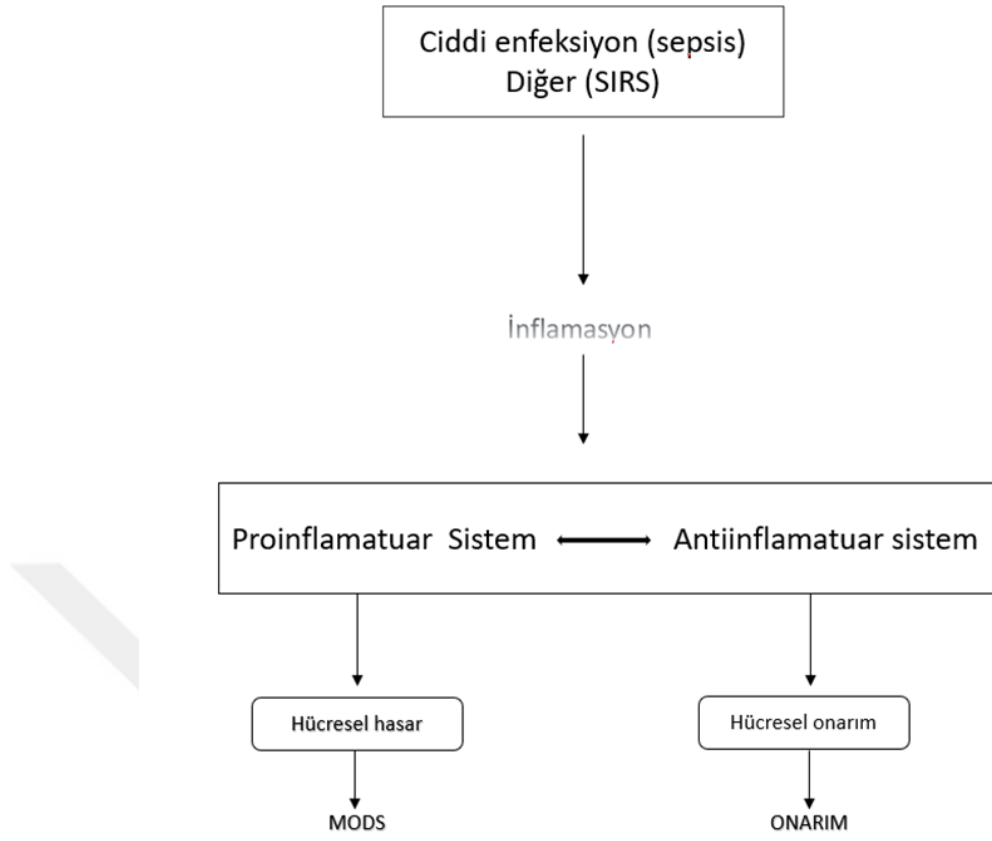
Sepsisli hastalarda en sık görülen enfeksiyon bölgesi solunum yollarıdır (41). En sık akciğerler (% 64), sonrasında sırasıyla %20 ile batın, %15 ile kan dolaşımı ve %14 ile genitoüriner sistem gelmektedir (34, 36).

İleri yaş ( $\geq 65$  yaş), immunsupresif hastalar, AIDS, diyabet, obezite, malignite, daha önceden hastane yatışının olması, toplum kaynaklı pnömoniler, bakteriyemi, YBÜ’de yatıyor olmak, Covid-19 enfeksiyonu ve genetik faktörler sepsis için risk faktörlerini oluşturmaktadır (42, 43).

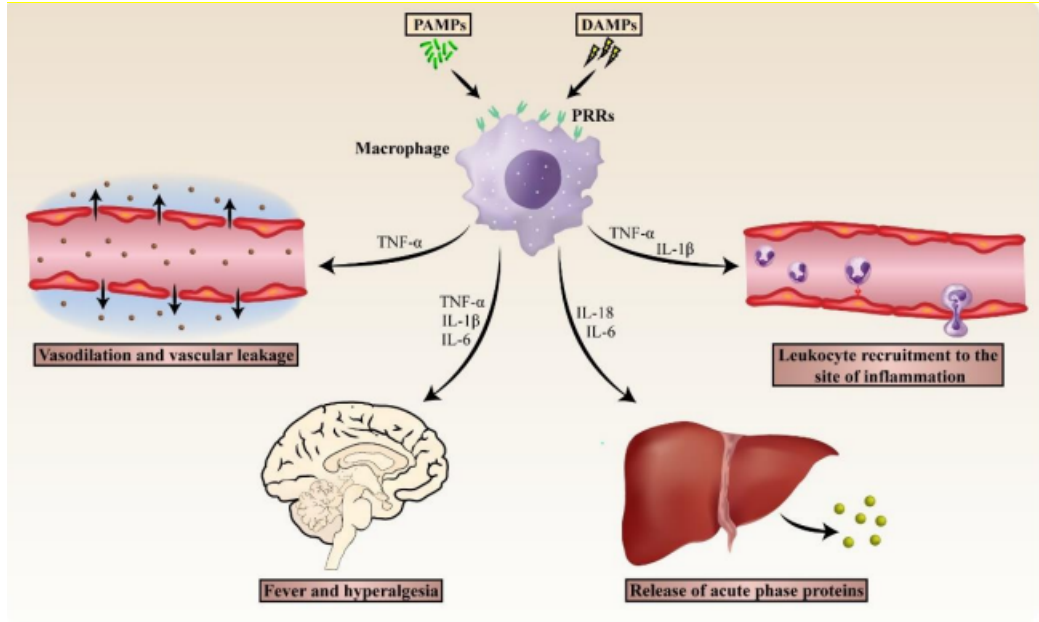
## 2.3. PATOFİZYOLOJİ

### 2.3.1. Enfeksiyonlara Karşı Normal Yanıt

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olan ve bağışıklığı sağlayan hücrelerden özellikle makrofajların, mikrobiyal belirteçleri tanınması ve bu hücrelere bağlanmasıyla, konak tarafından enfeksiyonlara karşı gelişen yanıt başlar. Bu durum birkaç yolla gelişmektedir. Enfeksiyona sebep olan patojenin çoğalmasıyla ekzotoksinler, endotoksinler ve patojenle ilişkili moleküller yani PAMP'ler olarak tanımlanan DNA gibi mikrobiyal paternler salınır. Konak sisteminde, bağışıklığı sağlayan hücrelerin yüzeyindeki tanıma reseptörleri olan PRR'ler bu PAMP'leri tanıyarak onlara bağlanabilir (44). Bu ailenin içinde toll benzeri reseptörler (TLR), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NOD), retinoik asitle indüklenebilir gen benzeri reseptörler (RIG-1), C tipi lektin reseptörleri ve hücre içi DNA algılayıcı moleküller bulunmaktadır. PRR'ler enflamatuvar durumda tehlike ilişkili moleküller olarak adlandırılan DAMP'leri tanıyabilir (45). Ayrıca enfeksiyon sırasında yanıtı etkileyen intravasküler inflamasyon ve nötrofiller gibi fagositoz yapan hücrelerin de katkısı bulunmaktadır (46). Tüm bu süreçler patojen tarafından aktive edilen sistemle, proinflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) ve antiinflamatuvar (TNF- $\alpha$  ve IL-1 üretimini engelleyen sitokinler) mediatörler tarafından düzenlenir (47). Bu proinflamatuvar sitokinler, doku faktörü üretimine, lökositlerin aktive ve proliferasyonuna, kompleman sisteminde aktifleşmeye, hepatik akut faz reaktanlarının aktiflenmesine, endotelial adezyon moleküllerinin regülasyonuna ve kemokin salınımına neden olur (47). Sepsiste ise bu dengenin bozulmasıyla, bağışıklık sistemi tepkisinin aşırı ve abartılı olmasından kaynaklı konak hücre ve dokularının hasarlanmasına neden olur (47, 48).



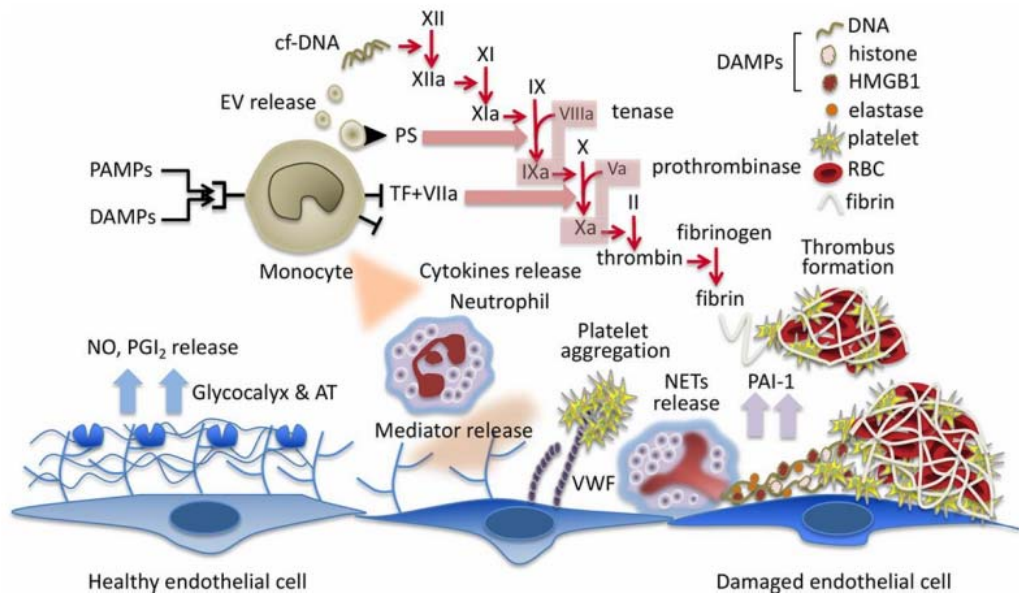
Şekil 3. Sepsis patofizyolojisi I



Şekil 4. Sepsis patofizyolojisi II (49)

### 2.3.2. Pıhtılaşma Kaskasında Bozulma

Sepsis, organ fonksiyon bozukluğunda önemli rol oynayan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve endotel hücre aktivasyonu ile ilişkilidir (50). Sepsise bağlı proinflatuar uyarıyla beraber endotel hücreleri, antikoagülan fonksiyonlarını kaybederken, hücre yüzeyinde trombomodulin salınımı azalır, doku faktörü salınımı artar. Doku faktörü sepsisle başlayan endotel fonksiyon bozukluğu, endotel hücrelerine artan lökosit adezyonu ile sonuçlanan glikokaliks salınımı içerir, bunun sonucunda doku hasarı ve pıhtılaşma kademesini şiddetlendirir (43). Proinflatuar madde salınımı, endotel, prokoagülan aktivasyonu, inflammatuar hücreler ve permeabilitedeki artış inflamasyona katkıda bulunur (43). Bu prokoagülan aktiviteye ek olarak pıhtılaşmayı önleyen protein C ve antitrombin aktivasyonunda azalma olur (47). Trombosit aktive edici faktör gibi proinflatuar maddelerin artması ve P-selektin gibi prokoagülan moleküllerin eksprese olmasıyla fibrin oluşumu artar, fibrinoliz azalır ve bu durum sepsis kaynaklı pıhtılaşma bozukluğu ile ilişkilendirilir (43).



Şekil 5. Sepsiste pıhtılaşma kaskadı (49)

### **2.3.3. İmmunsupresyon**

Yapılan çalışmalar, sepsiste aşırı inflamasyonu bağışıklık sistemde baskılanmanın takip ettiğini göstermiştir (51, 52). Sepsiste açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, aktive nötrofil ve makrofajlarda apoptozu geciktirebilir, buna bağlı olarak inflamatuvar yanıt gecikebilir. Böylece çoklu organ yetmezliği olarak adlandırılan duruma katkıda bulunabilir. Sepsis, ek olarak lenfosit ve dendritik hücrelerin apoptozuna neden olarak, bağışıklık sistemini etkileyebilir ve patojen mikroorganizmaların yok edilmesine olumsuz katkıda bulunabilir. Lenfositlerin apoptozu, sepsisin şiddeti ve immunsupresyon ile ilişkilidir (53). Yapılan çalışmalar, lenfopeninin hem 28 günlük hem de 1 yıllık mortalite için anlamlı olmasından dolayı, immünosupresyon için bir biyogösterge olarak kullanılabileceğini göstermiştir (54).

### **2.3.4. Hücresel, Doku ve Organ Düzeyinde İşlev Bozukluğu**

Yaygın hücresel hasar organ fonksiyon bozukluğunun öncüsüdür. Bu hücresel hasarın temel mekanizmasında doku iskemisi, proinflamatuvar sitokinler tarafından doğrudan hücre hasarı, bulunmaktadır (55). Sepsiste dolaşım bozukluğunun en önemli nedeni yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Vazoaktif mediatörlerden olan nitrik oksit (NO) ve prostasiklinin endotelial hücrelerden salınımı bu duruma yol açmaktadır (56). Bu sebeple NO septik şoktaki vazodilatasyon da temel rol oynamaktadır (56). Hipotansiyonun tek nedeni vazodilatasyon değildir. Artan endotelial permeabilite ve kapiller basınca bağlı olarak, vasküler tonusun azalması da hipotansiyona katkı da bulunmaktadır. Ayrıca dolaşım sisteminde myokardiyal disfonksiyona neden olacak maddelerin salınımına bağlı olarak da sistolik ve diyastolik ventriküler performastaki azalmada sepsisin öncü belirtilerindedir (57). Yapılan güncel çalışmalar da sepsise bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğunun akut ve geri dönüşümlü olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma kardiyojenik şoktan farklı olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, sol ventrikül kompliyansındaki artış neden olmaktadır (58). Ejeksiyon fraksiyonunun azalması, artmış diyastol ve sistol sonu hacimleriyle beraber sepsiste hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozuklukları görülmektedir (59). Ayrıca mikrodolaşım da sepsisten etkilenmektedir. Mikrodolaşıma ait olan kılcallar, arteriol ve venüllerin

üçünde dilatasyon mevcuttur. Endotelial bariyer fonksiyonun kaybı ve interstisyel ödeme bağlı olarak gelişmektedir. Tüm bunların neticesinde doku ve organ düzeyinde hipoperfüzyon sonucu hücrelerde anaerobik glikoliz ile laktat üretimi artar. Ayrıca inflamatuvar yanıtla bağlı artan reaktif oksijen türevleri de mitokondriyal hasara neden olarak ATP'de azalma ve hücrel hasara yol açar (47).

Sepsiste pulmoner endoteldeki hasar mikrodolaşımda geçirgenliği artırarak interstisyel alanda sıvı birikmesine ve pulmoner alveolar ödeme yol açar. Ventilasyon -perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksiye yol açan pulmoner ödem, sepsis sırasında ön plandadır ve akut solunum sıkıntısı sendromu yani ARDS olarak karşımıza çıkar (47). Sepsisteki bu dolaşım problemi barsaklarda mukozal hasara yol açarak bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur (47). Barsak mikrobiyotası ve çeşitliliğindeki değişiklikler sepsisli hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde olumsuz etkilidir (60). Karaciğer fonksiyon bozukluğuyla dolaşıma zararlı maddelerin geçişi engellenemeyebilir ve kolestaz sonucu bilirubin artışları gözlenebilir (47, 61). Kan beyin bariyerinde ki bozulma, lökosit infiltrasyonu, toksik mediyatörlerin ve sitokinlerin geçişine izin verir. Hastalarda ensefalopati bulguları ile karşımıza çıkar (47, 62). Sepsisteki katabolizma artışının sonucu olarak kas yıkımı görülür ve insülin direnci kan şekeri düzeylerinde artışa neden olur (47).

## **2.4. KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARI**

Sepsis, klinik ve biyolojik olarak çeşitli özelliklerle prezente olabilen heterojen bir hastalık grubudur (63). Sepsisli hastalar tipik olarak hipotansiyon, ateş, taşikardi ve lökositoz ile karşımıza çıkarlar. Spesifik bir bulgu olmamakla beraber hastalar;

1. Enfeksiyon odağına ait bulgular
2. Taşikardi, > 90/dakika'da kalp atım hızı
3. Takipne, > 20/dakika solunum hızı
4. Ortalama arteriyel basınç <70 mmHg, Sistolik Kan basıncı < 90 mmHg veya sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş olması
5. Ateş 38.3 üzerinde veya 36.0°C altında olması
6. End organ hasarı bulgularının varlığı; Erken dönemde sıcak cilt bulguları mevcutken, ileri dönemde ve septik şok tablosunda soğuk kuru cilt bulgusu olabilir.

Kapiller geri doluş süresi uzar. Bilinç değişikliği, böbrek yetmezliği ve ileus tablosunda karşımıza gelebilir.

Ek komorbid hastalıklar ve yaşa bağlı olarak, covid-19 enfeksiyonuna sekonder gelişen sepsise kadar farklı klinik bulgularla hastalar prezente olabilirler.

Sepsise özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak doku ve organların hipoperfüzyonuna bağlı bulgular gözlenir;

1. Lökositoz veya lökopeni
2. Band hücre sayısının >%10'dan fazla olması
3. Hiperbilirubinemi
4. Trombositopeni ve koagülasyon bozukluğu( INR > 1.5)
5. Kreatinin artışı ( >0.5 mg/dl)
6. Oligüri (yeterli sıvı replasmanına rağmen en az iki saattir idrar çıkışının 0.5 mg/kg/saat'den az olması)
7. Diyabet olmaksızın hiperglisemi (>140 mg/dl)
8. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300, arteriyel hipoksemi varlığı
9. CRP'de normal değerinden iki katından fazla olması
10. Adrenal yetmezlik
11. Plazma prokalsitonin düzeyinin normal değerinden 2 standart sapma artış göstermesi
12. Laktat yüksekliği (organ perfüzyon bozukluğunun bulgusudur, >2mmol/l anlamlıdır. >4mmol/l septik şok için anlamlıdır) (16, 19, 64).

## **2.5. SKORLAMA SİSTEMLERİ**

Sepsis ile alakalı tanısal bir altın standart olmadığı için, sepsisli hastaları tanımak, YBÜ yatış veya mortalite için değerlendirme amacıyla bir takım verilere dayalı skorlama sistemleri oluşturulmuştur (65). SIRS kriterleri önceki sepsis tanımlarında ve klinik taramalarda kullanılmış olsa da bu kriterler sepsisin organ fonksiyon bozukluğunu açıklamak için yeterli değildir (13, 15, 16).

### **2.5.1. qSOFA**

2016 sepsis-3 kriterlerinde, yoğun bakımda yatmayan hastalarda, altta yatan organ fonksiyon bozukluğunu ve sepsis taraması amacıyla kolaylaştırılmış qSOFA

(hızlı sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi) skorlaması önerildi. Mortalite açısından SIRS kriterlerinden daha geçerli bir skorlama sistemi olarak tanımlandı (1, 65). Ancak yapılan çalışmalarda kritik bakım müdahaleleri ve mortalite açısından düşük özgüllük ve düşük duyarlılık gösterdiği tespit edildi (66, 67). Bu sebeple, Sepsis ve septik şok yönetimi için 2021 yılında yayınlanan en güncel kılavuza göre qSOFA'nın tek başına bir tarama aracı olarak kullanılmaması gerektiği bildirildi (19).

qSOFA yatak başında kolayca tanımlanabilen üç parametreden oluşmaktadır ve  $\geq 2$  skor sepsis için kötü sonuçla ilişkilidir. Bu parametreler;

1. Mental durumda değişiklik (GKS  $<15$ )
2. Solunum hızı  $\geq 22$ /dakika
3. Sistolik kan basıncı  $\leq 100$  mmHg

olarak tanımlanmıştır (1, 68).



(1)

(2)

(3)

Şekil 6. qSOFA

### 2.5.2. SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)

SOFA 1990'lı yılların başında geliştirilmiş olup yoğun bakımda yatan sepsisli hastalarda halen mortalite ve morbiditenin izlenmesinde kullanılan yaygın bir skorlama sistemidir (1, 68, 69). Bu skorlama ilk olarak hasta gruplarında organ fonksiyon bozukluğunun derecesini olabildiğince objektif olarak tanımlayabilmek için 1994 yılında bir konsensüs toplantısında geliştirildi (70). İlk etapta sepsis ilişkili organ yetmezliğinin değerlendirilmesi olarak tanımlanan bu skorun, diğer kritik hastalıklarda da komplikasyonları ve morbiditeyi gösterebildiği erken dönemde fark edildikten sonra 'sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi' olarak adlandırılan tanımlama 'sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi' şeklinde revize

edildi (70). SOFA, kardiyovasküler, solunum, karaciğer, koagülasyon, renal ve nörolojik sistemlerin her biri için toplam altı farklı sisteme ait skorlamalarla değerlendirilmektedir. Her sistem için 0'dan 4'e kadar puanlama yapılmaktadır ve artan skor organ disfonksiyonunun ciddiyetini yansıtmaktadır (70, 71). SOFA yoğun bakım ünitesine yatışta ve her 24 saatlik periyotlar için hesaplanabilmektedir(71).

2016 yılı sepsis-3 tanı kriterlerine göre SOFA skorunun  $\geq 2$  olması ve bir enfeksiyon odağından şüphelenilmesi sepsis olarak tanımlanmıştır (1).

**Tablo 2. SOFA kriterleri**

PUAN	0	1	2	3	4
<b>SİSTEM</b>					
<b>Solunum :</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	$\geq 400$	<400	<300	<200	<100
<b>Kardiyovasküler:</b> (Dozlar mcg/kg/dk)	OAB $\geq 70$ mmHg	OAB < 70 mmHg	<b>Dopamin</b> <5 veya <b>Dobutamin</b> tüm dozlar	<b>Dopamin</b> 5.1-15 veya <b>Epinefrin</b> $\leq$ 0.1 veya <b>Norepinefrin</b> $\leq 0.1$	<b>Dopamin</b> >15 veya <b>Epinefrin</b> > 0.1 veya <b>Norepinefrin</b> > 0.1
<b>Karaciğer :</b> Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Koagülasyon:</b> Platelet sayısı 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	$\geq 150$	<150	<100	<50	<20
<b>Böbrek:</b> Kreatinin (mg/dL) yada İdrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
<b>Santral Sinir Sistemi:</b> Glaskow Koma Skorlaması	15	13-14	10-12	6-9	<6

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

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

APACHE II yoğun bakımda yatan hastaların şiddetini ve özellikle mortaliteyi belirlemek için kullanılan bir diğer skorlama sistemidir. İlk olarak Knaus ve arkadaşları tarafından 1980 yılında tanımlanmış ve 1985 yılında revize edilmiştir (72). Yeni skorlama sistemleri geliştirilmiş olsa bile, 12 akut fizyolojik değişken (Bunlar; GKS, hematokrit, kreatinin, sodyum, potasyum, kalp hızı, solunum sayısı, arteriyel pH, ateş, ortalama kan basıncı, oksijenizasyon, beyaz küre sayısıdır), önceki sağlık durumunun başlangıç değerleri ve yaşa bağlı olarak 0 ila 71 puan arasında değişen APACHE II sık kullanılan bir skorlama sistemidir (73). Daha yüksek puan

daha şiddetli hastalığa ve yüksek ölüm riskine işaret etmektedir. Yoğun bakımda yatan hastaların sonuçlarını tahmin etmek için yatıştan sonraki 24 saat içinde APACHE II skorlama sistemi kullanılmaktadır (74, 75). Ancak ek komorbid durumlar, yatış anındaki fizyolojik durumdaki dalgalanmalar, tedaviye bağlı sonuçlardaki değişiklikler sebebiyle mortaliteyi doğru bir şekilde tanımlayamayabilir (74).



**Tablo 3. APACHE II skorlama sistemi**

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

Glaskow Koma Skorlaması ( GKS)

Puan = 15- Gerçek GKS

- Akut fizyoloji skoru tabloda yer alan 12 parametreden oluşmaktadır.
- Yaş puanı (yıl) : <44=0 puan, 45-54 = 2 puan, 55-64 = 3 puan, 65-74 = 5 puan, ≥75 =6 puan
- Kronik hastalık değerlendirme : Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immünyüpresyon varsa \*
  - Opere edilmemiş yada 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 polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal : Kronik hemodiyaliz, periton diyaliz, İmmünyüpresyon : İmmünyüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı ( lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda)

\*\*Minimum skor 0, maksimum skor 71'dir.

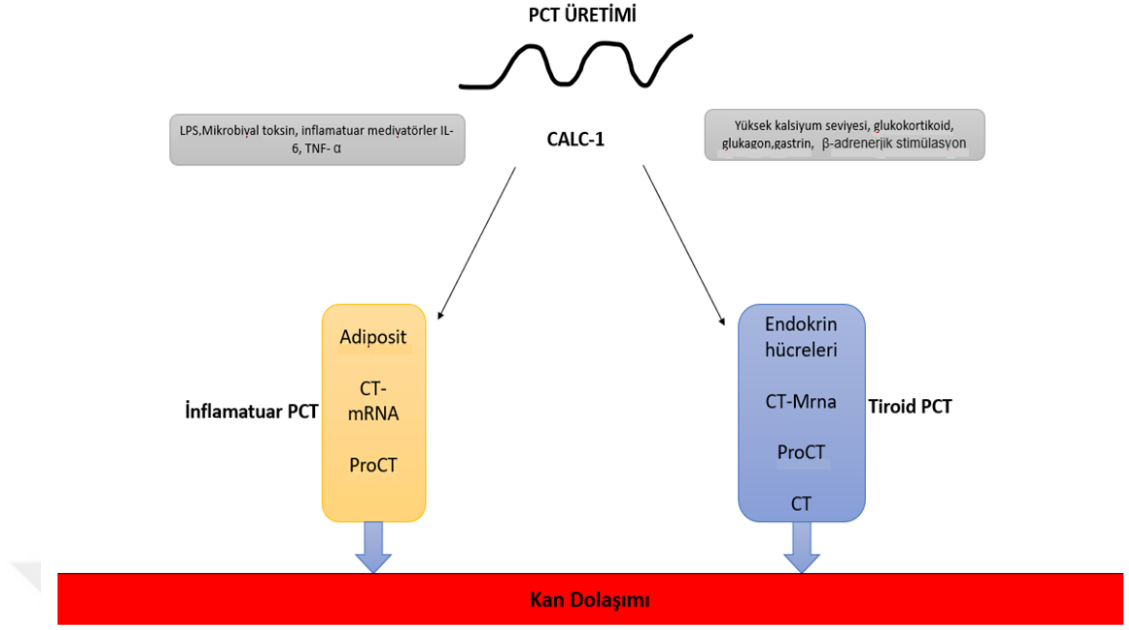
## **2.6. SEPSİSTE BİYOBELİRTEÇLER**

Sepsis yüksek mortalite ve morbidite oranlarından sorumlu sık görülen ve şiddetli seyreden bir hastalıktır. Bu biyobelirteçlerle amaç hastalığı erken tanıyarak klinik kararı etkileyebilir, erken evrede antibiyoterapi başlanarak bu mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak olabilir (76, 77). Birçok biyobelirteç üzerinde çalışmalar yapılmış olsa da en çok prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) üzerinde durulmuştur. Ancak bu markerların sepsiste tanı koydurmadan ziyade tanıyı destekleyici belirteçler olarak kullanılması gerektiğinden bahsedilmektedir (1, 17).

Biyobelirteçlerle alakalı olarak yapılan onlarca çalışma mevcut olmakla beraber, bu yazı da inflamasyonla ilişkili belirteçlerin bazılarında bahsedilecektir (78);

### **2.6.1. Prokalsitonin (PCT)**

Tiroid bezi C hücrelerinden salgılanan kalsitonin hormonunun öncüsü olan prokalsitoninin, kromozom 11 üzerinde CALC-1 geni tarafından üretimi sağlanır. Tiroid bezinden üretilen bu prokalsitoninlerin hepsi kalsitonine dönüştürülür ve dolaşıma prokalsitonin geçmez. Sağlıklı bireyler de bu sebeple dolaşımdaki pct seviyesi <0.05 ng/ml'dir. Kalsitonin salınımı etkileyen faktörlerden (glukokortikoşd, yüksek kalsiyum seviyesi, glukagon, gastrin, b adrenerjik stimülasyon) bağımsız olarak lipopolisakkarit ve sitokinlerin, endojen ve eksojen uyarıları altında çeşitli dokular tarafından salgılanan prokalsitonin bir akut faz reaktanıdır (79).

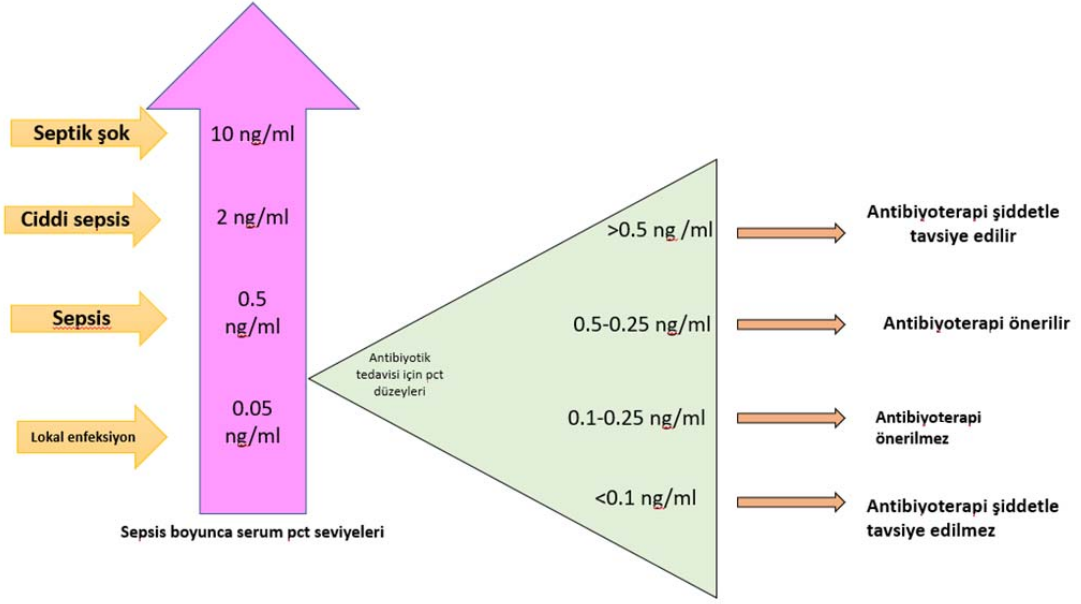


**Şekil 7. PCT enflamasyon ve normal durumlarda üretimi**

Sepsis ve şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin diğer inflamatuvar belirteçlerden daha erken ortaya çıkar ve sepsiste klinik tanısai yeri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; sepsis anında prokalsitonin 2-6 saatte eksprese olur ve 6-24 saat arasında pik yapar (78, 79). Serum prokalsitonin düzeyi CRP'den daha hızlı yükselir, kısa sürede pik yapar ve hasta antibiyoterapiye iyi yanıt verirse, CRP'den daha hızlı düşüş göstererek normal aralığa döner. Böylece sepsis için iyi bir biyobelirteç olarak kabul edilir (79).

25 çalışmayı kapsayan bir meta analizde; YBÜ, servis ve acil servislere kabulü yapılan 2353 hastadan, ilk 24 saatte sağ kalanlar ve exitus olanlar arasında ortalama prokalsitonin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup şiddetli sepsis ve septik şok gruplamasında anlamlı fark bulunamamıştır (80). Yoğun bakım yatışında, ilk 24 saatte 2.0 ng/ml üzerindeki pct değeri, 0.5 ng/ml altındaki değerlere kıyasla ciddi sepsis veya septik şoka ilerleme ile ilişkilidir (81). Antibiyotiklerin kesilmesi için, serum prokalsitonin referans değeri <0.25 ng/ml olarak tespit edilmiştir (82).

**Tablo 4. PCT düzeyleri**



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

CRP, patojenler tarafından enfekte edildiğinde veya doku hasarında hepatositler tarafından salgılanan ve *S. pneumoniae*'nin kapsül C-polisakkaritleri ile etkileşime girebilen bir akut faz reaktandır. İnflamasyon ve enfeksiyon belirteçleri arasında en çok çalışılan moleküldür (83, 84). Enfeksiyon sırasında PCT'den farklı olarak CRP düzeyi, 6-8 saatte yükselir ve 36-50 saat arasında pik değerine ulaşır (85). CRP, bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %68-92 ve %40-67 olarak bulunmuştur.

Başvuru anındaki CRP düzeyi, enfeksiyonun erken tanısı için değerli olabileceği gibi, tedaviden 48 saat önceki CRP değerinin, sepsisli hastalarda antibiyoterapi başlandıktan sonraki CRP düşüşünün, antibiyoterapi yanıtın ve klinik remisyonun değerlendirilmesinde faydası olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple CRP, sepsisli hastalarda prognoz ve tedavinin izlenmesinde kıymetli olmakla beraber, yüksek düzeylerdeki CRP'nin de enfeksiyonun yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (15, 86).

### 2.6.3. Sitokinler (TNF- $\alpha$ /IL-6)

Sepsis patofizyolojisinde proinflamatuvar bir sitokin olarak yer alan Tumor nekrozis faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ), endotel hücrelerini aktive ederek nötrofil göçünü sağlar. Enfeksiyondan sonraki 30 dakika içinde makrofajlardan salınır (87). TNF- $\alpha$  seviyelerindeki artış, inflamasyonun şiddetlenmesine ve sepsisli hastalarda organ fonksiyon bozukluğuyla beraber gelen mortalite oranlarındaki artıştan sorumludur. Sepsiste önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

IL-6 ise, lenfosit ve makrofajlar dahil enfeksiyona yanıtta rol alan çeşitli hücreler tarafından üretilen, bir glikoproteindir. IL-6, T ve B lenfosit aktivasyonunda rol alır ve şiddetli hastalık göstergesi (özellikle majör cerrahiler de ve yanık vakalarında) olarak kullanılabilir. Postoperatif sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada, enfeksiyon tablosunun ilk haftasında sağ kalanlar arasında IL-6 düzeyi azalırken, exitus olanlarda ise artmaktadır (78, 88, 89).

### 2.6.4. Laktat

Doku hipoksisi ve organ fonksiyon bozukluğunun önemli bir biyobelirteci olan laktat, perfüzyon bozukluğunun doğrudan bir ölçütü değildir. Dirençli hipotansiyona ikincil, septik şokta hücrel stresin kanıtı olarak laktat artışı görülmektedir (1, 19).

İnsan vücudunda laktat, laktat dehidrogenaz (LDH) enzimiyle, pürivatın parçalanmasıyla üretilir. Toplam pürivat metabolizmasının %10'unu içeren bu reaksiyon, normal fizyolojik durumlarda geri döndüremezdir. Normal bir insan vücudunda 1500 mmol laktatın günlük olarak üretimi olur ve kan laktat düzeyi 2 mmol/L üzerine çıkmaz (90). Laktat için yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %66 ile %83 ve %80 ile %85 arasında değişmektedir (91). Sepsis şüphesi olan hastalarda sonuç olarak yüksek laktat düzeyi sepsis tanısını destekler niteliktedir. Ancak tek başına laktat düzeyi tanıyı ekarte ettirecek kadar hassas değildir. Bu sebeple 2021 yılında yayınlanan güncel kılavuzda sepsis şüphesi olan ancak tanısı doğrulanmamış hastalarda 'laktat' kullanımını zayıf öneri ile desteklemektedir (19).

## 2.7. SEPSİSTE TEDAVİ

Sepsis ve septik şok tedavi ve resusitasyonun hemen başlanması gereken tıbbi olarak acil durumlardır. Sepsis kaynaklı doku perfüzyon bozukluğuna müdahale edebilmek için zamanında ve etkili sıvı resusitasyonun başlanması büyük önem taşır (19). 2016 yılında yayınlanan SSC kılavuzunda, ilk tercih olarak intravenöz (İV), en az 30 ml/kg kristaloid sıvı verilmesini önerilmiştir (17). Retrospektif olarak yapılan çalışmalar, acil servise başvuran sepsis veya septik şoklu hastalarda, ilk 3 saat içinde 30 ml/kg'dan kristaloid sıvı verilmesinin, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi komorbiditelerden bağımsız olarak yoğun bakım yatış süresini, hastane içi mortaliteyi, hipotansiyonu azalttığını göstermiştir (92). Bu sebeple 2021 klavuzunda 'en iyi uygulama bildirimi' olarak; ilk 3 saatte, 30 ml/kg IV kristaloid sıvı verilmesi önerilmektedir (19). İntravasküler hacim ve organ perfüzyon durumuna bakılarak, bundan sonraki sıvı replasmanın iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Dinamik ölçümlerin (pasif bacak kaldırma testi ile atım hacmi ölçümü, intratorasik basınç değişimlerine atım hacmi cevabı gibi), statik ölçümlere (santral venöz basınç, sistolik kan basıncı, kalp hızı gibi) kıyasla sıvı yanıtını değerlendirme de daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hemodinami bu parametreler ile değerlendirelemeyecekse, alternatif olarak, ekstremitte sıcaklığı ve kapiller geri dolun zamanı kullanılabilir (19, 93).

Doku ve organ perfüzyonun sağlanması, ortalama arteryel basınçta (OAB) artış ile ilişkilidir. OAB, sistemik dolun basıncının önemli bir parametresidir. Daha önceki kılavuzlar OAB'nin 65mmHg'dan daha yüksek değerlerde tutulması gerektiğini önermesine rağmen yapılan çalışmalar yüksek OAB değerleriyle herhangi olumlu bir durumun olmaması ve OAB 60-65 mmHg düzeylerinde olan yaşlı hastalarda dezavantajlı bir durum olmaması sebebiyle; vazopressör verilen septik şoklu hastalar için 65 mmHg'lık bir OAB'nin hedeflenmesini orta dereceli kanıtla güçlü bir öneri olarak sunmaktadır (19).

Acil servisten sepsisli hastaların kabulünün gecikmesi, mekanik ventilatör süresi, mortalite, yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin artmasıyla ilişkilidir (94). Bu sebeple 2021 kılavuzunda yoğun bakıma kabul edilmesi gereken sepsis ve septik şoklu hastaların, 6 saat içinde kabulünün yapılması gerektiği zayıf düzeyde önerilmektedir (19).

2021 kılavuzunda; önceki kılavuzlarda da üzerinde durulan, antibiyotiklerin başlangıcında 45 dakikadan fazla gecikme olmadıkça uygun mikrobiyolojik kültürlerin (kan, idrar, balgam kültürü gibi) alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Hızlı bir değerlendirme, anamnez, klinik, fiziki muayene, enfeksiyöz ve non enfeksiyöz nedenlere yönelik gerekli uygun testlerin yapılmasının ardından sepsis ön tanısı yüksek oranda destekleniyorsa uygun antibiyoterapiye zamanında başlanması gerekmektedir.

Sepsis için bir altın standart tanı testinin olmayışı nedeniyle sepsis veya septik şok şüphesi olan ancak enfeksiyonu kanıtlanmamış hastalarda, başka bir nedenden olduğu ispat ediliyor veya başka bir nedenden şüpheleniliyorsa, hastanın klinik olarak tekrar tekrar değerlendirilmesi, başka tanılarının araştırılması ve gerekirse ampirik olarak başlanan antibiyoterapinin kesilmesi ‘en iyi uygulama bildirimi’ olarak önerilmektedir (19).

Ancak sepsisli hastalarda, sepsis durumu fark edilir edilmez ilk 3 saat içinde antibiyoterapinin başlanması gerekmektedir. Yine bu kılavuz, eğer hasta septik şok tablosunda ise yüksek mortalite nedeniyle antibiyoterapinin ideal olarak hemen, ilk bir saat içinde verilmesini güçlü öneri olarak sunmuştur (19, 95).

Yine yapılan çalışmaların eşliğinde 2021’de yayınlanan güncel kılavuz antibiyoterapi başlanması için, klinik değerlendirmeye ek olarak prokalsitonin değerinin kullanımını zayıf öneri olarak sunmuştur (19).

Metisilin dirençli stafilokokkus aureus (MRSA) için yüksek risk taşıyan (daha önce MRSA enfeksiyonu geçirmiş veya MRSA taşıyıcılığı olanlar, tekrarlayan cilt enfeksiyonları, IV antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, invaziv katater varlığı, yakın zamanda hastaneye yatış öyküsünün varlığı), sepsis ve septik şoklu hastalar için MRSA kapsayan antibiyoterapilerin başlanması ‘en iyi uygulama bildirimi’ olarak önerilmektedir (19, 96). MRSA için düşük riskli hasta gruplarında ise MRSA kapsayan antibiyoterapi kullanımı önerilmemektedir (19).

Multi drug rezistans (çoklu ilaç direnci, MDR) patojenleri için yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoklu hastalarda (önceki yıl antibiyotik dirençli organizmalarla enfeksiyon veya yurtdışında önceki 90 gün içinde yatış olması) ampirik antibiyoterapi seçiminde iki gram negatif patojeni kapsayacak ajanların

kullanımı önerilmektedir. Etken patojenler ve duyarlı oldukları ajanlar biliniyorsa çift gram negatif molekül kullanılması önerilmemektedir (19, 97).

Fungal enfeksiyonlara bağlı sepsis ve septik şok yoğun bakımlarda sık gözlenir ve ölümcüldür (98). Fungal enfeksiyon için yüksek risk altında olan sepsis veya septik şoklu hastalarda ampirik antifungal tedavinin başlanması önerilmektedir (19).

En güncel olarak 2021’de yayınlanan bu kılavuzda antiviral kullanımıyla alakalı herhangi bir öneri de bulunulmamıştır.

Antibiyoterapilerin dozlarının, ilaçların farmakokinetik ve dinamik özelliklerine göre uygun olarak ayarlanması, ayrıca beta laktam tedavilerinin bolus şeklinde verilmesinden ziyade uzun süreli infüzyonla verilmesini önermektedir (19).

Hastalar kaynak kontrolü açısından değerlendirilmeli, olası bir intravasküler cihazın kaynak olabileceği düşünülüyorsa, alternatif bir damar yolu bulunduktan sonra o kaynağın çıkarılması önerilmektedir (19). İyi bir kaynak kontrolü yapılamazsa hızlı müdahale ve antibiyoterapilere rağmen kliniğin stabilize olamayacağı ve düzelmeyeceği yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (99). Antibiyoterapide de-eskalasyona gidilebilir ve kaynak kontrolü sağlanmışsa antibiyoterapi süresi daha kısa tutulabilir (19). Optimal tedavi süresinin belirsiz olduğu kaynak kontrolü sağlanmış hastalarda ise antibiyoterapinin kesilmesi için klinikle beraber prokalsitonin kullanılabilir (19).

2021’de yayınlanan sepsis ve septik şok için, hayatta kalma kampanyası uluslararası kılavuzunda hemodinami stabilizasyonu için öneriler aşağıda belirtildiği gibi sunulmuştur;

Yukarıda da bahsedildiği gibi 1. basamakta sıvı tedavisi olarak kristaloidlerin kullanılması önerilmektedir. Dengeli kristaloidler ve normal salinle yapılan çalışmalar neticesinde 30 günlük mortalite açısından, bu kılavuz, kristaloid kullanımı, normal salin yerine kullanılmasını zayıf öneri ile sunmaktadır (19, 100). Büyük hacimlerde kristaloid alan sepsis ve septik şoklu hastalarda, albümin kullanımı daha yüksek statik basıncı ve daha düşük sıvı dengesini sağladığı için önerilmektedir (19, 101). Hidroksietil nişasta (HES) kullanımı ile mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalardan dolayı, sepsis ve septik şoklu hastalarda HES kullanımı önerilmemektedir (19).

Vazoaktif ajanları incelediğimizde, septik şoklu hastalarda ilk olarak ‘norepinefrin’ kullanımı güçlü öneri olarak sunulmaktadır. Norepinefrin bulunmayan yerlerde epinefrin veya dopamin kullanılabilir ancak aritmi açısından dikkat edilmelidir. Bu sebeple ilk tercih edilecek ajan norepinefrin olmalıdır ve norepinefrin dozu 0.25-0.5 µg/kg/dk olmasına rağmen OAB yetersiz ise (hedef 65 mmHg düzeyinde tutmak) tedaviye ‘vazopressin’ eklenmelidir. Eğer bu iki ajanı almasına rağmen OAB yeteri kadar yükseltilememişse tedaviye ‘epinefrin’ eklenir. Yapılan çalışmalara göre ‘terlipressin’ kullanımı önerilmemektedir (19).

Dirençli hipotansiyonlu septik şoku ve kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (sepsisli hastalarda mortalite ile ilişkilidir) ise ilk ajan olarak epinefrin kullanılması veya norepinefrin tedavisine inotropik ajan olan ‘dobutamin’ eklenmesi önerilmektedir. Kalsiyum duyarlaştırıcı, vazodilatasyon ve inotrop etkileri olan levosimendan septik şokta mortaliteye katkısı olmadığı için kullanılması önerilmemektedir (19, 102).

Septik şoklu hastalarda, uygunsa, invaziv olarak arteriyel kan basıncı takiplerinin yapılması önerilmektedir. Septik şokta hedef OAB için, vazopressör kullanımı mümkün olan en kısa sürede başlanmalı, santral venöz yol bulunana kadar gerekirse kısa süreliğine periferik venden tedaviye başlanmalıdır (19).

2021’de yayınlanan sepsis ve septik şok için, hayatta kalma kampanyası uluslararası kılavuzunda, sepsise bağlı hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek akışlı nazal oksijen desteği verilmesinin, invaziv olmayan ventilasyona kıyasla ön planda tutulmakla beraber, invaziv olmayan ventilasyonun invaziv mekanik ventilasyona kıyasla kullanımını öneren yeteri kadar verinin olmadığından bahsetmektedir (19). Sepsis kaynaklı ARDS tablousunda tidal hacmin 6 ml/dk gibi daha düşük düzeyden tutulması, plato basıncı için üst sınırın 30 cm H<sub>2</sub>O olması gerektiğine dair güçlü düzeyde kanıtlar mevcuttur (19).

Ek tedaviler için bakıldığında ise, norepinefrin düzeyi  $\geq 0.25$  mcg/kg/dk, 4 saatten fazla alan septik şoklu hastalar için hidrokortizon 4x50 mg dozunda IV verilebilir. IV immünglobulin kullanılması önerilmez (19).

Orta düzeyde kanıt, zayıf öneri olarak gastrointestinal kanama açısından risk taşıyan hastalarda stres ülseri için profilaktik tedavi verilmesinden bahsedilmiştir.

Sepsis veya septik şoklu erişkin hastalar için venöz tromboemboli profilaksisi açısından düşük molekül ağırlıklı heparinlerin tercih edilmesi gerektiği güçlü düzeyde öneri olarak sunulmuştur.

Akut böbrek hasarı olan sepsisli hastalar için renal replasman tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Yine bu hasta grubunda sodyum bikarbonat tedavisine  $\text{pH} \leq 7.20$  veya akut böbrek hasarı olduğunda başlanmalıdır. İnsülin tedavisine, kan şekeri 144-180 mg/dl arasında tutulacak şekilde, kan şekeri  $\geq 180$  mg/dl olduğunda başlanmalıdır. Sepsis ve septik şoklu hastalar için bu kılavuz IV, C vitamini kullanımını önermemektedir. Enteral nutrisyonun mümkün olduğunca erken, 72 saat içinde başlatılması hedeflenmelidir (19).

## 2.8. PROGNOZ

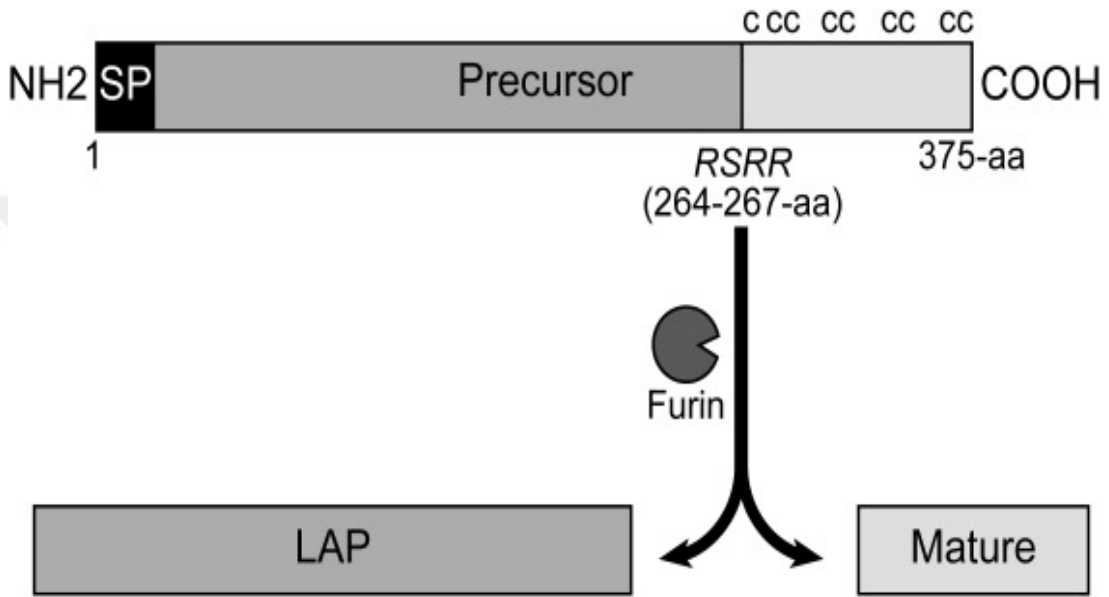
Sepsis bilindiği üzere, tek başına yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip bir hastalık olup bu nedenle prognostik faktörlerinin belirlenmesi kıymetlidir. Ancak sepsis için prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışma sayıları ve bu çalışmalarda ki vaka sayıları azdır. Spesifik olarak sepsiste prognozu etkileyen faktörler net değildir (103).

## 2.9. MİYOSTATİN

Myostatin, büyüme ve farklılaşma faktörü (GDF-8) olarak adlandırılan, dönüştürücü büyüme faktörü-  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinin üyesidir. Temel olarak iskelet kaslarında miyositler tarafından üretilir ve iskelet kası büyümesini negatif olarak regüle eder (104). Bunu, iskelet ve kalp kasında ALK4 ve ALK5 reseptörlerine bağlanan aktivin A reseptörü tip2B 'ye bağlanarak, kas büyümesinin oto inhibitörü olarak, protein sentezini azaltarak, kas farklılaşmasını inhibe ederek ve proteinlerin bozulmasıyla uyarılan yolların aktivasyonu ile yapar (104, 105). İlk kez 1997 yılında tanımlanan myostatin genindeki mutasyonlar sonucunda iskelet kas kütlesinde artışlar olduğu gösterilmiştir (106). Böylelikle hedeflenen çalışmaların bir çoğu myostatin yolunun inhibe edilerek kas kaybının azaltılmasına yöneliktir (107).

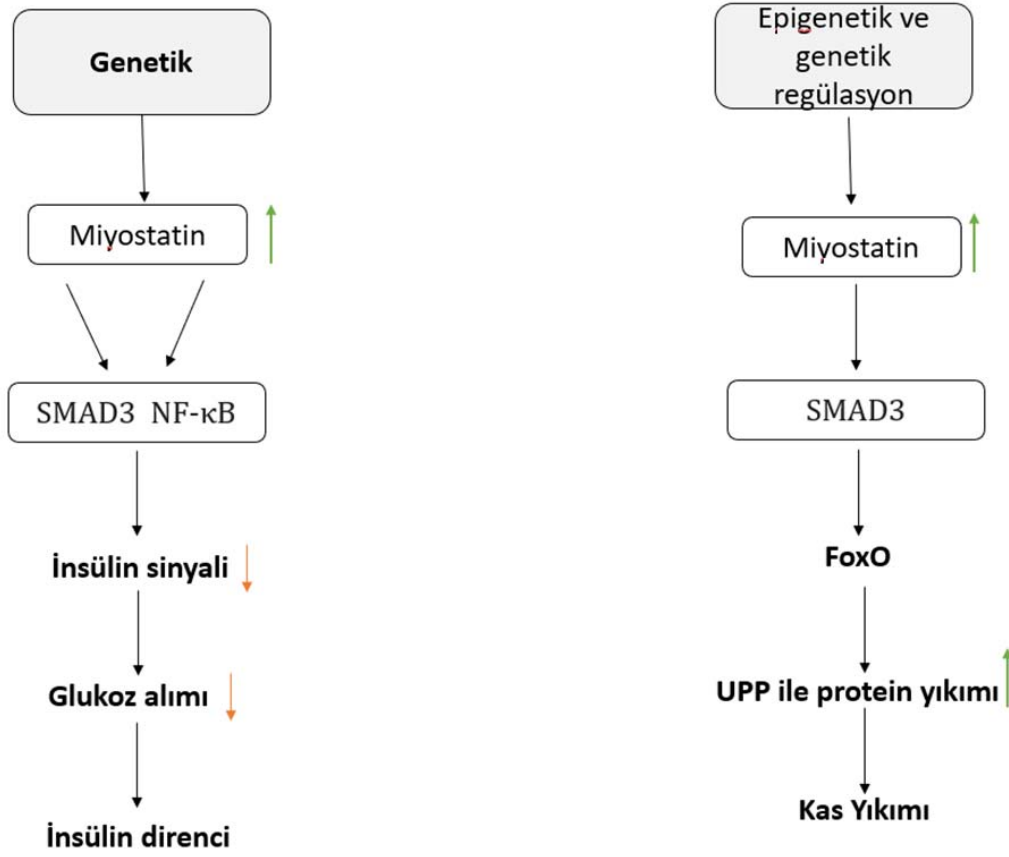
Sentezine bakıldığı zaman; olgun haline ulaşmak için iki kademeli bir proteolitik bölünmenin gerçekleştiği, ilk aşamada aktivasyonu olmayan bir maddedir. Detaylı incelendiğinde, hidrofobik aminoasitlerin sinyal dizisi olarak görev yapan bir

N-terminali (NH<sub>2</sub>) çekirdeği içeren öncül 375 aminoasitlik bir proteinden sentezi sağlanır. C-terminali bölgesi (COOH) ise TGF- $\beta$  ailesinin ayırt ediciliği olan 'sistein' aminoasidini bulundurur. Bu öncü myostatin proteini golgi cisimciğinde serin proteaz furin ile proteoliz olarak myostatin oluşumu sağlanır (108). Disülfid bağları içeren bu aktif miyostatin, yukarı da bahsi geçen aktivin reseptör- like kinaz 4 veya 5 (ALK4 veya ALK5) aracılığıyla aktivin tip2B reseptörüne bağlanır.



Şekil 8. Myostatin üretimi (108)

Bu kinazlar SMAD ailesinden SMAD2 ve SMAD3'ü fosforile ederek SMAD4 kompleksini oluşturur. Ve bu kompleks hücre çekirdeğine ilerler, miyosit güçlendirici faktörü transkripte eder, miyoblast çoğalması ve farklılaşmasını düzenler. Kas hipertrofisini aktif şekilde baskılayarak, kas yıkımını artırır (109, 110). Miyostatin artışıyla sonuçlanan iskelet kas kaybına genetik ve epigenetik faktörler neden olur. Yüksek miyostatin değerleri SMAD3 ve Forkhead Box O (FoxO) transkripsiyon faktörünü aktifler. Böylece ubiquitin-proteazom yolu (UPP) aracılığı ile proteinler bozularak kas yıkımı meydana gelir. Aynı zamanda artan miyostatin düzeyleri SMAD3 ve nükleer faktör kappa hafif zincir (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu ile glukoz alımını azaltarak insülin direnci üzerinde de rol oynar (108).



Şekil 9. Miyostatinin insülin direnci ve kas yıkımı üzerindeki etkileri

Dolaşımda ki proinflatuar sitokinler ve çeşitli faktörlerin etkisiyle sepsiste gözlenen miyopati, sepsisin önemli komplikasyonlarından biridir (111). Bu hastalarda katabolik sürece bağlı olarak kas yıkımı gözlenir (47). Miyostatin, kas kitlesi için negatif düzenleyici olduğundan kas yıkımı olan hastalarda miyostatin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Ancak bu bilgilere rağmen sepsisli hastalarda miyostatin hakkında detaylı veriler mevcut değildir. Çalışmaların bir kısmı kas büyümesini olumsuz yönde etkileyen büyüme ve farklılaşma faktörü-8'in yani miyostatinin sepsisli hastalarda arttığını göstermiştir. 2021 yılında yayınlanan güncel bir makalede fareler üzerine yapılmış deneylerde, septik fareler de miyostatinin arttığı ve miyostatin inhibitörleri ile sepsiste oluşan kas kaybının geri döndürülebileceği, mevcut enflamasyonun kontrol altına alınabileceği bilgileri vurgulanmıştır (112, 113).

Miyostatin sarkopeni ve kaşeksi ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Sarkopeni normal yaşlanma süreciyle beraber kas fonksiyonlarının ve miktarının

azalmasıyla ilişkilidir. İnsanlar ve fare deneyleri üzerinde yapılan çalışmalar da sarkopeni ve miyostatin ile ilişkili farklı sonuçlardan bahsetmektedir. Bu sebeple yaşlanma süreciyle beraber miyostatinin kas gücü üzerinde rol oynadığını düşündürse de aktif veya inaktif miyostatinin daha detaylı incelenmesi ve sarkopeni ile ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya koyulması gerekmektedir. Kaşeksi ise yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklı olarak vücutta ağırlık, kas ve kas gücü kayıplarının geliştiği bir patolojidir. Sarkopeni de olduğu gibi yine kansere bağlı gelişen kaşekside de özellikle insanlarda miyostatinin rolü tam olarak anlaşılammıştır (108, 114).

Son dönem karaciğer sirozu olan ve karaciğer nakilli hastalarda yapılan çalışmalar, miyostatin artışının kas kaybını etkilediği yönünde olmuştur (108, 115).

Yine benzer şekilde ileri derecede kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da, miyostatin ekspresyonunun kas kaybından sorumlu önemli yollardan biri olduğu tespit edilmiştir (116).

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastaların çoğunda (yaklaşık %80'ini) klinik olarak kaşeksi gözlenir. Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda miyostatin ilişkili az sayıda çalışmalar yapılmış olsa da sepsis hastalarının klinik seyri ile miyostatin düzeyi arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar yok denilecek kadar azdır. Biz bu çalışmamızda, miyostatin önemli hastalıklarda kas kaybıyla ilişkili olması ve aynı zamanda bu kas zaafiyetinin özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda olumsuz sonuçlara yol açmasından kaynaklı olarak; yoğun bakımda yatan septik ve septik şoklu hastalarda miyostatin düzeylerini ölçerek hastalık seyriyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi hedefledik. Aynı zamanda miyostatin düzeylerinin mortalite, vazopressör kullanımı ve entübasyon ile ilişkisini inceledik. Böylece 'Miyostatinin sepsis ve septik şoklu hastalar için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir mi ?' yi değerlendirmeyi hedefledik.

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA GRUBU

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye yoğun bakımında yatan, sepsis tanılı hastalarda miyostatin düzeylerinin hastalık klinik seyrine etkisinin değerlendirilmesi için yapılmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve prospektif olarak yürütülmüştür. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır. 02.09.2021 tarihli etik kurul karar no: 1535'dir.

Çalışmamız 1 Ekim 2021- 10 Ağustos 2022 tarihleri arasında yoğun bakımda yatan 18 yaş ve üzeri sepsis tanılı toplam 110 hasta ve 58 sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Hastaların sepsis tanıları, en son 2021 yılında güncellenen Surviving Sepsis Campaign tarafından belirlenen tanımlamalar ile SOFA ve APACHE II skorlama sistemleri hesaplanarak konuldu. Uygun sıvı replasmanına rağmen vazopressör ihtiyacı olan ve ortalama arteryel basıncı 65 mmHg altında olan ve laktat değeri 2 mmol/L üzerinde hastalar septik şok olarak kabul edildi (19). SOFA skoru 2 ve 2'in üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Çalışma için yoğun bakımda yatan hastaların birinci derece yakınlarından ve kontrol grubuna dahil edilen kişilerden rızaları ve onamları alındı. Hasta grubu için, 18 yaş altı ve sepsis tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu için, bilinen akut veya kronik hastalığı olan, 18 yaş altı kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların yatışlarından itibaren detaylı fizik muayeneleri yapıp, tetkikleri incelenip, progresyonları günlük olarak kaydedildi. Entübasyon ihtiyacı olan hastalar direkt laringoskopi ile orotrakeal olarak entübe edildi. Bu hastalar biyovent isimli mekanik ventilatöre bağlandı. Entübasyon için kriterler; solunumun durması, kardiyopulmoner resüsitasyon, maskeyle oksijen vermekle düzelmeyen solunum yetersizlikleri, pulmoner sekresyonların aspirasyonu için giriş yolu, aspirasyon tehlikesi, bilinç seviyesi ve hava yolu reflekslerinde azalma, üst solunum yolu obstrüksiyonu idi. Hastaların günlük kan gazları, hastanın kliniğine göre radyal veya femoral arterden tespit edilerek alındı ve ab190flex isimli kan gazı cihazlarında okutuldu. Hastanın ihtiyaç durumuna göre kan gazı sıklığı belirlendi ve

değerlendirilmesi yapıldı. Hastalarımızın günlük rutin kan parametrelerinin takibi, hastanemiz merkez laboratuvarındaki Beckman coulter isimli cihazlarla yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, yatış SOFA ve APACHE II puanları, entübasyon durumu, intravenöz vazopressör kullanımı, laboratuvar parametreleri, kan gazındaki laktat düzeyleri ve miyostatin düzeyleri kaydedildi. Kontrol grubunun miyostatin düzeyleri ve rutin laboratuvar değerleri kayıt edildi.

### **3.2. MIYOSTATİN ÖLÇÜMÜ**

Hastalar yoğun bakım ünitesine sepsis tanısıyla kabul edildikten sonra, birinci günde yatışları sırasında rutin alınan kanlarına ek olarak birer tüp fazladan kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Aynı şekilde kontrol grubundaki kişilerden bir biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Bu numuneler 4°C'de 4000 Rpm hızında 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri elde edildi. Elde edilen serum örnekleri analizler yapılana kadar hemen -80°C donduruldu. Miyostatin için Catalog No: E0403Hu Human Miyostatin serum düzeyleri ticari ELİZA kiti (Bioassay Technology Laboratory), otomatik ELİZA okuyucu (Thermo Scientific, FİNLAND) ve bilgisayar programı (Scanlt for Multiscan FC 2.5.1) kullanılarak ELİZA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle belirlendi.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların çözümlenmesinde Mann Whitney U testine başvuruldu. Hastaların Miyostatin değerini mortaliteyi tahmin etmedeki gücün belirlenebilmesi için ayrıca Roc-Curve testi uygulandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier ve Log rank testleri kullanıldı. Mortaliteye etki eden faktörlerin çözümlenmesinde Çoklu Cox regresyon testi kullanıldı. Miyostatin değeri ile sürekli ölçümler arasındaki

ilişkiyi belirlemede Spearman's rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya sepsis tanılı 110 hasta ve 58 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir.

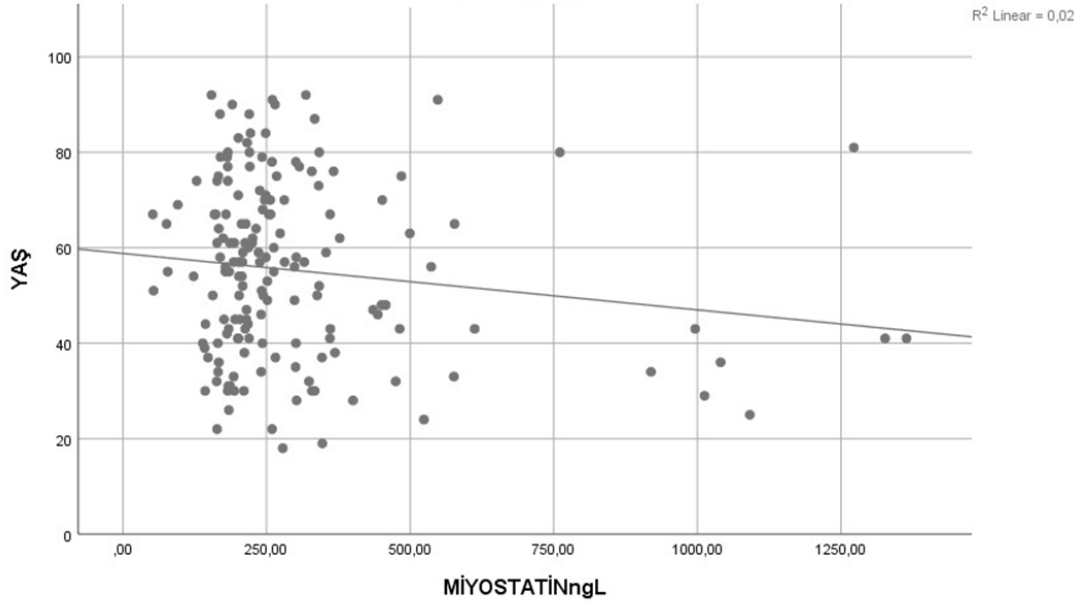
Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş dışında istatistiksel anlamda herhangi bir fark tespit edilmedi. Hastaların yaş ortalamaları  $63,5 \pm 16,5$  yıl (18-92 arasında değişen) idi. 66 (% 60)’sı erkek, 44 (% 40)’ünün kadın olduğu saptandı. Hastaların 74 (% 67,3)’ünde ek hastalık bulgusuna rastlanıldı. Olguların 32 (% 29,1)’sinde HT, 27 (% 24,6)’sinde DM, 27 (% 24,6)’sinde KBH, 19 (% 17,3)’ünde ise KAH bulgusu tespit edildi. Sepsis vakalarının 50 (% 45,5)’sinde septik şok gözlenirken; entübe bulgusuna 26 (% 23,6) hastada rastlanıldı.

**Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

	Hasta (n=110)	Kontrol (n=58)	Toplam (n=168)	p <sup>a</sup>
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	66 (60)	27 (46,6)	93 (55,4)	0,095
Kadın	44 (40)	31 (53,4)	75 (44,6)	
DM	27 (24,5)	-	27 (16,1)	<0,001**
HT	32 (29,1)	-	32 (19,0)	<0,001**
KAH	19 (17,3)	-	19 (11,3)	0,001**
KBH	27 (24,6)	-	27 (16,1)	<0,001**
Ek hastalık	74 (67,3)	-	74 (44,0)	<0,001**
Septik şok	50 (45,5)			
Entübe	26 (23,6)			
	Hasta (n=110)	Kontrol (n=58)	Toplam (n=168)	p <sup>b</sup>
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Yaş	$63,5 \pm 16,5$ 64 (18-92)	$39,5 \pm 8,9$ 40 (22-65)	$55,3 \pm 18,3$ 56 (18-92)	<0,001**

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , a: Ki-kare ve Fisher exact, b: Mann Whitney U test

n=168; r=-0,062; p=0,428



Şekil 10. Tüm grupların miyostatin değeri ile yaş arasındaki ilişki

Tüm grupları beraber değerlendirdiğimizde yaş ile miyostatin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun rutin laboratuvar parametreleri Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre sağlıklı ve hasta grubunun miyostatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=110)	Kontrol (n=58)	Toplam (n=168)	p
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ort±Ss Med (Min-Maks)	
Miyostatin (ng/L)	295,3±217,7 239,4 (51,9-1364)	308,8±224,1 213,8 (138,9-1326,9)	299,9±219,4 237,2 (51,9-1364,0)	0,985
Üre (mg/dL)	103,9±67,8 89 (15-349)	24,5±7,3 23 (13-46)	75,9±66,6 48 (13-349)	<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	2,57±2,1 1,81 (0,22-10,54)	0,68±0,2 0,69 (0,3-1,09)	1,92±1,9 0,96 (0,22-10,54)	<0,001**
Sodyum (mmol/L)	134,2±5,9 134,5 (117-148)	139,9±1,9 140 (136-144)	136,2±5,7 138 (117-148)	<0,001**
Potasyum (mmol/L)	4,40±1,0 4,3 (2,4-7,0)	4,28±0,3 4,2 (3,6-5,0)	4,36±0,9 4,27 (2,4-7,0)	1,000
ALT (u/L)	88,5±234,6 23 (3-1786)	21,4±13,5 17,5 (6-73)	65,4±192,4 20,5 (3-1786)	0,017*
AST (u/L)	157,7±413,5 40,5 (8-3040)	21,5±7,4 20 (12-43)	111,2±341,3 26 (8-3040)	<0,001**

Tablo 6'nın devamı

Kan Şekeri (mg/dL)	153,3±94,6 123,5 (55-646)	86,1±14,3 82 (63-128)	129,8±83,1 104(55-646)	<0,001**
Hemoglobin (mg/dL)	9,7±2,2 9,5 (5,1-15,7)	13,2±1,8 12,9 (7,2-16,6)	10,9±2,7 10,9 (5,1-16,6)	<0,001**
WBC (10 <sup>3</sup> µL)	13,3±11,1 10,9 (0-64)	7,36±1,7 7,3 (4,4-12,5)	11,3±9,5 8,5 (0-64)	<0,001**
Platelet (10 <sup>3</sup> µL)	182,9±149,4 158 (6-874)	252,5±61,2 244,5 (102-441)	206,9±130,2 204,5 (6-874)	<0,001**
Nötrofil (10 <sup>3</sup> µL)	11,7±10,2 9,6 (0-57,7)	4,3±1,3 4,3 (2,3-9,7)	9,16±8,9 5,5 (0-57,7)	<0,001**

\* p<0,05, \*\*p<0,001, Mann Whitney U test

Tablo 7. Hastaların vital bulgularının değerlendirilmesi

Vital bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
OAB mmHg	78,5±14,4	79 (40-116)
Nabız	99,2±21,1	96 (58-157)
Ateş	36,5±0,3	36,4 (36-37,8)
<b>Diğer bulgular</b>		
Sağ kalan hastaların YBÜ' de kalış süresi	9,07±9,7	7 (2-61)
Ölen hastaların YBÜ' de kalış süresi	12,4±14,1	7 (0-73)
Ortalama sağkalım(gün)	11,2±12,8	7 (0-73)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hasta grubunun laboratuvar değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hasta grubunun laboratuvar değerleri

Laboratuvar bulgular	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Miyostatin (ng/L)	295,3±217,7	239,4 (51,9-1364)
Üre (mg/dL)	103,9±67,8	89(15-349)
Kreatinin (mg/dL)	2,57±2,1	1,81 (0,22-10,54)
Sodyum (mmol/L)	134,2±5,9	134,5 (117-148)
Potasyum (mmol/L)	4,40±1,0	4,3 (2,4-7,0)
ALT (u/L)	88,5±234,6	23 (3-1786)
AST (u/L)	157,7±413,5	40,5 (8-3040)
Kan Şekeri (mg/dL)	153,3±94,6	123,5 (55-646)
Hemoglobin (mg/dL)	9,7±2,2	9,5 (5,1-15,7)
WBC (10 <sup>3</sup> µL)	13,3±11,1	10,9 (0-64)
Platelet (10 <sup>3</sup> µL)	182,9±149,4	158 (6-874)
Nötrofil (10 <sup>3</sup> µL)	11,7±10,2	9,6 (0-57,7)
ALP (u/L)	188,1±238,9	123 (27-2179)
GGT (u/L)	146,2±220,3	62 (9-1122)
LDH (u/L)	758,9±1722,5	349 (100-16200)
Magnezyum (mg/dL)	2,04±0,9	1,9 (1,1-9,7)
Kalsiyum (mg/dL)	8,61±6,9	8 (5,1-80)
Total bilirubin (mg/dL)	1,99±3,4	0,92 (0,2-22)
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,07±2,3	0,30 (0-16,3)
CRP (mg/dL)	222,5±130,9	200,5 (6,2-552)
Prokalsitonin (µg/L)	63,6±151,2	12,8 (0,1-895,4)
Laktat (mmol)	3,57±3,2	2,6 (0,6-23,1)

Tablo 8'in devamı

Albümin (g/L)	2,51±0,5	2,5 (1,3-4)
Protein	5,4±0,9	5,3 (3,4-9,5)
INR	1,45±0,5	1,32 (0,9-3,7)
APACHE2	22,6±9,5	21 (5-54)
SOFA	7,04±3,9	6 (2-18)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Yaşayan ve ölen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırıldığında; yaş cinsiyet ve önceki komorbiditeler arasında anlamlı bir fark saptanmazken, hastanın entübe olması, septik şokta olması (sırasıyla  $p=0,026$ ;  $p<0,001$ ) mortalitede anlamlı derece de artış göstermiştir. Ölen vakaların SOFA ve APACHE II (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ) skorlama sistem puanları daha yüksekti. Bu karşılaştırmalar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Yaşayan ve ölen hastaların demografik ve klinik bulguların karşılaştırılması

	Sağ (n=42) n(%)	Ölen (n=68) n(%)	p <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	22 (51,2)	44 (64,7)	0,200
Kadın	20 (48,8)	24 (35,3)	
DM	11 (26,8)	16 (23,5)	0,699
HT	13 (31,1)	19 (27,9)	0,676
KAH	5 (12,2)	14 (20,6)	0,263
KBH	10 (24,6)	17 (25,0)	0,374
Ek hastalık	26 (63,3)	48 (70,6)	0,437
<b>Septik şok</b>	10 (24,4)	40 (58,8)	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Entübe</b>	4 (9,8)	21 (30,9)	<b>0,026*</b>
	Sağ (n=42) Ort±Ss Med (Min-Maks)	Ölen (n=68) Ort±Ss Med (Min-Maks)	p <sup>b</sup>
Yaş	63,2±18,2 63 (18-92)	64,1±15,1 65 (22-92)	0,881
OAB mmHg	80,0±14,5 80 (40-116)	77,8±14,4 78,5 (42-115)	0,361
Nabız	99,1±20,9 94 (66-157)	99,1±21,4 97 (58-142)	0,731
Ateş	36,4±0,3 36,4 (36-37,2)	36,5±0,4 36,5 (36-37,8)	0,380
<b>APACHE2</b>	18,8±7,8 17 (5-46)	24,9±9,8 24 (8-54)	<b>0,001**</b>
<b>SOFA</b>	5,31±2,9 5 (2-13)	8,07±4,1 7 (2-18)	<b>&lt;0,001**</b>

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , a: Ki-kare ve Fisher exact test, b: Mann Whitney U test

Yaşayan ve ölen hastaların inisiyal laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında albümin, magnezyum, LDH, üre, potasyum ve laktat değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. Ölen hastaların sağ olan hastalara göre üre, potasyum LDH, magnezyum ve laktat değerlerinin daha yüksek (sırasıyla p=0,002; p=0,002, p<0,001; p=0,016; p=0,044), albümin değerlerinin ise daha düşük (p=0,014; p<0,05) olduğu tespit edildi. Bu veriler Tablo 10'da gösterilmiştir.

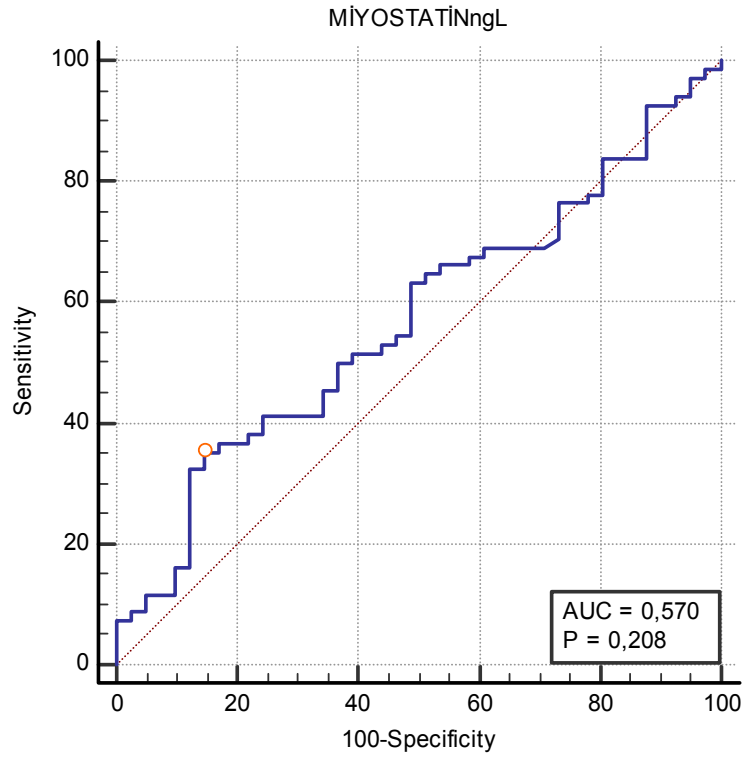
**Tablo 10. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması**

	Sağ	Ölen	p
	(n=42)	(n=68)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Miyostatin (ng/L)	310,0±216,9 256,3 (122,9-1272,4)	287,8±220,5 228,4 (51,91-1364,02)	0,221
Üre (mg/dL)	75,2±48,9 67(15-224)	122,1±71,7 111(16-349)	<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	2,61±2,6 1,57 (0,22-10,54)	2,58±1,8 1,96 (0,3-7,1)	0,279
Sodyum (mmol/L)	134,7±5,9 135 (117-148)	133,9±6,0 134 (121-147)	0,406
Potasyum (mmol/L)	4,05±1,0 3,7 (2,4-6,9)	4,6±1,0 4,5 (2,5-7,0)	0,002**
ALT (u/L)	56,6±73,2 19 (5-283)	108,8±291,9 24,5 (3-1786)	0,386
AST (u/L)	79,0±121,6 31 (8-645)	207,0±512,7 44,5 (13-3040)	0,059
Kan Şekeri (mg/dL)	136,9±82,7 117 (61-480)	163,2±101,1 126,5 (55-646)	0,069
Hemoglobin (mg/dL)	9,41±2,2 9,1 (5,1-15,7)	9,83±2,2 9,7 (5,2-14,3)	0,308
WBC (10 <sup>3</sup> µL)	13,6±9,7 10,9 (0,1-43,8)	13,2±12,1 10,95 (0-64)	0,623
Platelet (10 <sup>3</sup> µL)	168,9±112,0 154 (11-546)	191,2±169,1 158,5 (6-874)	0,963
Nötrofil (10 <sup>3</sup> µL)	11,6±8,5 9,5 (0-31,9)	11,9±11,3 10,1 (0-57,7)	0,887
ALP (u/L)	168,2±122,9 125 (45-520)	201,4±286,4 123,5 (27-2179)	0,818
GGT (u/L)	122,8±159,9 58 (9-660)	162,1±250,4 62 (9-1122)	0,301
LDH (u/L)	376,9±469,3 266,5 (125-3140)	990,1±2123,7 449,5 (100-16200)	<0,001**
Magnezyum (mg/dL)	1,97±1,3 1,7 (1,1-9,7)	2,09±0,7 2 (1,2-5,6)	0,016*
Kalsiyum (mg/dL)	8,0±0,9 8,1 (5,4-9,8)	9,0±8,8 7,9 (5,1-80)	0,428
Total bilirubin (mg/dL)	1,98±3,6 0,92 (0,2-21,8)	2,02±3,2 0,93 (0,2-22)	0,458
Direkt bilirubin (mg/dL)	1,09±2,5 0,27 (0-15,1)	1,06±2,2 0,33 (0,1-16,3)	0,245

Tablo 10'un devamı

CRP (mg/dL)	198,5±124,6 163 (15,5-465,5)	236,4±134,4 208,5 (6,2-552)	0,172
Prokalsitonin (µg/L)	57,1±116,9 12,47 (0,1-531,6)	68,1±170,2 12,56 (0,5-895,4)	0,738
<b>Laktat (mmoll)</b>	2,70±1,8 1,88 (0,6-7,0)	4,1±3,7 2,99 (0,6-23,1)	<b>0,044*</b>
<b>Albümin (g/L)</b>	2,70±0,5 2,70 (1,8-4,0)	2,42±0,5 2,4 (1,3-3,6)	<b>0,014*</b>
Protein	5,44±0,6 5,45 (4-6,6)	5,38±1,1 5,3 (3,4-9,5)	0,536
INR	1,40±0,4 1,29 (1-2,7)	1,48±0,6 1,31 (0,9-3,7)	0,866

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , Mann Whitney U test



Şekil 11. Miyostatin (ng/L) değerinin mortalite bulgularına göre ROC curve testi ile incelenmesi

Miyostatin (ng/L) değeri mortalite gruplarına göre tanısal test performansları Tablo 11’de gösterildi. Buna göre Miyostatin (ng/L) değerinin >190,26 (cut-off) eşik değer tespit edilmiş olup, duyarlılığı % 85,37, özgülüğü ise 35,29 olduğu tespit edilmesine karşın, elde edilen eşik değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,208$ ) (Şekil 11).

**Tablo 11. Miyostatin (ng/L) değeri mortalite gruplarına göre tanısal test performansı**

	Miyostatin (ng/L)
AUC 95%-CI (%)	0,570 (0,472-0,665)
Cut-off	>190,26
Sensitive (%)95%-CI (%)	85,37 (70,8-94,4)
Spesitive 95%-CI (%)	35,29 (24,1-47,8)
PPV 95%-CI (%)	80,0 (64,1-90,0)
NPV 95%-CI (%)	44,3 (39,0-49,7)
p	0,208

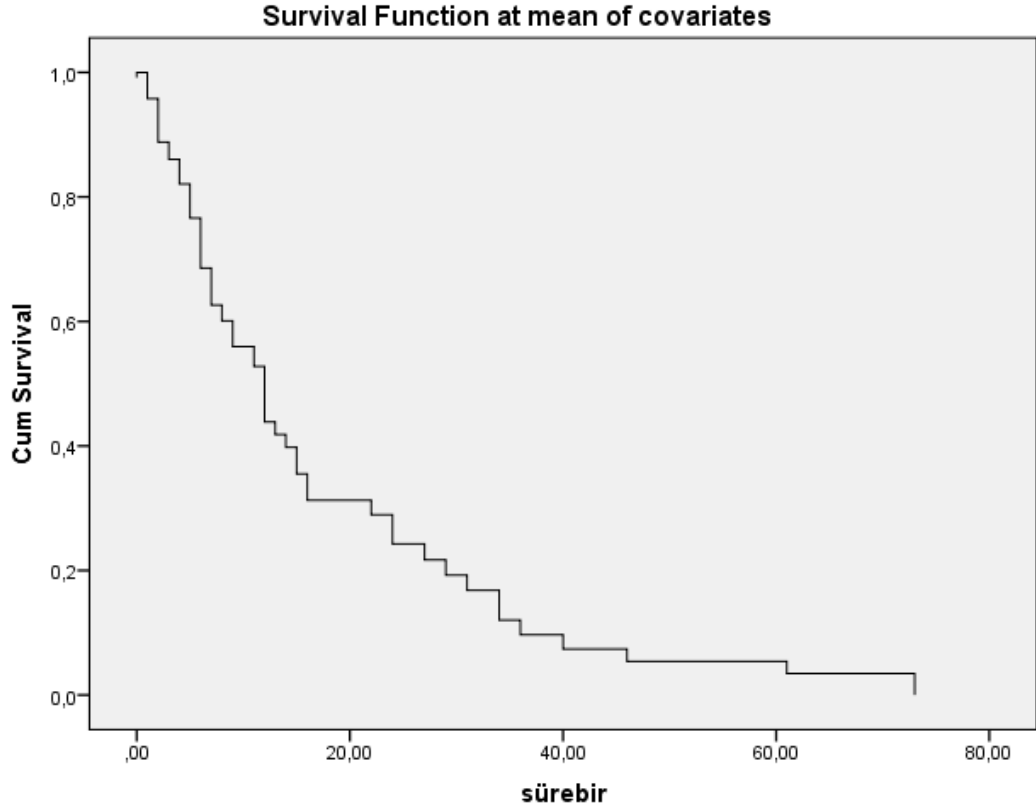
\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Roc curve test

**Tablo 12. Mortaliteye etki eden faktörlerin Cox regresyon testi ile incelenmesi**

	Ortalama	SE	p	Odd Ratio	%95 Güven Aralığı	
					En Düşük	En Yüksek
Yaş	0,012	0,008	0,143	1,012	0,996	1,028
Cinsiyet	0,096	0,275	0,726	1,101	0,643	1,886
Septik şok	0,758	0,265	<b>0,004**</b>	2,134	1,268	3,590
Miyostatin üçlü			0,356			
Miyostatin üçlü(1)	0,472	0,328	0,151	1,603	0,842	3,052
Miyostatin üçlü(2)	0,248	0,332	0,455	1,282	0,668	2,459

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ , Çoklu Cox regresyon

Tablo 12’de mortaliteye etki eden faktörler çoklu Cox regresyon modeli ile incelendi. Modele hastaların yaş, cinsiyet, septik şok ve miyostatin üçlü değişkenleri dahil edildi. Kurulan modelin incelenmesinde septik şok varlığı olan hastaların mortaliteye 2,1 kat (OR=2,134; En düşük: 1,268, En yüksek: 3,590) etkisi olduğu saptandı ( $p=0,004$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 12).



**Şekil 12. Mortaliteye etki eden faktörlerin çoklu Cox regresyon testi ile incelenmesi**

Erkek hastaların miyostatin değeri, kadın hastalara göre daha yüksek idi ( $p=0,066$ ).

Vazopressör kullanan ve septik şok gelişen hastaların miyostatin değeri daha yüksek bulundu ( $p=0,064$ ).

Entübasyon yapılan hastaların miyostatin değeri daha düşük idi ( $p=0,064$ ).

Mortalite gelişen hastaların miyostatin değerleri daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p=0,221$ ).

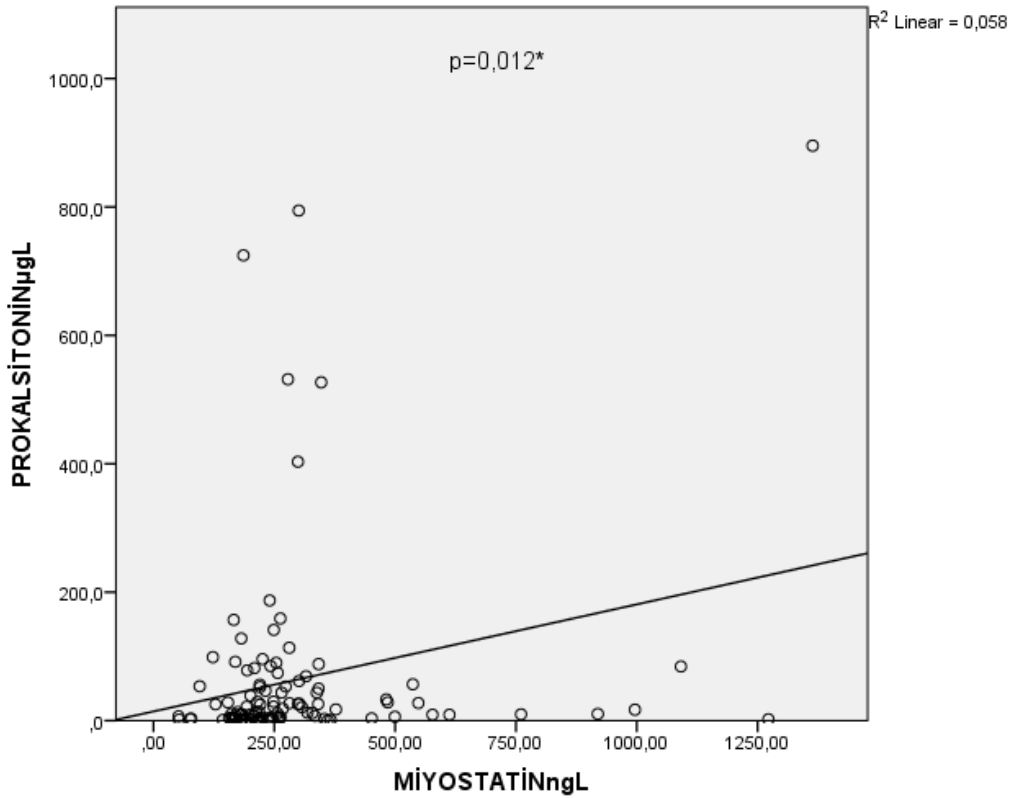
Hastaların yaş, yoğun bakımda kalış süresi, CRP, Albumin, SOFA ve APACHE II skorları ile Miyostatin değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı (sırasıyla  $p=0,555$ ;  $p=0,344$ ;  $p=0,100$ ;  $p=0,824$ ;  $p=0,624$ ;  $p=0,694$ ).

Hastaların Miyostatin değeri ile Prokalsitonin değeri arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu belirlendi ( $r=0,238$ ;  $p=0,012$ ) (Şekil 13) (Tablo 13).

**Tablo 13. Miyostatin değeri ile hastaların ilgili parametreleri arasındaki farklılıklar**

	Miyostatin değeri	p
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	322,1±224,3	0,066
Kadın	277,4±212,9	
<b>Vazopressör Kullanımı</b>		
Yok	265,6±189,2	0,064
Var	330,9±244,8	
<b>Entübasyon</b>		
Yok	295,9±208,3	0,064
Var	291,4±253,4	
<b>Mortalite</b>		
Yok	310,0±216,9	0,221
Var	287,8±220,5	
	<b>Miyostatin değeri</b>	<b>p</b>
Yaş	-0,057	0,555
Yoğun bakımda kalış süresi(sağ kalanlarda)	0,152	0,344
CRP	0,157	0,100
Prokalsitonin	0,238*	<b>0,012</b>
Albümin	0,022	0,824
SOFA	0,047	0,624
APACHE II	0,038	0,694

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , a: Mann Whitney U test, b: Spearman's rho korelasyon test



**Şekil 13. Miyostatin değeri ile prokalsitonin değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi**

## 5. TARTIŞMA

Yoğun bakımda yatan hastaların gerek mevcut gerekse sonradan gelişen kas zaafı, hastaların klinik seyirlerini hasta aleyhine değiştirmektedir. Bu durum hastaların hastanede ve entübasyonda kalış sürelerini uzatmakta olup mortaliteyi de artırmaktadır. Son zamanlar da kas kitlesinin negatif düzenleyicisi olan miyostatinin, kas atrofisinde etkili olduğunu düşündüren az sayıda klinik ve hayvanlar üzerine çalışmalar olmakla beraber bu konu henüz netlik kazanmış değildir (109, 112). Yoğun bakımda yatan sepsisli vakalar üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda miyostatinin ekspresyonu ve aktivitesinin klinik seyir üzerine etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (117).

Çalışmamızda üçüncü basamak yoğun bakımda takipli sepsis hastalarında miyostatin düzeyi ile klinik seyir arasındaki ilişkiyi inceledik. Sepsis tanısıyla yoğun bakımda yatan hastalarla sağlıklı kişilerin miyostatin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Ölen hasta grubunda miyostatin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşüktü. Literatür incelememizde sepsis tanılı yoğun bakım hastalarında miyostatin üzerinde yapılmış az sayıda çalışma olduğu görüldü. Miyostatinin serum düzeyleri farklı kronik hastalıklarda sağkalımla ilişkili olabilir ancak kritik, ciddi hastalığı olan ve sepsisli hastalardaki rolü net bilinmediği için Wirtz ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı bu çalışmada 106 sepsisli ve 59 sepsisi olmayan vakaların miyostatin ve mortalite ilişkisi, sağlıklı kontrol grubu ile arasındaki fark incelenmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, sağkalım açısından ölen hastalarda miyostatin düzeyi yaşayan hastalara oranla daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak yoğun bakımda yatan hastalarda sağlıklı gruba göre miyostatin düzeyi ilginç bir şekilde düşük saptanmıştır. Miyostatinin medyan değeri üzerinden yapılan kaplan meier analizinde yoğun bakım ünitesine başvuru sırasında miyostatin değerlerinin düşük olması bozulmuş bir ortalama sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da kadın ve erkeklerin miyostatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine bizim çalışmamızda olduğu gibi miyostatin ve yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmada miyostatin düzeylerinin kritik hastaların APACHE II ve

SOFA skoru gibi klinik skorları ile korele olmadığı saptanmıştır (118). Bizim çalışmamızda da hastaların SOFA ve APACHE II skorlama sistemi puanları ile miyostatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, miyostatin (ng/L) değerinin mortalite gruplarında tanısız test performansı olarak yapılan analizinde; >190,26 (cut-off) eşik değer tespit edilmiş olup, duyarlılığı % 85,37, özgüllüğü ise % 35,29 olduğu tespit edilmesine rağmen, bu eşik değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı. Miyostatin düzeyleri ile yoğun bakımda kalış süresi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yine Wirtz ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakıma kabulün birinci gününde miyostatin serum düzeyleri 16.14 ng/mL'nin altında olan hastalarda, bu değer üzerinde serum miyostatin düzeyi olan hastalara göre ortalama sağkalımın olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir. 33 kişilik bir alt grup analizinde ise yoğun bakıma kabulün 7.gününde serum miyostatin düzeyleri tekrar ölçülmüştür. Ortalama kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen, 7.günde, yatış sırasındaki miyostatin düzeylerine göre artış göstermiştir. 7.günde serum miyostatin düzeyleri düşük olanlarla yüksek olanlar karşılaştırıldığında 7.günde daha düşük miyostatin düzeyine sahip olan hastaların ortalama sağkalımların daha az olduğu tespit edilmiştir (118). Wirtz ve ark.yapmış olduğu bu çalışmada entübe ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda miyostatin düzeyleri daha düşük tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaya sepsis ve sepsisi olmayan hastalar beraber dahil edilmiş olup, bu iki grup arasındaki miyostatin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya göre miyostatin düzeyleri doğrudan sepsisle ilişkili olmasada, mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda düşük miyostatin seviyelerinin organ fonksiyon bozukluğu korelasyon gösterebileceği yönündedir (118).

Ancak bu verilerin aksine Siriet ve arkadaşları, farelerde miyositatin inhibisyonun kas distrofini engellediğini göstermiştir (119).

Yine daha önceki çalışmalar miyostatinin farmakolojik veya genetik olarak inhibisyonu ile kanser, yaşlanmaya veya glukokortikoid kullanımına bağlı kas kaybını önlediğini göstermiştir. Multi organ fonksiyon bozukluğu ve bakteriyel klirens sepsisli hastalarda klinik gidişatı belirleyen faktörlerdir. Kobayashi ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada, çekum ligasyonu ile sepsis indüklenen farelerde miyostatin eksikliği 14 günlük gözlem sürecinde sağkalımı

önemli ölçüde artırmıştır. Bu çalışma septik farelerde miyostatin eksikliğiyle beraber kas kaybının inhibisyonu (özellikle gastrokinemius kaslarında) ile bakteriyel klirensi iyileştirdiği, sepsis şiddetini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (120).

Kas gelişimini durdurmaktan sorumlu büyüme farklılaşma faktörü olan miyostatinin sepsisli hastalarda düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalara dayanarak Su Jin Lee ve arkadaşları miyostatin inhibisyonu ile septik farelerdeki kas atrofisini önlemeye çalışmışlardır. Bu çalışma, intraperitonel girişim ile gram negatif sepsis elde edilen farelere, miyostatin inhibitörü verilerek kas protein metabolizması üzerinden gram negatif bakteri kaynaklı sepsisi hafiflettiği ve şiddetli septik şokun önlendiği, septik farelerde hayatta kalma oranını artırdığını göstermiştir (112). Bu sonuçlardan yola çıkarak sepsisli hastalarda değişen miyostatin düzeylerinin sağkalım ve mortalite üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda erkeklerde ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kadınlardan daha fazlaydı. Yine erkek hastalarda miyostatin düzeyi kadınlara göre anlamlı olmamakla beraber daha fazlaydı. Hastalarda yaş ile miyostatin düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Yine hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ile miyostatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Schafer ve ark. yaptığı çalışmada erkeklerde yaşla beraber miyostatin düzeylerinin azaldığı, ancak kadınlarda istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (121). Bergen ve ark. ise kadınlarda yaşla beraber miyostatin düzeylerinin arttığını, ancak bundan farklı olarak erkeklerde yaşla beraber miyostatin düzeyinin daha düşük olduğu ve ileri yaş kadınların ileri yaş erkeklere göre miyostatin düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (122). Hasta gruplarına göre yapılan bazı çalışmalarda ise erkeklerde yada kadınlarda yaşla daha yüksek miyostatin düzeyi mevcutken, hiçbir farkın olmadığı çalışmalarda mevcuttur (123, 124). Ratkevicius ve ark. yaptığı genç ve sarkopenik yaşlı erkeklerin miyostatinin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiş olup, miyostatinin inhibisyonu ile sarkopeninin tedavi edilemeyeceği yönünde kanaat getirmişlerdir (125). Cinsiyet, yaş ve miyostatin düzeyleri arasındaki bu değişkenlik, hücre içi miyostatin düzeyleri, diğer plazma miyokinlerini etkileyen faktörlerle ilişkili olabilir.

Dekompanse kronik karaciğer hastalığı olan bir grup hastada Skladany ve arkadaşlarının miyostatin düzeylerini cinsiyet ve inflamasyonla ilişkisinin incelendiği

bir çalışmada ise erkeklerde düşük miyostatin düzeylerinin daha kötü prognoz ve kötü bir genel sağkalımı öngördüğü, kadınlarda ise serum miyostatin düzeylerinin klinik bir yarar sağlamadığı tespit edilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da erkekler ve kadınların miyostatin düzeyleri arasında anlamlı fark olmamakla beraber, erkek hastalarda miyostatin düzeylerinin daha fazla tespit edilmesi, erkek hasta grubunun daha mortal seyretmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda entübe olup mekanik ventilatöre bağlı takip edilen hasta grubunda miyostatin düzeyi, entübasyon olmayan hastalara kıyasla daha düşük saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda entübe olup, extübasyon gerçekleşen ve sağ kalan hasta grubunda miyostatin düzeyleri ile entübasyonda kalış süreleri arasındaki karşılaştırma, sayı yetersizliği ve istatistiksel anlamlılık ifade etmemesi nedeniyle yapılamadı.

Yoğun bakım ünitesi ilişkili kas güçsüzlüğü, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yaklaşık %40'nda gelişen ve bu ciddi hastalığın kendi kliniği ile ilişkili kas güçsüzlüğü olarak bilinmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilatörden ayrılma süresi ve mortalite ile ilişkili bir durum olarak değerlendirilir. İskelet kas kütlelerinin negatif düzenleyicisi olan miyostatinin, yapılan çalışmalarda azalmış seviyelerinin kas kitlesinde bir yarar sağladığı, artmış miyostatinin sinyalinin ise kas kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Buna rağmen miyostatinin serum düzeyi ile kas kütlesi için belirleyici bir prognostik faktör olmasına yönelik yapılan yeni çalışmalarda ise sonuçlar netlik kazanamamıştır (109, 127). Biz yaptığımız çalışmada miyostatinin varsayılan bu etkilerini yoğun bakımda yatan sepsisli hastaların klinik seyrine etkisini tespit edemedik. Kas protein yıkımının anahtar düzenleyicisi olan ubiquitin proteozom sistemi ciddi hastalıkların erken evresinde aktive olur. Grunow ve ark. üçüncü basamak yoğun bakımda yaptığı çalışmaya ilk 72 saat içinde SOFA skorlaması >9 puan olan, 18 yaş üstü, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ilişkili kas zayıflığı gelişme riski yüksek toplam 83 hasta dahil edilmiştir. Kabul edilen hastaların 20'nde sepsis saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesi kaynaklı kas zayıflığı olan kritik hastalarda miyostatin gen ekspresyonu ve serum düzeylerinin sağlıklı gruba kıyasla azaldığı tespit edilmiş ve veriler ışığında miyostatin kritik hastalıklardaki kas zayıflığı ile ilişkili olmadığını savunulmuştur (128).

Ana solunum kası olan diyaframadaki kas güçsüzlüğü, yoğun bakımda yatan kritik ve sepsisli hastalardaki önemli komplikasyonlardan biridir. Buna bağlı mekanik ventilasyondan ayrılma da gecikme ve hastaların yoğun bakımdaki kalış süreleri uzamaktadır. Bu durum enfeksiyon sürecinin de daha kötü seyretmesine yol açabilir. Ayrıca septik hastalar da solunum kasları ile lokomotor kaslar aynı oranda etkilenmeyebilir. Sepsisli hastalarda miyostatinin de yer aldığı TGF-  $\beta$  süper ailesi üyelerinin patofizyolojide rol aldığı düşünülerek, yolağın inhibisyonu ile diyafram kas fonksiyonlarını korumaya yönelik Jude ve ark. bu çalışmayı tasarlamışlardır. Bu çalışma için fareler dört gruba ayrılmıştır. Bunlar; kontrol grubu, inhibitör tedavi görmeyen septik grup, ilk günden itibaren inhibitör tedavi alan septik grup ve sepsis indüksiyonunun 0.gününden itibaren inhibitör tedavi alan grup. Sadece sepsis indüksiyonu sonrası birinci günde tedavi alan fare grubunun diyafram kas kütlelerinin kontrol gruba göre korunduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar TGF- $\beta$  süper ailesinin üyeleri sepsis indüksiyonu ile ilk zamanlarda anti inflamatuvar etki gösterirken, bifazik bir etkiyle kronik aşamada katabolik bir etki yarattığını göstermiştir. Bu sebeple bu yolağın inibisyonu ile sepsisli sıçanların diyafram kasında iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak sepsiste diyafram kas fonksiyonlarının korunmasının, yoğun bakım hastalarında mekanik ventilasyon ve hayatta kalma üzerinde olumlu etkili olduğunu düşündürebilir (129).

Ancak Morel ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı deneysel çalışmada , akut peritonitle sepsis oluşturulan fare modellerinde sepsis sırasında lokomotor kas grupları ve diyafram kası arasında miyostatin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ubikitin-proteazom bağımlı proteolizinin güçlü bir şekilde aktive olduğunu ve miyostatinin sepsis sırasında lokomotor kas kitlesi için bir düzenleyici olduğunu gösterilmiştir. Bu septik farelerde gastrokinemus kaslarında miyostatin düzeyleri artmış ve kas atrofişi gözlenmiştir. Ancak ilginç bir şekilde bu yanıt septik farelerin diyafram kaslarında gözlenmemiştir (130). Miyostatinin bu etkileri farklı kas gruplarında farklı yanıtlara sebep oluyor olabilir. Bizim çalışmamızda ise hastaların entübe olması ve miyostatin düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilememesi sebebinin hem hasta sayımızın az olmasından hem de yapılan çalışmalarda miyostatinin diyafram kası üzerindeki bu farklı sonuçlanmış etkilerinden kaynaklı olabileceği kanaatindeyiz.

Bu çalışmamızda intravenöz vazopressör kullanımı ile septik şoku olan hastalarda, intravenöz vazopressör kullanımı olmayan hastalar arasında miyostatin düzeyleri incelendiğinde, vazopressör kullanılan grupta miyostatin düzeyleri daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Wirtz ve ark. yaptığı çalışmada, çarpıcı bir şekilde düşük miyostatin seviyeleri, intravenöz vazopressör kullanımı yönünde bir eğilim göstermiştir (118). Miyostatinin kardiyomiyositler üzerindeki etkilerinden yola çıkarak yapılan çalışmalar yüksek miyostatin düzeylerinin kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığını ve mortalite de bağımsız bir faktör olabileceği yönündedir. Bununla beraber akut miyokard enfarktüslü hastalarda yüksek serum miyostatin seviyeleri, enfarkt hasarını gösteren belirteçler ile korele bulunmuş olup, miyokard hasarını yansıtır olabilir (131). Sepsiste miyokardiyal disfonksiyon sonucu hipotansiyon gelişmesi, ek patofizyolojik yollarla nedeni ile vazopressör kullanımı diğer komplikasyonlardan biridir. Bizim çalışmamızda vazopressör ihtiyacı olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek miyostatin düzeylerinin tespit edilmesi ve bu hastaların mortal seyretmesinden yola çıkarak septik şoklu hastaların vazopressör kullanımı ve miyostatin düzeyleri arasındaki ilişkinin daha fazla çalışma yapılarak aydınlatılması uygun olacaktır.

Yine çalışmamızda miyostatin düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler olan CRP, prokalsitonin ve albümin arasında korelasyona bakıldığında sadece prokalsitonin ile zayıf pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi. Akerfelt ve ark. yaptığı Koroner bypass (n=21) ve ortopedik cerrahi (n=24 hasta) işlemlerden sonra inflamatuvar süreçte miyostatinin seviyelerinin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında ise ameliyattan sonraki erken (4.gün) ve geç dönemde (30.gün) miyostatin konstrasyonlarının CRP ile ters korelasyon göstererek ameliyat öncesi döneme göre bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Ortopedik cerrahi grubunda bu düşüşün koroner bypasslı hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ameliyat sonrası kas kaybı sık görülmektedir ve buna bağlı miyostatin düzeylerinde artış beklenebilir. Postoperatif miyostatin bu inhibisyonu yaralanmadan sonra kas yenilenmesi ve kemik iskelet mineralizasyonu artırmak için olabilir ancak bu sonuçlar seçilen hasta grubu ile de ilişkili olabilir (132).

Wirtz ve ark. yaptığı çalışmada yine miyostatin serum düzeyleri ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasında (Crp, prokalsitonin ve IL-6) bir negatif korelasyon mevcut iken, albümin ile pozitif korele olduğu tespit edilmiştir (118). Miyostatinin düzeyleri ile sistemik inflamasyonla olan ilişkisi başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Smith ve ark. ise çekal ligasyon ve ponksiyona tabi tutulmuş septik sıçanlarda miyostatin mRNA düzeylerinde azalma olduğunu ancak septik sıçanların kaslarında miyostatin seviyelerinin değişmediğini tespit ettiler. Bu çalışma sepsisin miyostatin ekspresyonunu ve aktivitesini artırmadığı yönünde olmuştur. Bu da sepsise bağlı kas kaybının tek bir mekanizma ile açıklanmaması ile ilişkili olabilir (117).

Skaladany ve ark. yaptığı çalışmada ise, dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda CRP 10 mg/L'in altında olanlar ile 10 üzerinde olan hastalarda miyostatin ile ev kavrama gücü karşılaştırıldığında miyostatin ile CRP arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (126).

Escobar ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise bu verilerin aksine viral veya bakteriyel pnömoninin genç domuzlarda inflamatuvar sitokinlerde artış, biceps femoris ve triceps kaslarında miyostatin mRNA'sının artıp artmadığı üzerinedir. Çalışmada enfeksiyon halinde, bu kas grubunda miyostatinin inflamatuvar sitokinlerle korele olarak arttığı, vücut ağırlığı ve protein birikimi ile negatif korelasyon gösterdiği ve iskelet kası büyümesini sınırlandırdığı tespit edilmiştir (133). Su Jin Lee ve ark. yaptığı çalışma ise gram negatif bakteri ile enfekte edilmiş fareler de miyostatin inhibisyonu ile inflamatuvar sitokin seviyelerinin kanda azaldığını ve inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği mortaliteyi azalttığını ek göstermiştir (112). Romatoid artritli hastalarda Murillo-Saich ve ark. yaptığı çalışmada da, kaşektik romatoid artritli hastaların alınmadığı bir alt grup analizinde miyostatin düzeyleri ile CRP arasında bir korelasyon olup, bu hastalarda yüksek miyostatin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve kas kaybı ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (134). Bu araştırmaların neticesi inflamatuvar süreçlerin kas gücünün bir biyobelirteci olan miyostatin düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir. İnflamasyon ve organ disfonksiyonu bağlamında miyostatinin serum düzeyleri, karmaşık patofizyolojisi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle sepsisli hastalarda miyostatin düzeyleri ve inflamasyon parametreleri arasında korelasyonu değerlendirmek için daha geniş kapsamlı ve daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Son olarak miyostatinden bağımsız yapılan analizlerde ölen hasta grubunda laboratuvar parametrelerinde serum üre, potasyum, LDH ve laktat düzeylerinin sağ kalan hasta grubuna göre daha yüksek, albümin değerlerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Yine ölen hasta grubunda sağ kalan hastalara kıyasla yatış SOFA ve APACHE II skorlama sistem puanları daha yüksekti. Ölen hasta grubumuzda septik şok ve entübasyon sıklığı daha fazlaydı. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki laktat yüksekliği sepsiste hastalık şiddeti için önemlidir (135). Bununla beraber laktat yüksekliğinin mortalite ve kötü prognozla ilişkisi sadece sepsisli hastalar için geçerli olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (136). Seong Geun Lee ve ark.yaptığı çalışmada başlangıç laktat seviyeleri ve 6 saatlik laktat düzeylerinin sepsis 3 tanımlamaları ile sepsis ve septik şoku olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi öngörmede prognostik öneme sahip olduğunu göstermiştir (137). Bu çalışmalara uygun yüksek laktat düzeylerinin şokdan bağımsız olarak hastane içi mortaliteyi artırdığı Filho ve ark. tarafından da gösterilmiştir (138). Bununla beraber septik şokun daha mortal seyrettiği literatür bilgileri ile desteklenmektedir (139). Zhigiang Liu ve ark. daha yüksek laktat düzeylerine sahip hastaların septik şok insidansının daha fazla olduğunu ve laktatın mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Yine organ disfonksiyonun değerlendirmek için kullanılan SOFA mortalite ile ilişkilidir ve yüksek laktat seviyeleri yüksek SOFA puanları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Su ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalarda yüksek LDH düzeylerinin yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (141). Deniz ve ark. yaptığı 2147 yoğun bakım hastasını içeren çalışmada en sık görülen hastalık sepsis olup ölen hastaların APACHE II skorları hayatta kalan hastalara göre anlamlı derecede de yüksek saptanmıştır. APACHE II skorunun mortaliteyi tahminde prognostik olarak en iyi değere sahip olduğu gösterilmiştir (142). Isabel ve ark.yakın zamanda yapmış olduğu çalışmada bizim verilerimizi destekler niteliktedir. Sepsis ve septik şoklu yoğun bakım da yatan yaşlı erişkin hastalarda başvuru anındaki düşük albümin düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (143). Xu Li ve ark. yaptığı, sepsisli yoğun bakım hastalarının 30 günlük mortalite ile kan üre azotunun karşılaştırılmasına yönelik retrospektif gözlemsel bir çalışmada, BUN ile mortalite arasında doğrusal olmayan bir ilişki tespit edilmiştir. Buna göre BUN düzeyi arttıkça septik hastaların ölüm oranı arttı, Bu

Çalışmaya hem akut böbrek hasarı hem de kronik böbrek hasarı olan hastalar dahil edilmiştir. Bununla beraber septik hastalar için böbrek fonksiyon bozukluğunun septik hastalarda mortaliteyi artıran yaygın bir organ hasarı olduğu bilinmektedir (144, 145).



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Miyostatinin enfeksiyon ve sepsis ile ilişkili çalışmaları daha önce hayvansal deneylerde ve sınırlı sayıda yoğun bakım hastalarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda miyostatin düzeyleri ve klinik seyir ile ilgili birbiriyle çelişen ve kafa karıştırıcı sonuçlar elde edilmiştir. Yoğun bakımda sepsis nedeniyle yatan hastalarda miyostatin serum düzeyleri ve klinik seyri ile ilgili yaptığımız çalışmamızda miyostatin düzeyinin, septik şok dışında, klinik seyre etki etmediği yönünde sonuçlar elde ettik. Mortalite ve hastaların entübe edilme durumuyla miyostatin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber zayıf bir ilişki tespit edildi. Ancak bu ilişki de çalışmamızın plan aşamasındaki öngörüsünde olduğu gibi miyostatin artışıyla değil, miyostatin düzeyinin düşüklüğü ile ilişkiliydi. Yapılan klinik ve hayvansal çalışmalarda bizim çalışmamızda benzer sonuçlara sahipti. Eğer miyostatin düzeyi ile hasta aleyhine klinik seyir söz konusu olacaksa bunun miyostatin düşüşü ile değil artışı ile ilgili olabileceği yönünde kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. **2016**; 315(8):801-10.
2. **Faix JD.** Biomarkers of sepsis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. **2013**; 50(1):23-36.
3. **Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA.** Pathophysiology of sepsis. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. **2015**; 50(2):114-22.
4. **Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D.** Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. **2020**; 24(1):239.
5. **Oikonomou E, Paraskevas T, Velissaris D.** Sepsis and the muscle tissue. A narrative review. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. **2021**; 59(3):218-26.
6. **Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, Costigliolo F, Viazzi F, Verzola D.** Myostatin: Basic biology to clinical application. *Advances in clinical chemistry*. **2022**; 106:181-234.
7. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. **2001**; 29(7):1303-10.
8. **Dellinger RP.** Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med*. **2003**; 31(3):946-55.
9. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. **2003**; 348(16):1546-54.
10. **O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E.** Sepsis. *The American Journal of Medicine*. **2007**; 120(12):1012-22.
11. **Jaramillo-Bustamante JC, Piñeres-Olave BE, González-Dambrauskas S.** SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. *Bol Med Hosp Infant Mex*. **2020**; 77(6):293-302.

12. **Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A.** Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* **2017**; 45(3):129-38.
13. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest.* **1992**; 101(6):1644-55.
14. **Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ.** Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* **2013**; 381(9868):774-5.
15. **Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R.** Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* **2015**; 372(17):1629-38.
16. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* **2003**; 31(4):1250-6.
17. **Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **2017**; 43(3):304-77.
18. **Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP.** Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* **2015**; 192(8):958-64.
19. **Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al.** Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* **2021**; 47(11):1181-247.
20. **Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG.** Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* **2013**; 41(5):1167-74.
21. **Lindenauer PK, Lagu T, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB.** Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *Jama.* **2012**; 307(13):1405-13.
22. **Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al.** Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* **2016**; 193(3):259-72.

23. **Mayr FB, Yende S, Angus DC.** Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. **2014**; 5(1):4-11.
24. **Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al.** Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. **2020**; 395(10219):200-11.
25. **Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al.** Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. **2018**; 22(1):93.
26. **Akturan S, Gümüş B, Ömer Ö, Balandız H, Erenler AK.** TÜİK verilerine göre Türkiye’de 2009 ve 2016 yılları arasındaki ölüm oranları ve nedenleri. *Konuralp Medical Journal*. 2019;11(1):9-16.
27. **Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A.** Sepsis and septic shock. *Lancet*. **2018**; 392(10141):75-87.
28. **Puskarich MA, Jones AE.** Sepsis. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al., editors. *Tintinalli’s Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e*. New York, NY: McGraw-Hill Education, **2020**.
29. **Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D’Agata EM.** Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2009**; 30(4):325-31.
30. **Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN.** Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2007**; 59(4):401-6.
31. **Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, St Sauver JL, Wilson WR, et al.** Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. **2007**; 167(8):834-9.
32. **Friedman G, Silva E, Vincent JL.** Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. **1998**; 26(12):2078-86.
33. **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. **2006**; 34(2):344-53.

34. **Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al.** International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. **2009**; 302(21):2323-9.
35. **Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S.** New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. **2004**; 32(7):1510-26.
36. **Angus DC, van der Poll T.** Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. **2013**; 369(9):840-51.
37. **Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al.** Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. **2012**; 366(22):2055-64.
38. **Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al.** Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama*. **2003**; 290(2):238-47.
39. **Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasewitz GT, et al.** Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis*. **2003**; 37(1):50-8.
40. **Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB.** Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*. **2016**; 150(6):1251-9.
41. **Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS.** The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. **2006**; 34(10):2576-82.
42. **Çağatay A, Başaran S, Saribuğa A.** Sepsis: genel kavramlar ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics*. **2015**; 1(3):1-10.
43. **Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH.** Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *Int J Hematol*. **2021**; 113(1):24-33.
44. **Cinel I, Dellinger RP.** Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. **2007**; 20(4):345-52.
45. **Chen GY, Nuñez G.** Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. **2010**; 10(12):826-37.

46. **O'Brien XM, Biron BM, Reichner JS.** Consequences of extracellular trap formation in sepsis. *Curr Opin Hematol.* **2017**; 24(1):66-71.
47. **Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS.** Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* **2019**; 7:2050.
48. **Gotts JE, Matthay MA.** Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj.* **2016**; 353:1585.
49. **Jacobi J.** The pathophysiology of sepsis-2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. *Am J Health Syst Pharm.* **2022**; 79(5):329-37.
50. **Iba T, Levi M, Levy JH.** Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):89-95.
51. **Adib-Conquy M, Cavaillon JM.** Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* **2009**; 101(1):36-47.
52. **Schefold JC, Hasper D, Reinke P, Monneret G, Volk HD.** Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med.* **2008**; 36(11):3118.
53. **Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM, Buchman TG, et al.** Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *Jama.* **2002**; 287(13):1716-21.
54. **Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA.** Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surg Infect (Larchmt).* **2003**; 4(2):171-80.
55. **McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL.** ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res.* **2011**; 81(3):281-8.
56. **Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC.** Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* **2000**; 161(6):1781-5.
57. **Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW.** Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J.* **1999**; 20(10):715-24.

58. **Vieillard-Baron A.** Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care.* **2011**; 1(1):6.
59. **Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA.** Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* **1997**; 23(5):553-60.
60. **Haak BW, Wiersinga WJ.** The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2017**; 2(2):135-43.
61. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A.** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993**; 21(2):19-24.
62. **Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T.** Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* **2009**; 37(10):331-6.
63. **DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, Brant E, Calfee CS, Carcillo J, et al.** Sepsis Subclasses: A Framework for Development and Interpretation. *Crit Care Med.* **2021**; 49(5):748-59.
64. **Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al.** Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* **2015**; 43(3):567-73.
65. **Nunnally ME, Ferrer R, Martin GS, Martin-Loeches I, Machado FR, De Backer D, et al.** The Surviving Sepsis Campaign: research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental.* **2021**; 9(1):1-26.
66. **Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J.** Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* **2017**; 151(3):586-96.
67. **Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Subhan Khan M, Mujtaba S, et al.** Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turk J Emerg Med.* **2018**; 18(4):148-51.
68. **Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al.** Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* **2016**; 315(8):775-87.

69. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315(8):762-74.
70. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707-10.
71. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019; 23(1):374.
72. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818-29.
73. Lakhani J. SOFA vs APACHE II as ICU scoring system for sepsis: A dilemma. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2015; 3:3.
74. Tian Y, Yao Y, Zhou J, Diao X, Chen H, Cai K, et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:744907.
75. Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020; 48(8):657-65.
76. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(5):380-6.
77. Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, Arabi YM, Brochard L, Brett SJ, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together-a consensus of 29. *Crit Care*. 2017; 21(1):296.
78. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(21).
79. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017; 5:51.
80. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2015; 43(3):212-21.

81. **Meisner M.** Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* **2014**; 34(4):263-73.
82. **Jiwaji Z, Brady S, McIntyre LA, Gray A, Walsh TS.** Emergency department management of early sepsis: a national survey of emergency medicine and intensive care consultants. *Emerg Med J.* **2014**; 31(12):1000-5.
83. **Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS.** Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta.* **2012**; 413(21-22):1731-6.
84. **Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z.** Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res.* **2019**; 47(4):1573-9.
85. **Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M.** Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* **2013**; 2013:124021.
86. **Kumar S, Tripathy S, Jyoti A, Singh SG.** Recent advances in biosensors for diagnosis and detection of sepsis: A comprehensive review. *Biosens Bioelectron.* **2019**; 124:205-15.
87. **Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A.** Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol.* **2018**; 87(4):12653.
88. **Iking-Konert C, Bartz-Bazzanella P, Falagan D, Hofman MW, Schwarting A, Dörner T.** Interleukin-6 inhibition as a potential therapeutic target in rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* **2014**; 73(3):269-76.
89. **Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M.** Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care.* **2011**; 26(1):54-64.
90. **Liu G, Haijin L, An Y.** Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* **2017**; 10(1):37-47.
91. **Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G.** Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract.* **2017**; 67(665):859-70.

92. **Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al.** Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* **2019**; 47(11):1582-90.
93. **Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, Antonelli M, Baker T, Bakker J, et al.** Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med.* **2019**; 45(1):21-32.
94. **Mohr NM, Wessman BT, Bassin B, Elie-Turenne MC, Ellender T, Emler LL, et al.** Boarding of Critically Ill Patients in the Emergency Department. *Crit Care Med.* **2020**; 48(8):1180-7.
95. **Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al.** Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* **2017**; 376(23):2235-44.
96. **Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P, Coma Del Corral MJ, Palomar Martínez M, Alvarez-Lerma F, et al.** Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med.* **2016**; 24(3):201-9.
97. **Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E.** Colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* **2016**; 48(6):647-54.
98. **Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al.** A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* **2014**; 40(6):839-45.
99. **Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al.** Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **2010**; 50(2):133-64.
100. **Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al.** Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* **2018**; 378(9):829-39.
101. **Martin GS, Bassett P. Crystalloids VS.** Colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* **2019**; 50:144-54.

- 102. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, et al.** Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med.* **2016;** 375(17):1638-48.
- 103. Yao L, Zhang L, Zhou C.** Analysis of Prognostic Risk Factors of Sepsis Patients in Intensive Care Unit Based on Data Analysis. *J Healthc Eng.* **2022;** 2022:3746640.
- 104. Verzola D, Barisione C, Picciotto D, Garibotto G, Koppe L.** Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2019;** 95(3):506-17.
- 105. Pasteuning-Vuhman S, Boertje-van der Meulen JW, van Putten M, Overzier M, Ten Dijke P, Kielbasa SM, et al.** New function of the myostatin/activin type I receptor (ALK4) as a mediator of muscle atrophy and muscle regeneration. *Faseb j.* **2017;** 31(1):238-55.
- 106. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ.** Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* **1997;** 387(6628):83-90.
- 107. Kumagai H, Coelho AR, Wan J, Mehta HH, Yen K, Huang A, et al.** MOTS-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2021;** 320(4):680-90.
- 108. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S.** Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life.* **2015;** 67(8):589-600.
- 109. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB.** Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients.* **2020;** 12(8).
- 110. Lee SJ, McPherron AC.** Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2001;** 98(16):9306-11.
- 111. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al.** Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama.* **2002;** 288(22):2859-67.
- 112. Lee SJ, Gharbi A, Shin JE, Jung ID, Park YM.** Myostatin inhibitor YK11 as a preventative health supplement for bacterial sepsis. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* **2021;** 543:1-7.
- 113. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han H, Zhou X, et al.** Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *The FASEB Journal.* **2011;** 25(5):1653-63.

114. **Bonetto A, Penna F, Aversa Z, Mercantini P, Baccino FM, Costelli P, et al.** Early changes of muscle insulin-like growth factor-1 and myostatin gene expression in gastric cancer patients. *Muscle Nerve*. **2013**; 48(3):387-92.
115. **Dasarathy S.** Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. **2012**; 3(4):225-37.
116. **Verzola D, Procopio V, Sofia A, Villaggio B, Tarroni A, Bonanni A, et al.** Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. **2011**; 79(7):773-82.
117. **Smith IJ, Aversa Z, Alamdari N, Petkova V, Hasselgren PO.** Sepsis downregulates myostatin mRNA levels without altering myostatin protein levels in skeletal muscle. *Journal of cellular biochemistry*. **2010**; 111(4):1059-73.
118. **Wirtz TH, Loosen SH, Buendgens L, Kurt B, Abu Jhaisha S, Hohlstein P, et al.** Low Myostatin Serum Levels Are Associated with Poor Outcome in Critically Ill Patients. *Diagnostics (Basel)*. **2020**; 10(8).
119. **Siriatt V, Salerno MS, Berry C, Nicholas G, Bower R, Kambadur R, et al.** Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. **2007**; 15(8):1463-70.
120. **Kobayashi M, Kasamatsu S, Shinozaki S, Yasuhara S, Kaneki M.** Myostatin deficiency not only prevents muscle wasting but also improves survival in septic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **2021**; 320(1):150-9.
121. **Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, Kotajarvi B, White TA, Moore MM, et al.** Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell metabolism*. **2016**; 23(6):1207-15.
122. **Bergen HR, 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al.** Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skeletal muscle*. **2015**; 5:21.
123. **Moriwaki K, Matsumoto H, Tanishima S, Tanimura C, Osaki M, Nagashima H, et al.** Association of serum bone- and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. **2019**; 20(1):276.

124. Fife E, Kostka J, Kroc L, Guligowska A, Pigłowska M, Soltysik B, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC geriatrics*. 2018; 18(1):200.
125. Ratkevicius A, Joyson A, Selmer I, Dhanani T, Grierson C, Tommasi AM, et al. Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011; 66(6):620-6.
126. Skladany L, Koller T, Molcan P, Vnencakova J, Zilincan M, Jancekova D, et al. Prognostic usefulness of serum myostatin in advanced chronic liver disease: its relation to gender and correlation with inflammatory status. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2019; 70(3).
127. Kollias HD, McDermott JC. Transforming growth factor-beta and myostatin signaling in skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md)*. 2008; 104(3):579-87.
128. Grunow JJ, Reiher K, Carbon NM, Engelhardt LJ, Mai K, Koch S, et al. Muscular myostatin gene expression and plasma concentrations are decreased in critically ill patients. *Crit Care*. 2022; 26(1):237.
129. Jude B, Tissier F, Dubourg A, Droguet M, Castel T, Léon K, et al. TGF- $\beta$  Pathway Inhibition Protects the Diaphragm From Sepsis-Induced Wasting and Weakness in Rat. *Shock*. 2020; 53(6):772-8.
130. Morel J, Palao JC, Castells J, Desgeorges M, Busso T, Molliex S, et al. Regulation of Akt-mTOR, ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in locomotor and respiratory muscles during experimental sepsis in mice. *Scientific reports*. 2017; 7(1):10866.
131. Meloux A, Rochette L, Maza M, Bichat F, Tribouillard L, Cottin Y, et al. Growth Differentiation Factor-8 (GDF8)/Myostatin is a Predictor of Troponin I Peak and a Marker of Clinical Severity after Acute Myocardial Infarction. *Journal of clinical medicine*. 2019; 9(1).
132. Åkerfeldt T, Helmersson-Karlqvist J, Gunningberg L, Swenne CL, Larsson A. Postsurgical Acute Phase Reaction is Associated with Decreased Levels of Circulating Myostatin. *Inflammation*. 2015; 38(4):1727-30.
133. Escobar J, Van Alstine WG, Baker DH, Johnson RW. Decreased protein accretion in pigs with viral and bacterial pneumonia is associated with increased myostatin expression in muscle. *The Journal of Nutrition*. 2004; 134(11):3047-53.

134. **Murillo-Saich JD, Vazquez-Villegas ML, Ramirez-Villafaña M, Saldaña-Cruz AM, Aceves-Aceves JA, Gonzalez-Lopez L, et al.** Association of myostatin, a cytokine released by muscle, with inflammation in rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Medicine*. **2021**; 100(3):24186.
135. **Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al.** Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. **2005**; 33(10):2235-40.
136. **Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr., Taccone FS.** The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. **2016**; 20(1):257.
137. **Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, et al.** Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine*. **2021**; 100(7):24835.
138. **Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CM, Colombo G, Assuncao MS.** Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock*. **2016**; 46(5):480-5.
139. **Mackenzie I, Lever A.** Management of sepsis. *Bmj*. **2007**; 335(7626):929-32.
140. **Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al.** Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. **2019**; 27(1):51.
141. **Su D, Li J, Ren J, Gao Y, Li R, Jin X, et al.** The relationship between serum lactate dehydrogenase level and mortality in critically ill patients. *Biomarkers in medicine*. **2021**; 15(8):551-9.
142. **Deniz M, Ozgun P, Ozdemir E.** Relationships between RDW, NLR, CAR, and APACHE II scores in the context of predicting the prognosis and mortality in ICU patients. *European review for medical and pharmacological sciences*. **2022**; 26(12):4258-67.
143. **Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R.** Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. **2019**; 38(4):743-6.
144. **Li X, Zheng R, Zhang T, Zeng Z, Li H, Liu J.** Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis. *Annals of palliative medicine*. **2021**; 10(11):11653-63.

145. **Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA.** Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* **2019**; 96(5):1083-99.

