

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SEPSİS ve SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA AKUT  
GASTROİNTESTİNAL HASAR İLE GASTROİNTESTİNAL  
DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Altay TEKEŞ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**ANKARA**

**2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SEPSİS ve SEPTİK ŞOKTAKİ HASTALARDA AKUT  
GASTROİNTESTİNAL HASAR İLE GASTROİNTESTİNAL  
DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Altay TEKEŞ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**ANKARA**

**2020**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Mustafa Altay TEKEŞ	Sınav tarihi: 28 /10/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. N.Defne ALTINTAŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sepsis ve Septik Şoktaki Hastalarda Akut Gastrointestinal Hasar ile Gastrointestinal Disfonksiyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

**Prof.Dr.Sevgi ARAS**

Jüri Başkanı  
Geriatri Bilim Dalı

**Prof.Dr.N.Defne ALTINTAŞ**

Jüri Üyesi  
Tez Danışmanı  
İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı

**Doç.Dr. Melda TÜRKÖĞLU**

Jüri Üyesi  
Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım  
Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Tez öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı ve ayrıcalıklı hissettiğim; bilgi ve birikimiyle verdiği akademik desteğini, sabrı ve sonsuz ilgisiyle verdiği manevi desteğini ömrüm boyunca unutmayacağım değerli tez danışman hocam **Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş**'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması hazırlık süresi boyunca gösterdiği tüm anlayış ve yardımları için Geriatri Bilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Volkan Atmış**'a, ayrıca değerli yardımları ve katkıları için İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı Öğretim Görevlisi **Uzm. Dr. Leyla Talan**'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları araştırma görevlileri temsilcisi olarak çalıştığım süre boyunca dahiliye eğitimini daha da iyi bir noktaya taşıma konusunda özveriyle çalıştığına şahit olduğum başta Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Ahmet Demirkazık** olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine ve başta değerli yardımları nedeniyle **Dr. Özge Baş Aksu, Dr. Hulusi Can Karpuzcu, Dr. Acehan Kayra Aydoğan Taşcı** ve **Dr. Onur Taşcı** olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Yoğun günlerimin arasında anlayışını bir an bile kaybetmeden sevgisiyle yanımda olduğunu hissettiren değerli eşim **Dr. İrem Alkan Tekeş**'e, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen **aileme** teşekkür ederim.

**Dr. Mustafa Altay TEKEŞ**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sepsis ve Septik Şok .....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2. Tanı.....	5
2.1.2.1. SOFA Skoru.....	5
2.1.2.2. qSOFA .....	5
2.1.2.3. Septik Şok .....	6
2.1.2.4. Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu .....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Risk Faktörleri .....	7
2.1.5. Fiziopatoloji .....	8
2.1.6. Yönetim .....	9
2.1.6.1. Venöz Yolun Sağlanması .....	9
2.1.6.2. Başlangıç Resüsitasyon Tedavisi.....	10
2.1.6.3. Etiyolojiye Yönelik Araştırmaların Yapılması.....	10
2.1.6.4. Solunumun Desteklenmesi .....	11
2.1.6.5. Resüsitasyon Sonrası Yaklaşım .....	11
2.2. Gastrointestinal Sistem.....	12
2.2.1. Gastrointestinal Sistemin Sepsisle İlişkisi.....	12
2.2.2. Gastrointestinal Disfonksiyonun Tanımlanması.....	13
2.2.3. Akut Gastrointestinal Hasarla İlgili Biyobelirteçler.....	16
2.2.3.1. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein .....	16
2.2.3.2. Sitrülin.....	16
2.2.4. Gastrointestinal Disfonksiyon ve Prognoz Hakkında Bildiklerimiz .....	19

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>69</b>
<b>EK 1. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi .....</b>	<b>69</b>
<b>EK 2. Çalışmada Kullanılan Olgu Takip Formu .....</b>	<b>70</b>



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABH</b>	: Akut böbrek hasarı
<b>AIDS</b>	: Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (Acquired immune deficiency syndrome)
<b>AGH</b>	: Akut gastrointestinal hasar
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>APACHEII</b>	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuvar distres sendromu
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CVP</b>	: Santral venöz basınç
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>EB</b>	: Enteral beslenme
<b>ESICM</b>	: Avrupa Yoğun Bakım Cemiyeti (The European Society of Intensive Care Medicine)
<b>GD</b>	: Gastrointestinal disfonksiyon
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GRV</b>	: Gastrik rezidüel volüm
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>İAH</b>	: İntraabdominal hipertansiyon
<b>i-FABP</b>	: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (Intestinal fatty acid binding protein)
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KDIGO</b>	: Böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi (Kidney disease improving global outcomes)
<b>LODS</b>	: Lojistik organ disfonksiyon skoru
<b>MODS</b>	: Çoklu organ disfonksiyonu sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome)
<b>NGAL</b>	: Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
<b>MV</b>	: Mekanik ventilatör

<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	: Santral venöz oksijen satürasyonu
<b>SCCM</b>	: Kritik Bakım Tıbbı Derneği (Society of Critical Care Medicine)
<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>SOFA</b>	: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment)
<b>qSOFA</b>	: Hızlı Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme (Quick Sequential Organ Failure Assessment)
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>VA</b>	: Vücut ağırlığı
<b>YBÜ</b>	: Yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Çoklu Organ Yetersizliğinin Bir Komponenti Olan Akut Gastrointestinal Hasarın Patofizyolojik Mekanizmaları.....	13
<b>Şekil 2.2.</b> Normal Enterosit Fonksiyon ve Bütünlüğü ile Enterosit Hasar ve Disfonksiyonunu Şematik Karşılaştırması.....	18
<b>Şekil 3.1.</b> ESICM Akut Gastrointestinal Hasar Tanı ve Yönetim Kılavuzu.....	22
<b>Şekil 4.1.</b> Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin 7 Günlük Değişimi.....	31
<b>Şekil 4.2.</b> Hastaların Ortalama SOFA Skor Değerlerinin 7 Günlük Değişimi .....	32
<b>Şekil 4.3.</b> Hastaların AGH Derecelerinin 7 Günlük Yüzdesel Dağılımı .....	38
<b>Şekil 4.4.</b> Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin AGH Derecesine Göre 7 Günlük Değişimi.....	41

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> SOFA Skorlama Sistemi .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Reintam ve Ekibinin Tanımladığı İlk Gastrointestinal Yetersizlik Skorlaması, 2008.....	14
<b>Tablo 2.3.</b> ESICM Abdominal Çalışma Grubu Terminoloji ve Tanımlamaları.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların YBÜ'ye Yatışındaki Demografik ve Klinik Özellikleri.....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların YBÜ'ye Yatışındaki Laboratuvar Sonuçları .....	27
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların Bulgu ve İzlemleriyle İlgili Özellikler.....	28
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	29
<b>Tablo 4.5.</b> Yaşayan ve Vefat Eden Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre i-FABP ve Sitrülin Değerleri.....	36
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların Noradrenalin İnfüzyon Dozuna Göre i-FABP, Sitrülin ve GIS Değerlendirmesi.....	37
<b>Tablo 4.8.</b> Akut Gastrointestinal Hasar Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 4.9.</b> Hastaların Yedi Günlük Beslenme Hedefi Açısından Değerlendirilmesi.....	42
<b>Tablo 4.10.</b> 90. Gün Sağkalımı Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	43

## 1. GİRİŞ

Yoğun bakımlar, hastaların yaşamsal bulgularının yakından izlendiği, bir veya daha fazla organın geçici yetersizliği sonucu aksayan yaşamsal fonksiyonlarının desteklendiği, bunun için gerektiğinde çeşitli organ destek sistemlerinin kullanıldığı, yoğun bakım konusunda özel bilgi ve yeterliliğe sahip doktor ve hemşirelerin çalıştığı, özel ünitelerdir.

Sepsis, enfeksiyonun yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. Enfeksiyona karşı ortaya çıkan disregüle immün yanıt sonucunda, organ disfonksiyonu gelişmesi olarak tanımlanmaktadır[1]. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mortalitenin ve uzun dönem morbiditenin en önemli sebeplerindendir[2]. Sepsise bağlı organ disfonksiyonu tüm sistemlerde gözlenebilmektedir. Renal disfonksiyon üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Benzer şekilde solunum, kardiyovasküler, hepatik ve nörolojik disfonksiyon üzerine de çok fazla çalışma vardır[3, 4]. Sepsis seyri sırasında gelişen akut gastrointestinal hasar (AGH) ve disfonksiyon ise klinik önemi yakın zamanda fark edilen bir konudur[5].

Gastrointestinal sistemin sindirim, endokrin, immünolojik ve bariyer gibi farklı görevleri vardır[6]. Enterositler, sıkı bağlantılar (tight junctions) ve barsaklardaki mukus tabakası patojenlere karşı bariyer görevi görmektedir[7]. Septik hastalarda splanknik perfüzyonun bozulması ve sonrasında reperfüzyonun sağlanması bu bariyerin bütünlüğüne zarar vermektedir[8]. Oluşan gastrointestinal hasar, barsak bariyer geçirgenliğinde değişim sonucu kan dolaşımına bakteriyel translokasyon, barsak-ilişkili lenfoid dokuda anormal aktivasyon ve endojen bakteriyel mikroflorada farklılaşma gibi mekanizmalarla sepsise ve çoklu organ yetersizliği gelişimine zemin hazırlayabilmektedir[5]. Bu nedenle gastrointestinal sistemin sepsisteki sistemik inflamatuvar yanıtta oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir[9]. Kritik hastalarda barsakların hasara eğilimli olması nedeniyle bu hastalarda gastrointestinal disfonksiyon sık gözlenir ve çalışmalarda bu disfonksiyonun kötü sonuçlarla (artmış morbidite ve mortaliteyle) ilişkili olabileceği gösterilmiştir[10]. Hâlihazırda çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) için farklı skorlama sistemleri

kullanılmaktadır; ancak bu sistemlerin hiçbirinde gastrointestinal yola yönelik tanımlanmış bir değerlendirme bulunmamaktadır.

Gastrointestinal yetersizliği evrelemek amacıyla Reintam ve ekibi tarafından 2008 yılında bir skora sistemi sunulmuş, gastrointestinal yetersizliğin artmış mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[10]. Sonrasında 2012 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) tarafından akut gastrointestinal disfonksiyon için bir evreleme sistemi tanımlanmış ve sürecin yönetimi ile ilgili önerilerde bulunulmuştur[11]. Ancak bu tanı ve evreleme daha çok gastrointestinal belirti ve bulgulara dayandığından altta yatan mekanizmayı değerlendirmede yeterli olmamaktadır. Farklı yayınlarda intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (i-FABP), D-laktat, sitrülün, lipopolisakkarid gibi birtakım biyobelirteçlerin intestinal bariyer fonksiyonunu gösterme ve akut gastrointestinal hasarı tanımlamada yararlı olabileceği öne sürülmüştür[12]. Sitrülün protein yapısına katılmayan ve olgun fonksiyonel enterositlerin mitokondrisinde sentezlenen ve sistemik dolaşıma katılan bir aminoasittir. Serum sitrülün düzeylerinin intestinal hasar dışında sepsis, malnutrisyon ve katabolik süreçlerde de düştüğü gösterilmiştir[13]. i-FABP ise enterositler tarafından yoğun olarak üretilen ve intraselüler yağ asidi transportunda görev alan küçük, sitozolik bir proteindir[14]. Enterosit hasarıyla giden klinik durumlarda serum düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir[15, 16].

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru, kritik hastalarda organ hasarı üzerinden hesaplanan ve özellikle de sepsis seyri sırasında prognozu tahmin etmekte değeri gösterilmiş bir skora sistemidir[17]. Ancak SOFA skora sisteminde gastrointestinal hasarla ilgili bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Oysa sitrülün, i-FABP veya D-laktat gibi bir biyobelirteç ile desteklenmiş, gastrointestinal disfonksiyonu değerlendiren bir skora sisteminin hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesinde ve tedavi planlanmasında yeri olabileceği düşünülebilir[18].

Gastrointestinal disfonksiyon septik hastaların izleminde malnutrisyon, gastrik içeriğin aspirasyonu, diyareye bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Kritik hastalarda gastrointestinal disfonksiyonun öngörülebilmesi, bu komplikasyonların en aza indirilmesi için oldukça önemli

olacaktır. Bu çalışmada akut gastrointestinal hasar belirteçleri ile gastrointestinal disfonksiyon arasındaki ilişki, hastalığın seyri ve sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın verileriyle elde edilecek bulgularla gastrointestinal disfonksiyonu olan hastaların daha erken zamanda tanı alması, tedavilerinin zamanında ve doğru planlanması, hastane yatışlarının uzamasının engellenmesi ve oluşacak maliyetin azaltılmana yönelik öneriler geliştirilebileceği düşünülmüştür.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis ve Septik Şok

#### 2.1.1. Tanım

1991 yılında Bone ve arkadaşlarının öncülük ettiği konferansta sepsis konağın enfeksiyona karşı maladaptif inflamatuvar yanıtıyla oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır[19]. Bu tanıma göre, enfeksiyona SIRS kriterlerinden 2 veya daha fazlasının eşlik etmesi sepsis olarak adlandırılmıştır. Ancak bu tanım, kritik hastalarda yüksek yanlış pozitif ve negatifliğe sebep olmuş; sepsis için yeterince spesifik ve sensitif olmaması nedeniyle uzmanları sepsise daha spesifik tanı kriterleri aramaya yönlendirmiştir.

2001'de "International Sepsis Definitions Conference" grubunun yayınladığı sepsis kılavuzunda sepsiste SIRS kriterleri genişletilmiş, hemodinamik parametrelerden bahsedilmiş ve tanı kriterlerine gastrointestinal bulgulardan beslenme intoleransı ve parolitik ileus eklenmiştir[20]. Bu kılavuzda ayrıca tanıda SOFA skorunun kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak SIRS kriterlerinin sepsis tanısında geçerliliğini koruması özellikle kritik hastalarda ateşe eşlik eden taşikardi, takipne gibi farklı nedenlerle yanlış pozitifliğe neden olmuş, bu durum otoriteleri sepsis tanımını tamamen değiştirmeye itmiştir[21].

2016 yılında Singer ve arkadaşları tarafından ESICM ve Kritik Bakım Tıbbi Derneği (SCCM)'nin çalışmaları sonucu yayınlanan kılavuzda sepsis, enfeksiyona karşı disregüle konakçı yanıtı sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır[22]. Aynı çalışma grubu tarafından, septik şok ise sepsis gelişen hastada altta yatan metabolik ve hücrel anormallikler sonucu yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanmıştır.

## 2.1.2. Tanı

### 2.1.2.1. SOFA Skoru

Klinik uygulamada sepsise bağlı organ disfonksiyonunu tanımlamada SOFA skoru kullanılmaktadır. 2016'da yayınlanan kılavuza göre, enfeksiyon seyri sırasında SOFA skorunda 2 puan veya daha fazla artış organ disfonksiyonu olarak tanımlanır[22]. SOFA skoru içerisinde pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik, hepatik, renal ve nörolojik sistem değerlendirme parametreleri mevcuttur[23]. SOFA skoru 0 ile 24 arasında bir değer almakta, değer artması organ yetersizliklerinin progresyonunu ifade etmektedir. YBÜ'lerde yatan hastalarda belirli aralıklarla SOFA değerlendirmesi yapılmaktadır. Enfeksiyonu olan bir hastada SOFA skorunda yeni gelişimli 2 veya daha fazla artış %10'un üzerine hastane içi mortaliteyle ilişkilidir[22].

**Tablo 2.1.** SOFA Skorlama Sistemi

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Solunum: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Kardiyovasküler sistem	OAB >70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin ≤5 µg/kg/dk veya herhangi bir doz dobutamin infüzyonu	Dopamin >5 µg/kg/dk veya noradrenalin ≤0,1 µg/kg/dk veya adrenalin ≤0,1 µg/kg/dk	Dopamin >15 µg/kg/dk veya noradrenalin >0,1 µg/kg/dk veya adrenalin >0,1 µg/kg/dk
Hepatik: Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon: Trombosit ( x 10 <sup>9</sup> /L)	≥150	<150	<100	<50	<20
SSS: Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal: Kreatinin (mg/dL), İdrar çıkışı (mL/gün)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
				<500	<200

Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. The Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87."den uyarlanmıştır.

### 2.1.2.2. qSOFA

SOFA standart birtakım fizyolojik ve biyokimyasal testlerle kolaylıkla hesaplanabilen basit bir skorlamadır; ancak acil servis gibi çok hızlı plan yapılıp, karar alınması gereken kliniklerde veya klinik takiplerin yoğun bakım standartlarına göre daha kısıtlı olduğu yataklı servislerde qSOFA skoru kullanılması önerilmiştir[22].

qSOFA, SOFA'dan farklı olarak hastanın sonlanımıyla ilgili oldukça prediktif bir yatakbaşı testtir. Enfeksiyon şüphesi olan hastada bilinç durumu, sistolik kan basıncı ve solunum sayısı değerlendirilerek toplam 3 üzerinden puanlama yapılan bu testte 2 ve üzeri puan daha yüksek mortalite ve uzun süreli hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur[22].

### 2.1.2.3. Septik Şok

Septik şok, sepsise bağlı hücrel, dolaşımsal ve metabolik bozukluklar gelişmesidir. Tek başına sepsisten daha yüksek mortalite riskine sahiptir[1]. Klinik olarak septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (OAB) 65 mm Hg ve üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacının olması ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır[22]. Septik şokun gelişmesi durumunda hastane içi mortalite %40'ın üzerine çıkabilmektedir[21].

### 2.1.2.4. Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu

MODS akut sorunu olan hastada yoğun bakım yatışı gerektiren, birden fazla organı etkileyen, potansiyel olarak geri-dönüştürebilecek, ilerleyici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır[24]. MODS primer ve sekonder olarak sınıflandırılır.

**Primer MODS:** Primer hastalığın doğrudan hasarı sonucu erken dönemde organ disfonksiyonu gelişimidir. Rabdomiyolize bağlı renal hasar gelişimi bu sınıfa örnek olarak verilebilir.

**Sekonder MODS:** Primer hastalığın gelişiminden belli bir süre sonra gelişen, primer hastalığın doğrudan hasarından çok konak yanıtının bir sonucu olarak ortaya çıkan organ yetersizliği tablosudur. Örneğin pankreatit tablosundaki bir hastada ARDS gelişimi sekonder MODS'a örnek olarak verilebilir.

MODS'ta her bir organ yetersizliğini tanımlamakta kullanılan evrensel bir tanı kriteri yoktur. İlerleyici organ disfonksiyonunu gösteren testler ve SOFA, LODS gibi skorlama sistemleri MODS tanısında kullanılabilir[17, 25].

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Sepsis dünyada milyonlarca insanı etkileyen bir sağlık problemidir ve insidansı artış göstermektedir[26]. Gelir düzeyi yüksek 7 farklı ülkede yapılmış 27 farklı çalışmayı derleyen bir meta-analizde yılda 31,5 milyon sepsis vakasının olduğu belirtilmiştir[26]. Gelişmiş ülkelerde kronik hastalıkların, transplantasyon, kemoterapi, immüsupresif tedavi gibi tedavi seçeneklerinin daha etkin kullanılması ve yaşlanan popülasyonun artışı ile sepsis insidansının yıllar içinde artış göstermesi beklenmektedir[26]. Bu artışta sepsisin daha iyi tanınmasının da etkili olduğu gerçektir. YBÜ'lerde verilen bakımın gelişmesiyle mortalitede azalma olmasına rağmen değerler hala kabul edilebilecek değerlerin çok üstündedir[27]. Sepsis nedeniyle tedavi görüp taburcu olan hastaların taburculuk sonrası morbidite ve mortalite oranları normal sağlıklı popülasyondan yüksektir[28].

### 2.1.4. Risk Faktörleri

Sepsis için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır.

**İleri yaş (>65):** İleri yaş hasta grubunda sepsis insidansı daha yüksektir ve yaş sepsise bağlı mortalitede bağımsız bir prediktördür[29].

**İmmüsupresyon:** Konak savunma mekanizmalarını baskılayan komorbiditesi olanlar (maligniteler, renal yetersizlik, hepatik yetersizlik, AIDS, asplenizm vb.) ve immüsupresif medikasyon alanlar sepsis açısından risk altındadır[30].

**Malignite:** Sepsisi olan hastalarda en sık görülen komorbiditelerden biridir. 2004 yılında yayınlanmış bir çalışmaya göre tüm malignite türlerinde sepsis riski yaklaşık 10 kat artmaktadır[31].

**Obezite ve diyabet:** Hem obezite hem de tip 2 diyabet rekürren, nosokomiyal ve sekonder enfeksiyonlar ile sepsis riskinde artışla ilişkilidir[32]. Obez bireylerde toplum kaynaklı pnömoni, biliyer hastalıklar, kutanöz enfeksiyonlar artmıştır. YBÜ'lerde obez hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni, santral venöz kateter

enfeksiyonu gibi sepsise yol açabilecek enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülmektedir[32].

**Toplum kaynaklı pnömoni:** Toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda sepsis ve septik şok daha sık görülmektedir[33].

**Genetik faktörler:** Hem deneysel, hem klinik çalışmalarda genetik faktörlerin enfeksiyon riskinde artışa yol açabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda patojenlerin immün sistem tarafından tanınmasındaki yolaklarda bulunan defektlerin bazı mikroorganizmalara duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir[34].

**Patojenin virülansı:** Bakteriyel endotoksin ve ekzotoksinler, adhezyon molekülleri gibi virülans faktörleri sepsis gelişiminde rol oynayabilmektedir[35, 36].

**Bakteriyemi:** Bakteriyemik hastalarda enfeksiyona bağlı sistemik komplikasyonlar oluşabilmekte ve bu nedenle sepsis açısından bu hasta grubu risk altında olmaktadır[37].

**Hastaneye yatış öyküsü:** Hastaneye yatışın özellikle antibiyoterapi almış hastalarda insan mikrobiyomunu değiştirdiği düşünülmektedir. Hastaneye yatış öyküsü, takip eden 90 gün içinde sepsis riskinde 3 kat artış ile ilişkili bulunmuştur[38].

**Yoğun bakımda yatış:** YBÜ'lerde yatan hastaların %50'si nosokomial enfeksiyon geçirmektedir[39]. Bu nedenle bu hastalar sepsis için yüksek riskli hasta grubundadır.

### 2.1.5. Fizyopatoloji

Sepsis konağın enfeksiyona karşı disregüle immün yanıtı ile karakterize bir klinik durumdur. İmmün aktivasyonun bilinen yolaklarından biri, yüksek oranda korunmuş mikrobiyal patojene bağlı moleküler paternler tarafından doğal bağışıklık sisteminin hücreleri üzerindeki Toll-like reseptör gibi reseptörlerin aktivasyonu ile aktive olur[40]. Bu aktivasyon, nükleer faktör  $\kappa$ B ve nötrofilleri aktive ederek hem

pro-inflamatuvar, hem anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur[40]. Salınan TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 gibi sitokinler nötrofil-endotel hücre adezyonuna, endotel hasarına, kompleman ve koagülasyon kaskadının aktive olmasına neden olur[40].

Sepsiste genel kanı, enfeksiyona karşı yaygın, sistemik ve yoğun bir pro-inflamatuvar yanıtın başladığı; bunu anerji, lenfopeni ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilen bir immünparaliziye yol açabilecek anti-inflamatuvar yanıtın izlediği şeklindedir[40]. Sepsisin erken dönemlerinde hayatta kalan hastaların, virülansı daha düşük mikroorganizmalarla enfekte olabilmeleri ve bazı latent virüslerin reaktivasyonu bu kanıyı desteklemektedir. Ancak pro-inflamatuvar yanıt ve anti-inflamatuvar yanıtın eşzamanlı olduğuna ve her iki sürecin yoğunluğunun konak (genetik, komorbiditeler vb.) ve patojene (tür, yük, virülans vb.) bağlı değişkenlik gösterdiğine dair görüşler mevcuttur[3, 41, 42].

#### **2.1.6. Yönetim**

Erken dönemde sıvı resüsitasyonu ve odak kontrolü (antibiyoterapinin başlanması vb.), instabil hastalarda santral venöz yolun sağlanması, hipokseminin düzeltilmesi ve endikasyon varsa havayolu güvenliğinin sağlanması sepsis ve septik şoktaki hastaların yönetiminde öncelikli yaklaşımlardır[43].

##### **2.1.6.1. Venöz Yolun Sağlanması**

Septik şok şüphesi olan hastada venöz yolun hızlıca açılarak agresif intravenöz sıvı tedavisi ve ampirik antibiyoterapinin uygulanması ile ilk resüsitasyonun sağlanması gerekmektedir[43]. Hastaların büyük bir kısmında santral venöz yola ihtiyaç duyulmakla birlikte sıvı ve antibiyoterapi tedavisinin başlanması için santral yol beklenmeden periferik damar yolu ile tedavinin başlanması önerilmektedir[44].

### 2.1.6.2. Başlangıç Resüsitasyon Tedavisi

Dolaşım bozukluğu saptanan hastalarda serum laktat düzeyi ölçülmelidir. Ancak, laktat artışının doku hipoksisine bağlı olabileceği gibi, adrenerjik stimulasyona ya da karaciğer yetmezliği gibi farklı nedenlere de bağlı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Sepsise bağlı hipotansiyon ya da hipoperfüzyon varlığında doku perfüzyonunun yerine getirilebilmesi için agresif intravenöz sıvı uygulanması önerilmektedir. 30 mL/kg dengeli kristaloid sıvının (serum fizyolojik, Ringer laktat) ilk bir saat içinde başlanması doku perfüzyonunun sağlanmasını büyük oranda sağlamaktadır[43]. Hızlı ve yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansif seyreden hastalara OAB  $\geq 65$  mm Hg olacak şekilde vazopressör tedavi başlanmalı ve perfüzyonun korunması amaçlanmalıdır. Enfeksiyon odağı açısından şüpheli bölgelerden örnek ve kan kültürlerinin alınmasını takiben şüpheli bölge ve mikroorganizmalara uygun ampirik antibiyoterapinin ilk bir saat içinde uygulanması gerekmektedir[43]. Enfeksiyon odağının anatomik olarak değerlendirilerek odak kontrolünün sağlanması, odağa bağlı olarak gerekirse cerrahi müdahalenin hızlıca yapılması önerilmektedir[43].

### 2.1.6.3. Etiyolojiye Yönelik Araştırmaların Yapılması

Sepsis şüphesi olan hastanın anamnezi alındıktan ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra odak ve etyolojiye yönelik laboratuvar, mikrobiyolojik ve görüntüleme tetkiklerinin planlanması gerekmektedir. Tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon, D-dimer, CRP, prokalsitonin, serum laktat testlerinin gönderilmesi tanıyı destekleyebilmekte, sepsisin şiddetiyle ilgili bilgi verebilmekte ve tedavi yanıtının takibinin değerlendirilmesi için temel değerlerin elde bulunmasını sağlamaktadır[44]. Arteriyel kan gazı analizi metabolik asidoz, hiperkapni ve hipokseminin değerlendirilmesi açısından gerekmektedir.

Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden alınan aerobik ve anaerobik örnekler), tam idrar tetkiki ve enfeksiyon odağı olabilecek bölgelerden uygun mikrobiyolojik örneklerin (balgam, idrar, varsa kateter, yara veya cerrahi alan, vücut sıvıları vb) mikroskopi, seroloji, kültürler vb. değerlendirmeler için gönderilmesi

gerekmektedir. Kùltürlerin antibiyoterapi uygulanmadan gönderilmiş olması sonucun yanlış negatiflik ihtimalini düşürmekte ve duyarlılığını artırmaktadır[45].

Olası enfeksiyon odağına yönelik görüntülemelerin planlanması (akciğer grafisi, ultrasonografi, toraks veya abdomen tomografisi, ekokardiyografi vb.) önerilmektedir[43].

#### **2.1.6.4. Solunumun Desteklenmesi**

Sepsis ve septik şok tablosundaki hastalara oksijenizasyon desteğı sıklıkla gerekebilmektedir. Bu nedenle, pulse oksimetre ile yakın monitörizasyon yapılması önerilmektedir. Özellikle septik şokta solunum iş yükünün artması mevcut tabloyu kötüleştirebileceğinden veya bilinç durumunda değışiklik, ensefalopati gibi tablolarda havayolunun güvenliğinin sağlanması için entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilmektedir[46].

#### **2.1.6.5. Resüsitasyon Sonrası Yaklaşım**

Hastaya uygulanan başlangıç resüsitasyon tedavisinden sonra hastanın monitörizasyonunun gözden geçirilmesi önerilmektedir[43]. Septik şoktaki hastalarda santral venöz kateterizasyon ile güvenilir intravenöz yolun sağlanarak tedavilerin uygulanması ve ScvO<sub>2</sub>, CVP gibi parametrelerin takibi yapılmaktadır. Ayrıca kalp hızı, solunum sayısı, bilinç durumu takipleri; pulse oksimetre ve ScvO<sub>2</sub> ile oksijenizasyon, internal sonda ile idrar çıkışı, manometre ölçümünün güvenilir olmadığı durumlarda arteriyel kateterizasyon sağlanarak tansiyon takibi yapılarak tedaviye yanıtın izlenmesi gerekmektedir[43].

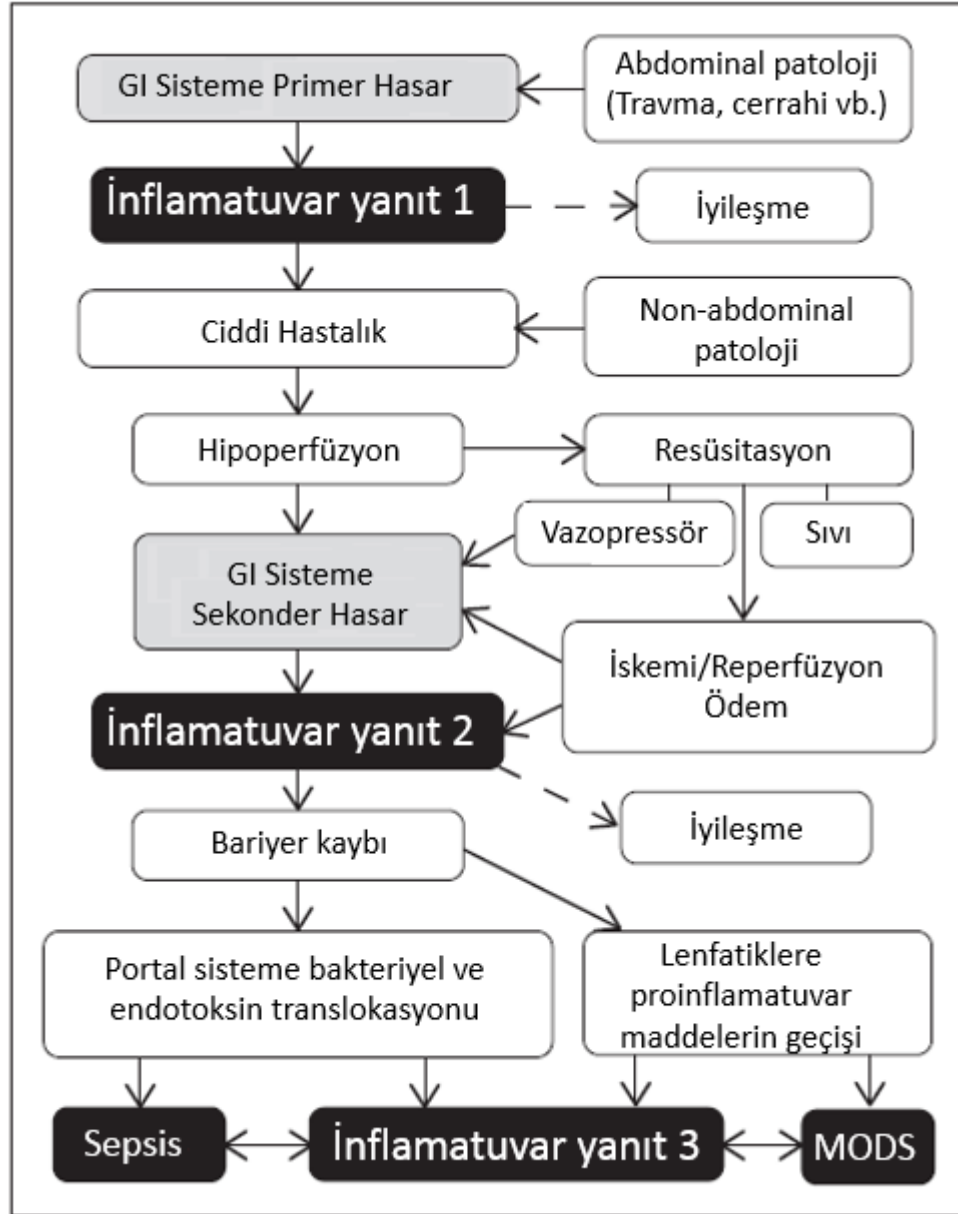
Hastaların başlangıç resüsitasyon tedavisi ve monitörizasyonunun düzenlenmesi sonrası erken dönemde stres ülseri ve DVT profilaksilerinin uygulanması, bası yarası önlemlerinin alınması, kalori ve protein hedeflerinin belirlenerek beslenmenin başlanması, klinik durumları değerlendirilerek tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve yakın klinik izlem kılavuzlarca önerilmektedir[43].

## 2.2. Gastrointestinal Sistem

### 2.2.1. Gastrointestinal Sistemin Sepsisle İlişkisi

Sepsise bağlı organ disfonksiyonu tüm sistemlerde gözlenebilmektedir. Renal disfonksiyon üzerinde en çok çalışma olan konulardan biridir. Benzer şekilde solunum, kardiyovasküler, hepatik ve nörolojik disfonksiyon üzerine de çok fazla çalışma vardır. Sepsis seyri sırasında gelişen akut gastrointestinal hasar ve disfonksiyon ise klinik önemi yakın zamanda fark edilen bir konudur.

Gastrointestinal sistemin sindirim, endokrin, immünolojik ve bariyer gibi farklı görevleri vardır. Enterositler, sıkı bağlantılar (tight junctions) ve barsaklardaki mukus tabakası patojenlere karşı bariyer görevi görmektedir[7]. Septik hastalarda splanknik perfüzyonun bozulması ve sonrasında reperfüzyonun sağlanması bu bariyerin bütünlüğüne zarar vermektedir[8]. Ayrıca sepsisteki inflamatuvar yanıt, barsak epitelinde hücre proliferasyonunu engelleyerek ve apoptozisi indükleyerek intestinal hasara katkıda bulunmaktadır[7]. Oluşan gastrointestinal hasar, barsak bariyer geçirgenliğinde değişme sonucu kan dolaşımına bakteriyel translokasyon, barsak-ilişkili lenfoid dokuda anormal aktivasyon ve endojen bakteriyel mikrofloranın değişmesi gibi mekanizmalarla sepsise ve çoklu organ yetersizliği gelişimine zemin hazırlayabilmektedir[5]. Bu nedenle barsakların sepsisteki sistemik inflamatuvar yanıtta “motor” görevi gördüğü kabul edilebilir[9] (Şekil 2.1).



“Reintam Blaser, A., S.M. Jakob, and J. Starkopf, Gastrointestinal failure in the ICU. Current Opinion in Critical Care, 2016”den izin alınarak uyarlanmıştır.

**Şekil 2.1.** Çoklu organ yetersizliğinin bir komponenti olan akut gastrointestinal hasarın patofizyolojik mekanizmaları.

### 2.2.2. Gastrointestinal Disfonksiyonun Tanımlanması

Gastrointestinal sistemin büyüklüğü ve fonksiyonlarının çeşitliliği gastrointestinal disfonksiyonu tanımlamada zorluk oluşturmaktadır.

Gastrointestinal sistemin kritik hastalardaki önemi 1997’de yapılan “Round Table Conference” adlı toplantıda Rombeau ve arkadaşları tarafından vurgulanmış, bu sistemin fonksiyonunun kritik hastalarda klinik sonuçları etkileyebileceği belirtilmiştir[6]. Bu nedenle gastrointestinal disfonksiyonu ve bu disfonksiyonun derecesini tanımlama ihtiyacı duyulacağı öngörülmüştür.

Gastrointestinal disfonksiyonu tanımlamak ve evrelemek amacıyla 2008 yılında Reintam ve ekibi tarafından bir skorlama sistemi sunulmuştur[10]. Bu skorlama sisteminde gastrointestinal yetersizlik ifadesi kullanılmış, bu yetersizliğin evrelendirilmesi için bulantı, kusma, diyare, abdominal distansiyon, yüksek gastrik aspirat hacmi gibi bulgulara ek olarak intraabdominal basınç ölçümleri değerlendirilmiştir[10] (Tablo 2.2). Ancak gerek bu tür ölçümlerin kişiden kişiye değişkenlik göstermesi, gerekse bulguların değerlendirilmesinin subjektifliği nedeniyle bu evrelendirme yetersiz kalmıştır.

**Tablo 2.2.** Reintam ve Ekibinin Tanımladığı İlk Gastrointestinal Yetersizlik Skorlaması, 2008

Gastrointestinal Yetersizlik Skoru	
Puan	Klinik semptomatoloji
0	Normal gastrointestinal fonksiyon
1	Hesaplanan ihtiyacın %50’sinden az enteral beslenme veya abdominal cerrahiden 3 gün sonra enteral beslenememe
2	Beslenme intoleransı (yüksek GRV, kusma, barsak distansiyonu veya ciddi diyare nedeniyle enteral beslenememe)
3	Beslenme intoleransı ve İAH
4	Abdominal kompartman sendromu

“Reintam, A. et al., Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. Critical Care, 2008. 12(4): p. R90.”dan uyarlanmıştır.

Avrupa Yoğun Bakım Cemiyeti (ESICM) tarafından 2012 yılında akut gastrointestinal disfonksiyon için 4 kademeli bir evreleme tanımlanmış ve bu sürecin yönetimi ile ilgili öneriler sunulmuştur[11].

**Tablo 2.3.** ESICM Abdominal Çalışma Grubu Terminoloji ve Tanımlamaları

Durum	Tanım
Gastrointestinal fonksiyon	Sindirim gerçekleştirilmesi, besin yapıtaşlarının ve suyun emilimi, intraluminal mikrobiyota ürünlerinin modülasyonu için bariyer görevi, endokrin ve immün fonksiyonlar ( <i>Enteral beslenme protokole uygun başlanmış ve hastada gastrointestinal semptom yok</i> )
Akut gastrointestinal hasar	Kritik hastalarda akut hastalığa bağlı GİS malfonksiyonu
I. derece (Gİ disfonksiyon gelişme riski)	Hasardan sonra gastrointestinal semptomların görülmesi ve GİS fonksiyonlarında kısmi etkilenim; genellikle geçici ve kendini sınırlayıcı ( <i>Perioperatif bulantı ve kusma, derin sedasyona bağlı veya post-op barsak seslerinin yokluğu, şokun erken döneminde barsak hareketlerinin bozulması, sıvı ve elektrolit desteği gerektirmeyen diyare, abdominal distansiyon</i> )
II. derece (Gİ disfonksiyon)	GİS fonksiyonlarında tam etkilenim, terapötik müdahale gerektirir ( <i>Yüksek gastrik içerikli gastroparezi, alt GİS yol paralizisi, ciddi diyare, gastrik içerik veya dışkıda kan, 1. derece İAH.</i> )
III. derece (Gastrointestinal yetersizlik)	Medikal müdahaleye rağmen GİS fonksiyonunun kaybı, Hastanın genel durumunda kötüleşme ( <i>Beslenmeye rağmen kusma, yüksek gastrik rezidü, persistan GİS paralizisi, mekanik ileus, komplike peritonit veya pankreatit gibi abdominal sepsis etmenleri, 2. derece İAH, mekanik ileus</i> )
IV. derece (Uzak organ fonksiyonunu ciddi etkileyen gastrointestinal yetersizlik)	AGH'nin hayatı tehdit etmesi, şok ve MODS'u kötüleştirilmesi ( <i>Nekroz içeren barsak iskemisi, hemorajik şoka neden olacak şiddette gastrointestinal kanama, Ogilvie sendromu, acil dekompresyon gereken abdominal kompartman sendromu</i> )
Beslenme intoleransı sendromu	Hastada ilk 72 saat içinde 20 kcal/kg VA/gün enteral beslenme hedefine ulaşılamaması
İntraabdominal hipertansiyon	İntraabdominal basınç ölçümünün 12 mm Hg veya üstünde saptanması

Gİ: Gastrointestinal, İAH: İntraabdominal hipertansiyon, AGH: Akut gastrointestinal hasar, VA: Vücut ağırlığı

"Blaser, A.R., et al., Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Medicine, 2012. 38(3): p. 384-394."den izin alınarak uyarlanmıştır.

Ancak bu tanı ve evreleme daha çok gastrointestinal belirti ve bulgulara dayandığından bunun altında yatan mekanizmayı saptamada yeterli olmadığı belirtilmiştir. Farklı yayınlarda intestinal yağ asidi bağlayıcı protein (i-FABP), D-laktat, sitrülün, lipopolisakkarid gibi birtakım biyobelirteçlerin intestinal bariyer

fonksiyonunu gösterme ve akut gastrointestinal hasarı tanımlamada yararlı olabileceği öne sürülmüştür[11].

### **2.2.3. Akut Gastrointestinal Hasarla İlgili Biyobelirteçler**

#### **2.2.3.1. İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein**

i-FABP, enterositler tarafından yoğun olarak üretilen ve enterosit hasarı sonucu açığa çıkarak sistemik dolaşıma geçen 14kDa büyüklüğünde küçük, sitozolik bir proteindir. Lipid absorpsiyonu sırasında intraselüler yağ asidi transportunda görev alır[14]. Olgun enterositlerin villuslarında yoğun olarak bulunur, bu nedenle intestinal hasarda hızlıca dolaşıma geçer[47, 48]. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında serum i-FABP düzeylerinin yüksek olduğu ve hastalığın şiddeti hakkında fikir verebileceği bilinmektedir[15]. Nekrotizan enterokolit, mekanik ince barsak obstrüksiyonu, mezenter iskemisi gibi klinik durumlarda i-FABP düzeylerinin arttığı ve tanıda kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur[16, 49, 50]. Farklı çalışmalarda i-FABP düzeylerinin intestinal hasarın erken belirteci olabileceği gösterilmiştir[51, 52]. Ayrıca i-FABP düzeylerinin şok tanısıyla yoğun bakımda izlenen hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir[53].

Quirine ve arkadaşlarının 2017 yılında septik şoktaki 129 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların i-FABP düzeylerinin şokun ilk gününden itibaren arttığı ve 7 günden uzun süre yüksek kaldığı gösterilmiştir[54]. Aynı çalışmada noradrenalin infüzyon dozu ile i-FABP arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve bu nedenle septik şokta sistemik inflamasyona ve splanknik hipoperfüzyona ek olarak noradrenalin infüzyonunun da mezenterik kan akımını bozarak enterosit hasarına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir[54-56].

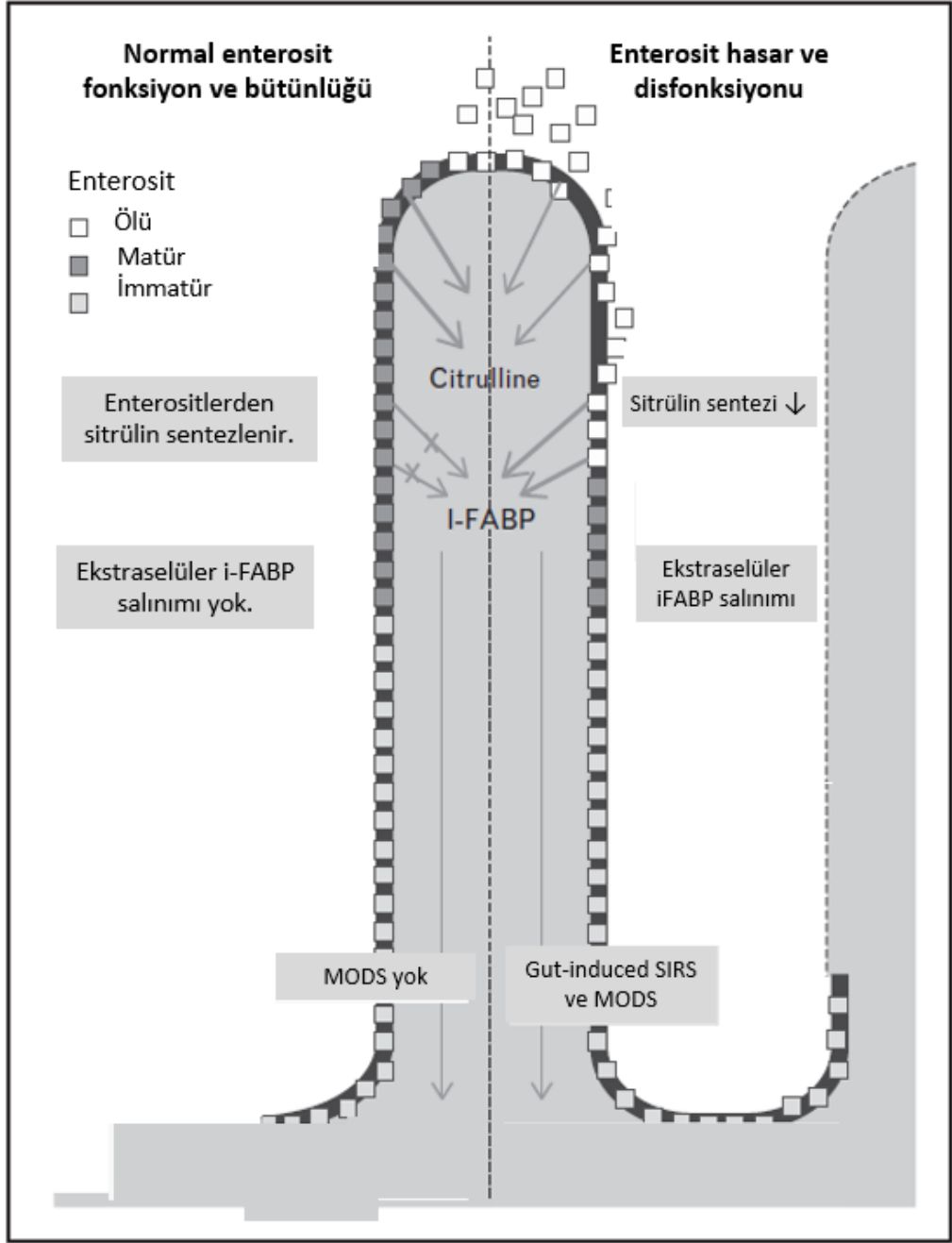
#### **2.2.3.2. Sitrülin**

Sitrülin protein yapısına katılmayan ve temel olarak olgun enterositlerin mitokondrisinde glutaminden üretilen bir aminoasittir[57]. Enterositlerden salınır,

portal sistemden değişmeden sistemik dolaşıma geçer. Böbreklerde arjinin üretiminin temel öncülüdür[57]. Plazma sitrülün düzeyleri 15-60 nmol/mL aralığında olup enterositlerden sitrülün üretimi ile böbreklerde arjinine dönüşüm arasında dengededir[58]. Renal fonksiyonu korunmuş hastada plazma sitrülün düzeylerindeki düşme, fonksiyonel enterosit kitlesinin kaybı ile ilişkili bulunmuştur[58].

Noordally ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada en az bir gastrointestinal semptomu olan kritik hastaların plazma sitrülün düzeylerinin hiçbir gastrointestinal semptomu olmayanlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir[59].

2017 yılında yayınlanan, gastrointestinal disfonksiyon gelişen 39 kritik hastanın dahil edildiği IN-PANCIA çalışmasında da benzer şekilde gastrointestinal disfonksiyon ve hasarın sitrülün düzeyindeki azalmayla ilişkili olduğu, ayrıca sitrülün düzeylerinin gastrointestinal hasarın şiddetiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir[60]. Ancak septik hastalarda sitrülün düzeylerinin intestinal hasar olmadan da düşebileceği bildirilmektedir[61]. Bir çalışmada gastrointestinal hasarın değerlendirilmesinde sitrülünün i-FABP gibi farklı bir biyobelirteç ile birlikte değerlendirilebileceği belirtilmiştir[53].



“Piton, G. and G. Capellier, Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. Current Opinion in Critical Care, 2016. 22(2): p. 152-160”dan izin alınarak uyarlanmıştır.

**Şekil 2.2.** Normal enterosit fonksiyon ve bütünlüğü ile enterosit hasar ve disfonksiyonunu şematik karşılaştırması.

#### **2.2.4. Gastrointestinal Disfonksiyon ve Prognoz Hakkında Bildiklerimiz**

Kritik hastada gastrointestinal semptomların kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Chang ve arkadaşlarının 208 hastayla yaptıkları çalışmada enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir[62]. Ayrıca literatürde gastrointestinal disfonksiyonun artmış ventilatör-ilişkili pnömoni riski ve daha uzun yoğun bakım yatışıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır[63, 64].

MODS evrelemesinde gastrointestinal semptomların değerlendirildiği ilk çalışma 1985 yılında Goris ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[65]. Ancak 15 yıl sonra bu skorlama sistemi revize edilmiş ve gastrointestinal değerlendirme güvenilirlik sorunları nedeniyle skorlamadan çıkarılmıştır[66]. Reintam ve arkadaşlarının yayınladığı, üç farklı yoğun bakımdan 2588 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada gastrointestinal yetersizliğin ölüm için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir[67]. Bu yayından sonra yapılan farklı prospektif çalışmalarda da gastrointestinal disfonksiyonun yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir[10, 18, 53, 58, 68, 69].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmış olup çalışmaya Kasım 2018 – Ocak 2020 tarih aralığında yoğun bakım ünitesine yatan hastalar alınmıştır. 12.11.2018 tarihli 18-1184-18 karar numaralı etik kurul onayını takiben 15 ay süreyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne sepsis veya septik şok tanılarıyla yatan, APACHEII skoru 15 ve üzerinde olan, en az 72 saat yatışı öngörülen, kendisinin veya yakınlarının aydınlatılmış onamı bulunan 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, majör gastrointestinal cerrahi geçiren hastalar, evre IV ve V kronik böbrek hastalığı olanlar, aktif malignitesi olup kemoterapi alanlar ve terminal dönem hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.2. Kontrol Grubunun Seçilmesi

Kontrol grubu olarak Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları ve Geriatri Poliklinikleri'ne tamamen kontrol amaçlı başvuran, başvuru anında aktif yakınması olmayan, çalışmaya katılma konusunda bilgilendirilmiş ve onamı alınmış bireyler çalışmaya alınmıştır. Çalışmadaki hasta sayısı ile aynı sayıda, bilinen hiçbir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer bireylerin çalışmaya alınması planlanmıştır; koronavirüs pandemisi nedeniyle tekli medikal tedavi ile regüle hipertansiyon veya diyabet tanıları olan bireyler de kontrol grubuna dahil edilmek zorunda kalmıştır.

#### 3.3. Hastaların Klinik İzlemi

Hastaların demografik verileri yatışlarında toplanmış ve not edilmiştir. Ayrıca APACHEII skoru, hastanın geliş yeri, yatış nedeni, beslenme sağlanabiliyorsa beslenme yolu, Modifiye Charlson Komorbidite Skoru not edilmiştir. Hastaların yatışında KDIGO kılavuzuna[70] göre akut böbrek hasarı gelişip gelişmediği, yatışı

boyunca lavman ve prokinetik ihtiyacı olup olmadığı, opioid uygulanıp uygulanmadığı kaydedilmiştir.

Hastaların gastrointestinal sistem değerlendirmesi 7 gün boyunca günlük olarak yapılmış ve ESICM'in Akut Gastrointestinal Hasar (AGH) Tanı ve Yönetim Kılavuzu'nda tanımlanan semptomlara göre gastrointestinal hasar derecesi 0 ile 4 arasında değerlendirilmiştir (Tablo 2.3) [11]. AGH derecesi ardışık iki gün en az 1 olan hastalar "AGH pozitif" olarak tanımlanmıştır. Konuyla ilgili gastrointestinal semptom ve bulgular şu şekilde tanımlanmıştır:

**Kusma (emezis):** Gastrik içeriğin çıplak gözle görülür regürjitasyonu olması (mikardan bağımsız)[11],

**Diyare:** Bir günde 3 veya daha fazla sulu/yumuşak dışkılama veya 200-250 g/gün'den fazla dışkılama olması[11],

**Artmış gastrik rezidüel volüm (GRV):** Enteral beslenmeyi takiben mideden aspire edilen miktarın 200 mL'den büyük olması[11],

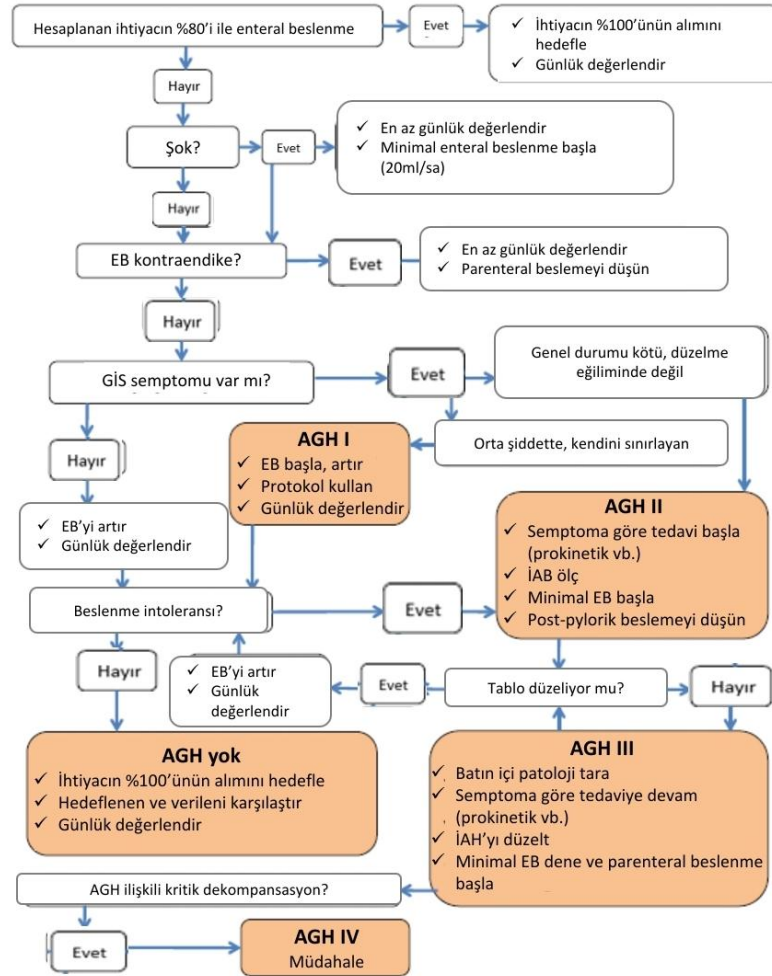
**Gastrointestinal kanama:** Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde; gaitada, nazogastrik aspirasyonda veya dışkıda makroskobik kan ile doğrulanmış kanama olması[11],

**Paralitik ileus:** Barsak peristaltizminde bozulma nedeniyle mekanik bir tıkanıklık olmaksızın 3 gün veya daha fazla süre gaita çıkışının olmaması[11],

**Beslenme intoleransı:** Enteral beslenme başlangıcından sonraki 72 saatte 20 kcal/kg/gün kalori içeren enteral beslenmenin sağlanamaması veya enteral beslenmenin herhangi bir klinik nedenle kesilmek zorunda kalması[11].

YBÜ'de hastalar yatışın ilk 1 saati içinde enteral beslenmenin başlanması açısından değerlendirilmekte ve kontraendikasyon bulunmaması durumunda hemodinamik ve metabolik stabilizasyonu sağlanan hastaların beslenmesine ilk 24 saat

içerisinde başlanmaktadır. Hastalarda 25 kcal/kg/gün kalori ve 1,2-1,5 g/kg/gün protein alımı hedeflenecek şekilde enteral beslenme planlanmakta, hastanın altta yatan patolojisine göre yatış sürecinde bu hedef revize edilebilmektedir. Akut gastrointestinal hasar ve beslenme intoleransı açısından hastaların izlem ve yönetimi, ESICM tarafından 2012’de yayınlanan “Akut Gastrointestinal Hasar Tanı ve Yönetim Kılavuzu” ışığında yapılmaktadır. Kılavuz şema olarak Şekil 3.1’de sunulmuştur.



GİS: Gastrointestinal sistem, EB: Enteral beslenme, İAH: İntraabdominal hipertansiyon, AGH: Akut gastrointestinal hasar, VA: Vücut ağırlığı. "Blaser, A.R., et al., Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Medicine, 2012. 38(3): p. 384-394."den izin alınarak uyarlanmıştır.

**Şekil 3.1.** ESICM Akut Gastrointestinal Hasar Tanı ve Yönetim Kılavuzu

Kliniğimizde intraabdominal basınç ölçümü 3. derece AGH gelişen veya İAH lehine bulgusu olan hastalarda yapılmaktadır. Bu ölçüm intravezikal bir sonda yardımıyla mesane içi basınç ölçüm yöntemiyle yapılmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddetini gösteren ve yüksekliği kötü sonuçlarla ilişkili olan APACHEII skoru, hastaların yatışının 24. saati sonunda hesaplanmış ve not edilmiştir. 7 gün boyunca günlük olarak hastaların SOFA skoru hesaplanarak kaydedilmiştir. Gün içindeki en yüksek ve en düşük OAB ölçümü, sıvı dengesi, ateşi olup olmadığı, mekanik ventilatör uygulanıp uygulanmadığı, eğer uygulandıysa günlük havayolu tepe basınçları not edilmiştir.

$PaO_2/FiO_2$  oranı arteriyel parsiyel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna bölünmesiyle hesaplanan ve hipokseminin şiddetini gösteren hızlı ve kolay bir parametredir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların  $PaO_2/FiO_2$  değerleri günlük olarak kaydedilmiştir. Hastaların kan gazı örneklerinden çalışılan pH, laktat,  $pCO_2$  ve  $pO_2$  değerleri not edilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda i-FABP düzeylerinin gastrointestinal hasar oluştuktan sonra 24 ila 48. saatler arasında yükselip sonrasında yüksek kaldığı[54], sitrülün düzeylerinin kritik hastalarda enterosit disfonksiyonu ile hızlıca düştüğü ve beslenmeye başlanma sonrası 3. günden itibaren tekrar yükselişe geçtiği gösterilmiştir[56, 57]. Bu nedenle hastaların periferik kan örnekleri yatışının 48 ila 72. saatleri arasında alınmış, oda sıcaklığında 20-30 dakika pıhtılaştıktan sonra 3000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum numuneleri çalışma gününe kadar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80 °C'de saklanmıştır. Ankara Tıplılar Vakfı'ndan alınan destek sonrası sitrülün ve i-FABP kitleri (Subredbio, Çin) temin edilerek örnekler ChemWell Analyser cihazında ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve maksimum-minimum değerleri ( $\text{median}/\text{max-min}$ ) kullanılarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher Testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki sürekli değişken arası olası ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan 51 hasta ve İç Hastalıkları ve Geriatri Poliklinikleri'ne başvuran 51 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması 70,1 ( $\pm$  14,8); sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 61,6 ( $\pm$  14,4) olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunun %62,7'sinin (n=32) cinsiyetinin kadın olduğu görülmüştür.

Hastaların tıbbi özellikleri incelendiğinde hastaların %98'inin hastaneye yatış nedeni dahili problemler olup sadece bir hasta düşme sonrası femur kırığı nedeniyle hastaneye kabul edilmiştir (Tablo 4.1). Bu hasta da preoperatif dönemde pnömونيye bağlı sepsik şok nedeniyle yoğun bakıma devredilmiştir. Bu hasta dışında cerrahi nedenle yatışı olan hastamız yoktur denilebilir. Hastaların %58,8'i (n=30) acil servisten YBÜ'ye kabul edilmiştir. Hastaların yoğun bakıma primer yatış nedenlerine bakıldığında hastaların %76,5'inin (n=39) solunum destek ihtiyacı nedeniyle kliniğimize yatırıldığı görülmüştür. YBÜ'lerde hastalığın şiddetiyle ilişkili olabilecek mekanik ventilatör destek ihtiyacına bakıldığında hastaların %70,6'sının (n=36) yatışından sonraki ilk 7 gün içerisinde mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur.

Hastaların sepsis açısından enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde %49'unda (n=25) solunum sistemi, %39,2'sinde (n=20) genitoüriner sistem odak olarak tespit edilmiştir. Enfeksiyon etkeni kültür ile izole edilebilen hastalar arasında en sık etken; enfeksiyon odağı solunum sistemi olan grupta Acinetobacter türleri, genitoüriner sistem olan hastalarda ise E.coli olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların YBÜ'ye Yatışındaki Demografik ve Klinik Özellikleri

	n=51
<b>Yaş, ortalama ± standart sapma</b>	70,1 ± 14,8
<b>Kadın cinsiyet, n (%)*</b>	32 (62,7)
<b>Hastaneye yatış şekli, n (%)*</b>	
Dahili nedenler	50 (98,0)
Travma	1 (2,0)
<b>Hastanın geldiği klinik, n (%)*</b>	
Acil servis	30 (58,8)
Hastane servisi	17 (33,3)
Diğer (dış merkez, diğer YBÜ vb.)	4 (7,8)
<b>Yatış nedeni, n (%)*</b>	
Yakın hemodinamik takip ve monitörizasyon	7 (13,7)
Solunumsal	39 (76,5)
Nörolojik	1 (2,0)
Renal	3 (5,9)
GİS	1 (2,0)
<b>APACHEII Skoru, Ortalama ± Standart sapma</b>	24,8 ± 7,8
<b>SOFA Skoru, Ortalama ± Standart sapma</b>	8,2 ± 3,8
<b>Modifiye CHARLSON Skoru, Ortalama ± Standart sapma</b>	6,4 ± 2,9
<b>Diabetes Mellitus, n (%)*</b>	15 (29,4)
<b>Hipertansiyon, n (%)*</b>	28 (54,9)
<b>Aterosklerotik kalp hastalığı, n (%)*</b>	19 (37,3)
<b>Serebrovasküler hastalık, n (%)*</b>	2 (3,9)
<b>Mekanik ventilatör uygulanan, n (%)*</b>	36 (70,6)
<b>Sepsis Odağı, n (%)*</b>	
Genitoüriner	20 (39,2)
Solunum	25 (49,0)
Diğer (Abdomen, Yumuşak Doku)	6 (11,8)
<b>Sepsis Etkeni, (Genitoüriner) n (%)*</b>	
E. coli	8 (40,0)
Candida	6 (30,0)
Klebsiella	3 (15,0)
<b>Sepsis Etkeni, (Solunum) n (%)*</b>	
Acinetobacter	4 (16,0)
İnfluenza	3 (12,0)
Klebsiella	3 (12,0)
Pseudomonas	2 (8,0)
Diğer	5 (20,0)
İzole Edilemedi	8 (32,0)
<b>*Sütun Yüzdesi</b>	

**Tablo 4.2.** Hastaların YBÜ'ye Yatışındaki Laboratuvar Sonuçları

n=51	Ortalama ± Standart Sapma	Min - Maks
<b>Hemoglobin</b> (g/dL)	10,6 ± 2,1	7,1 - 15,9
<b>PLT</b> ( $\times 10^9/L$ )	183,3 ± 152,7	13,0 - 1013,0
<b>BUN</b> (mg/dL)	54,7 ± 30,8	15,0 - 129,0
<b>Kreatinin</b> (mg/dL)	2,3 ± 1,5	0,3 - 6,2
<b>Kalsiyum</b> (mg/dL)	8,9 ± 0,6	6,7 - 9,8
<b>Albümin</b> (g/dL)	2,6 ± 0,5	1,6 - 3,9
<b>ALT</b> (U/L)	103,2 ± 309,6	3,0 - 1646,0
<b>CRP</b> (mg/L)	199,5 ± 150,4	7,0 - 609,0
<b>Prokalsitonin</b> (ng/mL)	25,6 ± 38,2	0,1 - 100,0
<b>pH</b>	7,3 ± 0,1	7,1 - 7,6
<b>pCO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	35,7 ± 13,3	18,0 - 80,0
<b>pO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	72,6 ± 35,9	20,0 - 228,0
<b>spO<sub>2</sub></b> (%)	88,3 ± 14,9	16,0 - 100,0
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (mm Hg)	170,3 ± 68,1	42,0 - 310,0
<b>HCO<sub>3</sub></b> (mmol/L)	21,1 ± 6,1	12,5 - 40,5
<b>Laktat</b> (mmol/L)	1,7 ± 1,4	0,3 - 8,5
<b>D-dimer</b> (ng/mL)	4156 ± 3108	266 - 11398

Hastaların klinik izlemleriyle ilgili bulgu ve özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hastaların klinik bulguları detaylı incelendiğinde yatışın 1.günü OAB'lerin en yüksek değer ortalaması 90 ( $\pm$  11,8) mm Hg olarak saptanmıştır. Hastaların ilk 7 gün sıvı dengeleri incelendiğinde %15,7'si (n=8) negatif sıvı dengesinde, %29,4'ü (n=15) 0-3500 mL arası pozitif sıvı dengesinde, %54,9'u (n=28) 3500 mL ve üzerinde pozitif sıvı dengesinde görülmüştür.

Şok nedeniyle vazopressör başlanan hastalarda sistolik kan basıncı hedefi 90 mm Hg ve ortalama arter basıncı değeri 65 mm Hg üzerinde hedeflenerek vazopressör doz titrasyonu yapılmıştır. Bu hedefler doğrultusunda hastaların en düşük ve en yüksek OAB değerleri yedi günlük süreçte stabil seyretmiştir. Günler arasında tüm hastaların ortalaması sadece 1 mm Hg, min-max değerleri ise 10 mm Hg değişkenlik göstermektedir. Hastaların albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum değerleri incelendiğinde yedi günlük süreçte 12 hasta hipokalsemik saptanmıştır, hiperkalsemik hastamız yoktur.

Hastaların beslenme yolu incelendiğinde %64,7'sinin (n=33) beslenmesi nazogastrik veya orogastrik tüp aracılığıyla sağlanmıştır. Bir hastada ciddi nazofaringeal kanama ve trombositopeni nedeniyle hastaya beslenme yolu sağlanamamış ve hasta çalışmaya dahil olduğu dönemde beslenememiştir. Hastaların %64,7'sinin (n=33) takiplerindeki ilk 7 günde en az bir kez lavman ihtiyacı olmuş, sadece %17,6'sına (n=9) prokinetik medikal tedavi başlanmıştır. Takiplerinde 4 hastada GİS kanaması gözlemlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların Bulgu ve İzlemiyle İlgili Özellikler

	n=51
<b>Vücut Sıcaklığı, ilk 48 saat, n (%)*</b>	
<36 °C	16 (31,4)
36,0-37,9 °C	24 (47,1)
≥38,0 °C	11 (21,6)
<b>Ortalama Arter Basıncı, 1. Gün, En Yüksek, (mm Hg)</b>	
<i>Ortalama ± Standart sapma</i>	90,0 ± 11,8
<b>Ortalama Arter Basıncı, 1. Gün, En Düşük, (mm Hg)</b>	
<i>Ortalama ± Standart sapma</i>	64,3 ± 11,5
<b>Sıvı Dengesi, ilk 48 saat, n (%)*</b>	
Negatif	8 (15,7)
Pozitif	43 (84,3)
<b>Sıvı Dengesi, 7 gün, n (%)*</b>	
Negatif	8 (15,7)
0-3500 mL	15 (29,4)
3500 mL üzeri	28 (54,9)
<b>Noradrenalin, 1. Gün, En Yüksek Doz, (mcg/kg/dk)</b>	
<i>Ortanca (min-maks)</i>	0,05 (0 - 1,2)
<b>MV tepe basıncı, 1. Gün, (cm H<sub>2</sub>O)</b>	
<i>Ortalama ± Standart Sapma</i>	22,9 ± 4,8
<b>Kalsiyum, 1. Gün, n (%)*</b>	
Hipokalsemi	12 (23,5)
Normokalsemi	39 (76,5)
<b>Kalsiyum, 2. Gün, n (%)*</b>	
Hipokalsemi	9 (17,6)
Normokalsemi	42 (82,4)
<b>Beslenme yolu, n (%)*</b>	
Oral	14 (27,5)
Nazogastrik/Orogastrik	33 (64,7)
PEG	3 (5,9)
Yok	1 (2,0)
<b>Beslenme hedefine ulaşanlar, 7 günlük, n (%)*</b>	33 (64,7)
<b>Lavman ihtiyacı, n (%)*</b>	18 (35,3)
<b>Prokinetik ihtiyacı, n (%)*</b>	9 (17,6)
<b>Opioid kullanımı, n (%)*</b>	17 (33,3)
<b>GİS kanama, n (%)*</b>	4 (7,8)

\*Sütun Yüzdesi

Hasta ve kontrol grubunda i-FABP ve sitrülün değerlerinin dağılımı homojenite göstermemektedir. Bu nedenle hem hasta grubunda (%5,8; n=3), hem de kontrol grubunda (%11,8; n=6) uç değerler analiz dışı bırakılarak hasta ve kontrol grubunun i-FABP ve sitrülün değerleri karşılaştırılmıştır. Bu analiz sonucunda hasta grubunun i-FABP ortalaması 9,1 ( $\pm$  6,8) ng/mL; kontrol grubunun ise 9,3 ( $\pm$  6,8) ng/mL olduğu görülmüş olup her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunun sitrülün ortalaması 11,6 ( $\pm$  9,8) nmol/mL; kontrol grubunun sitrülün ortalaması 13,0 ( $\pm$  8,9) nmol/mL olarak saptanmış olup hasta grubunda sitrülün istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,004).

Hasta grubunda, diyabet tanısı olan ve olmayan hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri karşılaştırıldığında diyabeti olan grupta sitrülün düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Mann Whitney U testi, p=0,017). Kontrol grubunda diyabet tanısı olan ve olmayan grupta sitrülün düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

i-FABP ve sitrülün arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu görülmüştür (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,567, p<0,001).

**Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Hasta Grubu (n=51)	Kontrol Grubu (n=51)	p
<b>Yaş, Ortalama <math>\pm</math> Standart Sapma</b>	70,1 $\pm$ 14,8	61,6 $\pm$ 14,4	<b>0,007<sup>1</sup></b>
<b>Kadın cinsiyet, n (%)<sup>*</sup></b>	32 (62,7)	31 (60,8)	0,839 <sup>2</sup>
<b>Diyabetes Mellitus, n (%)<sup>*</sup></b>	15 (29,4)	3 (5,9)	<b>0,002<sup>2</sup></b>
<b>Hipertansiyon, n (%)<sup>*</sup></b>	28 (54,9)	23 (45,1)	0,322 <sup>2</sup>
<b>i-FABP<sup>II</sup> (ng/mL)</b>			
Ortanca (min-maks)	5,8 (3,7-28,8)	6,5 (4,1-27,8)	0,578 <sup>3</sup>
<b>Sitrülün<sup>II</sup> (nmol/mL)</b>			
Ortanca (min-maks)	7,1 (3,1-39,4)	9,9 (4,9-45,8)	<b>0,004<sup>3</sup></b>
*Sütun Yüzdesi			
<sup>1</sup> t testi			
<sup>2</sup> ki kare testi			
<sup>3</sup> Mann Whitney U testi			
<sup>II</sup> Uç değerler analiz dışı bırakıldığından hasta grubu için n=48, kontrol grubu için n=45'tir.			

Yoğun bakım yatışından sonraki 90. günde hayatta olan hastalar tüm hastaların %43,1'i (n=22) olup "yaşayan hastalar" olarak tanımlanmıştır. Hastaların ortalama arter basınçlarının hastaların sağkalımla ilişkisi incelendiğinde yaşayan hastalarda en düşük OAB değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulundu. En yüksek OAB değerleri ile sağkalım arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların en düşük OAB değerleriyle 28 günlük sağkalımı incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların 1-7 gün arası OAB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Mann Whitney U testi,  $p>0,05$ ). Hastaların OAB değerlerinin yaşayan ve vefat eden hasta grubundaki 7 günlük değişimi Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

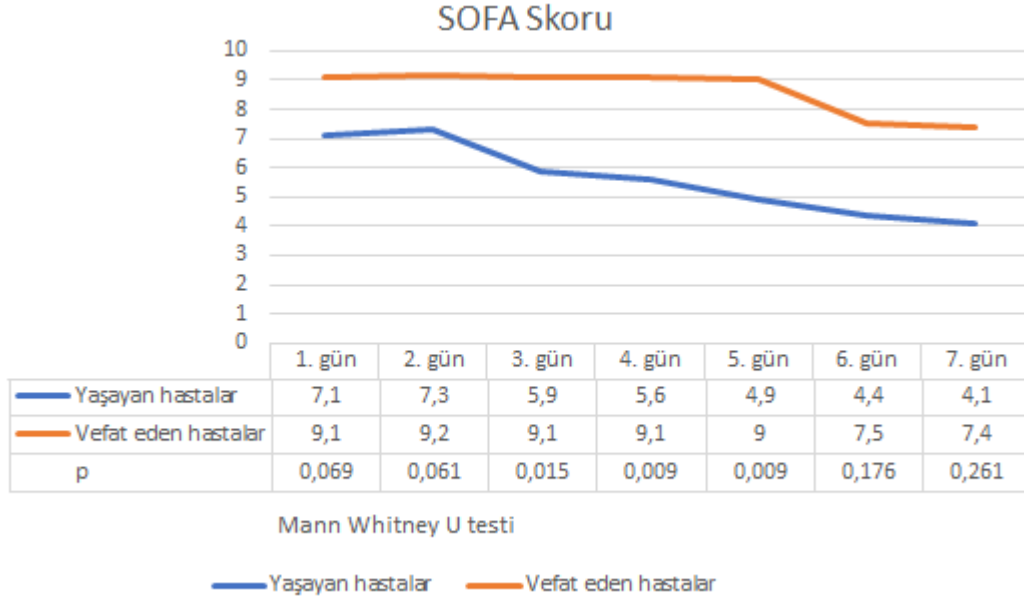
OAB değerleriyle i-FABP ve sitrülin arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirilmiş; ancak herhangi bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.1.** Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin 7 Günlük Değişimi

Kritik hastalarda organ yetersizliklerini derecelendirmede kullanılan SOFA skorunun ortalama değerlerinin 7 günlük değişimi Şekil 4.2’de sunulmuştur. İlk 7 gün SOFA skorları, yaşayan hasta grubunda azalma eğilimindeyken vefat eden hastalarda daha stabil seyretmektedir. Grupların ortalama değerleri arasında üçüncü, dördüncü ve

beşinci günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaktadır (Mann Whitney U testi).



**Şekil 4.2.** Hastaların Ortalama SOFA Skor Değerlerinin 7 Günlük Değişimi

Yaşayan ve vefat eden hastaların birtakım klinik özellikleri Tablo 4.5’te sunulmuştur.

Yaşayan hasta grubunun yaş ortalaması 67,6; vefat eden hasta grubunun ise 75 olarak bulundu. Yaşayan hastaların APACHEII skoru ortalaması 22,6 olup vefat eden hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p=0,042$ ).

Hastaların noradrenalin infüzyon ihtiyacı değerlendirildiğinde vefat eden hastaların noradrenalin ihtiyacı yaşayan hastalardan daha yüksek bulundu. Bu fark 3. günden itibaren istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktadır.

7 gün boyunca gastrointestinal disfonksiyon açısından günlük değerlendirilen hastalardan AGH derecesi ardışık iki gün en az 1 olan hastalar “AGH pozitif” olarak gruplandırıldı. AGH pozitif grupta sağkalım, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p=0,049$ ).

Hastaların kan gazı laktat düzeyleriyle sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde vefat eden hastaların laktat düzeyleri daha yüksek bulundu. Ancak bu fark 4. günden itibaren istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktadır.

Akut böbrek hasarı gelişimi vefat eden hasta grubunda daha sık olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Tablo 4.5.** Yaşayan ve Vefat Eden Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	90 Günlük Sağkalım		p
	Yaşayanlar (n=22)	Vefat Edenler (n=29)	
<b>Yaş, Ortalama ± Standart Sapma</b>	67,6 ± 13,2	75 ± 15,3	0,085 <sup>1</sup>
<b>Kadın cinsiyet, n (%)*</b>	13 (39,4)	20 (60,6)	0,465 <sup>2</sup>
<b>APACHEII Skoru, Ortalama ± Standart Sapma</b>	22,6 ± 7,1	27,3 ± 8,0	<b>0,042<sup>1</sup></b>
<b>SOFA Skoru (1. Gün), Ortalama ± Standart Sapma</b>	7,2 ± 3,4	9,1 ± 4,0	0,09 <sup>1</sup>
<b>Ortalama Arter Basıncı, En Düşük, (1. Gün), (mm Hg) Ortanca [25 persentil – 75 persentil]</b>	63 [58,5 – 73,5]	60 [54,0 – 67,5]	0,088 <sup>3</sup>
<b>Noradrenalin Dozu, En Yüksek (1. Gün), (mcg/kg/dk) Ortanca [25 persentil – 75 persentil]</b>	0 [0 – 0,05]	0,05 [0 – 0,13]	0,052 <sup>3</sup>
<b>Noradrenalin Dozu, En Yüksek (3. Gün), (mcg/kg/dk) Ortanca [25 persentil – 75 persentil]</b>	0 [0 – 0,01]	0,03 [0 – 0,11]	<b>0,013<sup>3</sup></b>
<b>Akut Gastrointestinal Hasar, n (%)*</b>			
Pozitif	10 (32,3)	21 (64,7)	
Negatif	12 (60)	8 (40)	<b>0,049<sup>2</sup></b>
<b>Akut Böbrek Hasarı, n (%)*</b>			
Gelişen (n=41)	16 (39,0)	25 (61)	
Gelişmeyen (n=10)	6 (60)	4 (40)	0,295 <sup>4</sup>
<b>i-FABP (ng/mL) Ortanca [25 persentil – 75 persentil]</b>	6,5 [4,5 – 13,8]	6,7 [5,0 – 18,0]	0,621 <sup>3</sup>
<b>Sitrülin (nmol/mL) Ortanca [25 persentil – 75 persentil]</b>	6,6 [4,5 – 14,7]	7,9 [6,1 – 25,0]	0,135 <sup>3</sup>
*Satır Yüzdesi			
<sup>1</sup> Student's t-test			
<sup>2</sup> ki kare testi			
<sup>3</sup> Mann Whitney U testi			
<sup>4</sup> Fisher's Exact test			

Çalışmaya dahil edilen hastaların birtakım klinik özellikleri ile i-FABP ve sitrülin değerleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Septik şoktaki hastalarda hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın takibinde önemli bir parametre olan laktatın ilk iki günlük değeriyle i-FABP ve sitrülin sonuçlarıyla ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi. İkinci gün laktat değerleri ile sitrülin arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptandı (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,341, p=0,025).

Ventilasyon desteği uygulanan yatan hastalarda respiratuvar asidozun şiddeti ile ilişkili olabilen pCO<sub>2</sub>'nin ilk iki günlük değeriyle i-FABP ve sitrülin ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi. i-FABP ve ikinci gün pCO<sub>2</sub> değerleri arasında negatif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptandı (Spearman Korelasyon Katsayısı:-0,308, p=0,04). Yine ventile edilen hastalarda hipokseminin şiddetini değerlendirmekte kullanılan, ARDS'de hastalığın tanısı ve şiddetini belirlemekte de kullanılan PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranlarının ilk iki günlük değerleri ile i-FABP ve sitrülin ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Hastaların ilk günlük CRP, prokalsitonin, D-dimer sonuçlarıyla i-FABP ve sitrülin ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Hastaların APACHEII ve Charlson Komorbidite Skorları'nın i-FABP ve sitrülin değerleriyle ilişkisi korelasyon analiziyle değerlendirildi. i-FABP ve Charlson Skorları arasında negatif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptandı (Spearman Korelasyon Katsayısı:-0,377, p=0,01). APACHEII değerleri ile i-FABP ve sitrülin istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

SOFA skoru ile i-FABP ve sitrülin arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde i-FABP değerleri için SOFA 6. günde pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu görülmektedir (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,371, p=0,022).

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda ilk 8 saatte agresif sıvı resüsitasyonu sonrası daha nötral veya negatif sıvı dengesi hedeflenmektedir. Hastaların takibi boyunca sürekli pozitif yönde sıvı dengesi, bir süre sonra farklı dokularda ve aynı zamanda barsaklarda ödem ile ilişkilidir[63]. Çalışmamızda hastalar, 7 günlük sıvı dengelerine göre "negatif dengede", "0-2000 mL", "2000-3500 mL", "3500-5000 mL" ve "5000 mL ve üzeri" olmak üzere dört farklı gruba ayrıldı. Her bir grubun i-FABP ve sitrülin

ile ilişkisine bakıldı; gruplar arasında bir fark saptanmadı. Bunun üzerine 3500 mL'den az sıvı dengesinde olan hastalar birleştirilerek "düşük yük" grubu, "3500 mL ve üzerinde sıvı dengesindeki hastalar birleştirilerek "yüksek yük" grubu tanımlandı. Yüksek sıvı dengesinde olan grupta i-FABP değerleri ortalaması daha yüksek bulundu; ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0,649$ ). Düşük sıvı dengesinde olan hasta grubunda sitrülün değerleri ortalaması daha yüksek tespit edildi; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,415$ ).

İlk iki gün febril, hipotermik ve normotermik seyreden hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yoğun bakım hastalarında mekanik ventilatör desteği verilmesi, solunum yetersizliğine ve hastalığın şiddetine işaret etmektedir. Çalışmamızda hastaların %54,9'unun ( $n=28$ ) yatışının ilk iki gününde mekanik ventilatör desteği oldu. Ventilatör desteği alan ve almayan hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri karşılaştırıldı; ancak fark saptanmadı.

Hastaların %80,4'ünde ( $n=41$ ) ilk iki gün içerisinde akut böbrek hasarı gelişti. Hasar gelişen hastaların hem i-FABP, hem sitrülün değerleri hasar gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu; ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (i-FABP için  $p=0,117$ ; sitrülün için  $p=0,413$ ). Benzer şekilde yatıştan sonra hemodiyaliz ihtiyacı olan (%31,4;  $n=16$ ) ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta grubunun i-FABP ve sitrülün değerleri daha yüksek saptanmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Opioid tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

AGH pozitif olan hastalarla herhangi bir gastrointestinal semptomu olmayan hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri karşılaştırıldı; ancak anlamlı bir fark bulunmadı.

Mekanik ventilasyon havayolu tepe basıncı değerleri ile i-FABP ve sitrülün arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, her iki biyobelirtecin 6. gün değerlerinde pozitif yönlü, orta bir korelasyon olduğu görülmektedir (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,527-517, p=0,014-0,016). Diğer günler için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların Bazı Klinik Özelliklerine Göre i-FABP ve Sitrülün Değerleri

<b>n=51</b>	<b>i-FABP</b> Ortalama ± Standart Sapma (ng/mL)	<b>Sitrülün</b> Ortalama ± Standart Sapma (nmol/mL)
<b>Sıvı Dengesi, 7 günlük</b>		
<3500 (n=28)	14,9 ± 16,1	22,6 ± 34,4
≥3500 (n=23)	12,1 ± 18,5	35,4 ± 85,4
p değeri	0,639 <sup>1</sup>	0,415 <sup>1</sup>
<b>Vücut Sıcaklığı, (°C) *</b>		
<36 (n=16)	13,6 ± 14,7	16,5 ± 16,5
36,0-37,9 (n=24)	15,5 ± 18,6	31,9 ± 61,9
≥38,0 (n=11)	13,3 ± 14,2	21,8 ± 36,7
p değeri	0,575 <sup>1</sup>	0,915 <sup>1</sup>
<b>Mekanik Ventilasyon*<sup>Ω</sup></b>		
İnvaziv MV uygulanan (n=28)	15,1 ± 18,1	23,4 ± 40,2
MV uygulanmayan (n=15)	15,1 ± 15,9	31,3 ± 62,5
p değeri	0,527 <sup>1</sup>	0,725 <sup>1</sup>
<b>Opioid Tedavisi*</b>		
Evet (n=11)	15,5 ± 19,3	28,8 ± 52,3
Hayır (n=40)	14,1 ± 15,7	23,8 ± 45,4
p değeri	0,837 <sup>1</sup>	0,714 <sup>1</sup>
<b>Beslenme Hedefine Ulaşma**</b>		
Evet (n=33)	12,7 ± 15,1	21,4 ± 37,9
Hayır (n=18)	17,5 ± 18,6	31,3 ± 59,9
p değeri	0,503 <sup>1</sup>	0,397 <sup>1</sup>
<b>Akut Böbrek Hasarı</b>		
Evet (n=41)	15,9 ± 17,6	28,2 ± 51,2
Hayır (n=10)	8,2 ± 6,3	11,5 ± 10,1
p değeri	0,117 <sup>1</sup>	0,413 <sup>1</sup>
<b>Hemodiyaliz İhtiyacı</b>		
Evet (n=16)	20,6 ± 22,6	44,5 ± 74,1
Hayır (n=35)	11,6 ± 11,8	16,1 ± 22,3
p değeri	0,320 <sup>1</sup>	0,269 <sup>1</sup>
<b>Akut Gastrointestinal Hasar</b>		
Pozitif (n=31)	15,1 ± 18,1	30,4 ± 60,5
Negatif (n=20)	13,9 ± 15,2	21,0 ± 34,1
p değeri	0,685 <sup>1</sup>	0,192 <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Mann Whitney U Testi		
*2. gün verisi		
**7 günlük		
<sup>Ω</sup> 8 hastaya noninvasiv mekanik ventilasyon uygulanmıştır.		

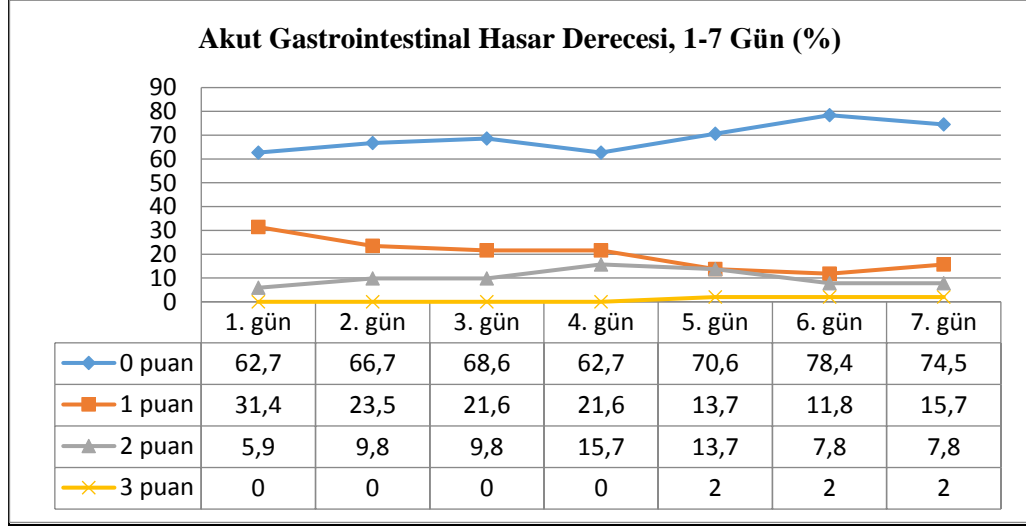
Hastaların noradrenalin infüzyonuyla i-FABP, sitrülün değerleri, lavman ve prokinetik ihtiyaçları arasındaki ilişki Tablo 4.7’de sunulmuştur. Septik şoktaki hastalarda noradrenalin infüzyon dozu şokun şiddetiyle ilişkilidir. Bu nedenle

çalışmamızda hastaların takip süresince aldıkları en yüksek noradrenalin infüzyon doz değerleriyle i-FABP ve sitrülün arasındaki ilişki değerlendirildi; ancak bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastalar ilk iki gün aldıkları noradrenalin infüzyon dozlarına göre farklı cut-off değerleri (0,1; 0,2; ..., 1,2 mcg/kg/dk) ile gruplandırılarak tekrar analiz edildi; ancak i-FABP ve sitrülün değerleriyle bir ilişki saptanmadı. Bunun üzerine noradrenalin almayan ve çok düşük dozdan noradrenalin infüzyonu ( $\leq 0,05$  mcg/kg/dk) alan hastalar birleştirilerek “düşük doz”, daha yüksek doz noradrenalin ( $>0,05$  mcg/kg/dk) infüzyonu alan hastalar birleştirilerek “yüksek doz” adıyla gruplandırıldı. Gruplar arasında yapılan analizde “yüksek doz” grubundaki hastaların lavman ihtiyacı, “düşük doz” grubundaki hastalara göre daha fazla oldu ( $p=0,034$ ). Bu hasta gruplarının prokinetik ihtiyacı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 4.7.** Hastaların Noradrenalin İnfüzyon Dozuna Göre i-FABP, Sitrülün ve GİS Değerlendirmesi

	Noradrenalin İnfüzyonu*		p
	$\leq 0,05$ mcg/kg/dk (n=35)	$>0,05$ mcg/kg/dk (n=16)	
<b>i-FABP (ng/mL)</b>			
Ortalama $\pm$ Standart Sapma	14,1 $\pm$ 15,3	15,1 $\pm$ 18,9	0,685 <sup>1</sup>
<b>Sitrülün (nmol/mL)</b>			
Ortalama $\pm$ Standart Sapma	25,1 $\pm$ 48,1	24,6 $\pm$ 44,6	0,714 <sup>1</sup>
<b>GİS Kanama, n (%)**</b>			
Evet	2 (5,7)	2 (12,5)	0,581 <sup>2</sup>
Hayır	33 (94,3)	14 (87,5)	
<b>Lavman, n (%)**</b>			
Evet	9 (25,7)	9 (56,3)	<b>0,034<sup>3</sup></b>
Hayır	26 (74,3)	7 (43,8)	
<b>Prokinetik, n (%)**</b>			
Evet	5 (14,3)	4 (25,0)	0,436 <sup>2</sup>
Hayır	30 (85,7)	12 (75,0)	
*1. Gün verisi			
**Sütun Yüzdesi			
<sup>1</sup> Mann Whitney U Testi			
<sup>2</sup> Fisher's Exact test			
<sup>3</sup> Ki kare testi			

Çalışma kapsamında akut gastrointestinal hasar açısından günlük olarak değerlendirilen hastaların AGH derecesinin 7 günlük yüzdesel dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.3.** Hastaların AGH Derecelerinin 7 Günlük Yüzdesel Dağılımı

AGH derecesi 3 olan hastaların İAB ölçümleri yapılmış ve not edilmiştir. Bu hastaların İAB değerleri 8 mm Hg ve altında sonuçlanmış, hastalarda İAH saptanmamıştır.

AGH derecesi ardışık iki gün en az 1 olan hastalar “AGH pozitif” olarak gruplandırılmış olup tüm hastaların %60,8’ini (n=31) oluşturdu. Bu hasta grubuyla hiç GİS semptomu olmayan hastalar gruplandırılarak bu grupların birtakım klinik özellikleri karşılaştırılmış ve Tablo 4.8’de sunulmuştur.

AGH pozitif olan hastaların APACHEII skorları ve ilk 5 gün SOFA skorları, AGH gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. AGH gelişen hastalarda akut böbrek hasarı gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,036). AGH pozitif olan hastaların 7 günlük sıvı dengesi GİS semptomu olmayan hastalara göre yüksek bulundu (p=0,056).

Vücut sıcaklığı ile AGH ilişkisi incelendiğinde febril hastalarda AGH derecesinin daha yüksek olduğu görüldü. Alt grup analizlerinde febril hastalarda en sık gastrointestinal semptom olarak abdominal distansiyon ve bulantı görüldü, ancak diğer bulgularla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Opioid tedavisi uygulanan hastaların AGH derecesi daha yüksek seyretmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kalsiyum bozukluklarında, özellikle hiperkalsemi varlığında bulantı, kusma, hipomotilite, kabızlık gibi gastrointestinal semptomların görüldüğü bilinmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan hiperkalsemik seyreden hasta olmadı. Hipokalsemisi olan hastaların AGH derecesi anlamlı bir şekilde daha yüksek tespit edildi (p=0,016).

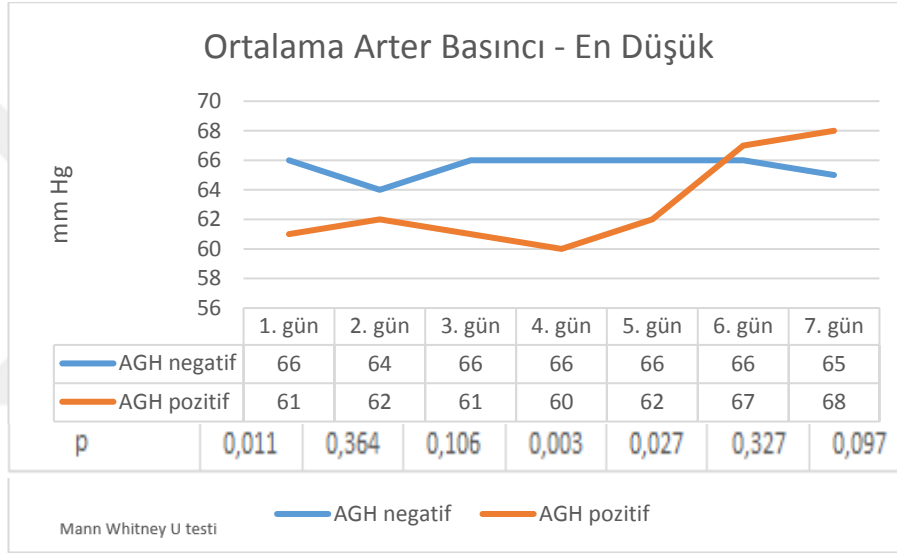
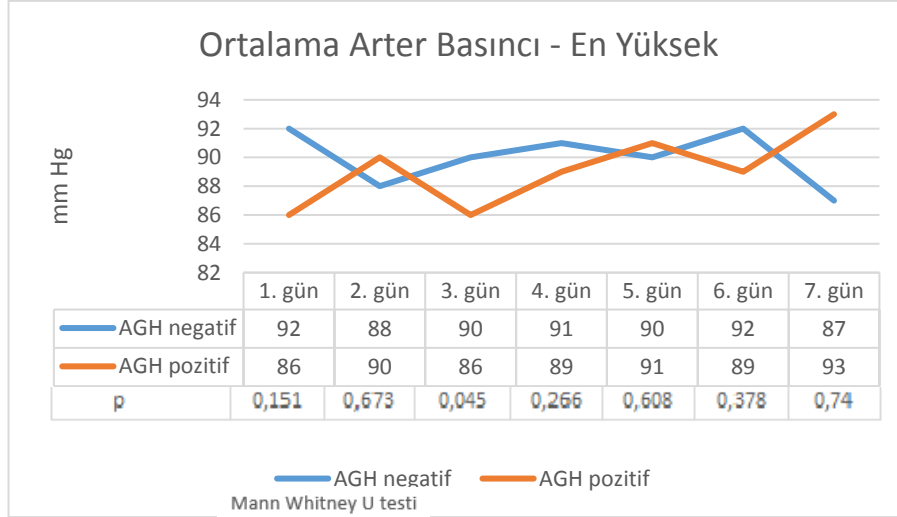
Beslenme hedefine ulaşamayan hastalarda AGH derecesi anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001).

**Tablo 4.8.** Akut Gastrointestinal Hasar Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

	Akut Gastrointestinal Hasar		p
	Pozitif (n=31)	Negatif (n=20)	
<b>Yaş, Ortalama ± Standart Sapma</b>	71,5 ± 15,6	69,8 ± 13,7	0,187 <sup>1</sup>
<b>Kadın Cinsiyet, n (%)*</b>	11 (34,4)	21 (65,6)	0,200 <sup>2</sup>
<b>APACHEII Skoru, Ortalama ± Standart Sapma</b>	28,5 ± 7,9	20,3 ± 4,6	<0,001 <sup>2</sup>
<b>SOFA Skoru (1. Gün), Ortalama ± Standart Sapma</b>	9,4 ± 3,9	6,5 ± 3,1	0,007 <sup>2</sup>
<b>Ortalama Arter Basıncı, En Düşük, (1. Gün), (mm Hg) Ortalama ± Standart Sapma</b>	60,3 ± 7,9	69,4 ± 14,0	0,011 <sup>3</sup>
<b>Akut Böbrek Hasarı, n (%)*</b>			
Gelişen (n=41)	28 (68,3)	13 (31,7)	
Gelişmeyen (n=10)	3 (30)	7 (70)	0,036 <sup>4</sup>
<b>Sıvı Dengesi (7 Günlük), Ortalama ± Standart Sapma</b>	6640 ± 4164	2534 ± 4096	0,056 <sup>3</sup>
<b>Vücut Sıcaklığı (°C), n (%)*</b>			
<36 (n=16)	6 (37,5)	10 (62,5)	
36,0-37,9 (n=24)	7 (29,2)	17 (70,8)	0,049 <sup>2</sup>
≥38,0 (n=11)	8 (72,7)	3 (27,3)	
<b>Opioid Tedavisi, n (%)*</b>			
Evet	6 (54,5)	5 (45,5)	0,327 <sup>4</sup>
<b>M. Ventilasyon, n (%)*</b>			
Evet, invaziv	14 (50,0)	14 (50,0)	0,565 <sup>2</sup>
<b>MV Tepe Basıncı (cm H<sub>2</sub>O), Ortalama ± Standart Sapma</b>	22,4 ± 4,8	23,4 ± 4,9	0,334 <sup>3</sup>
<b>Kalsiyum, n (%)*</b>			
Hipokalsemi	10 (83,3)	2 (16,7)	
Normal	22 (56,4)	17 (43,6)	0,016 <sup>4</sup>
<b>Beslenme Hedefine Ulaşma (7 Günlük)</b>			
Evet	6 (18,2)	27 (81,8)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>i-FABP (ng/mL)</b>			
Ortanca [25 persentil – 75 persentil]	6,8 [4,7 – 15,9]	6,5 [5,0 – 17,0]	0,685 <sup>3</sup>
<b>Sitrülin (nmol/mL)</b>			
Ortanca [25 persentil – 75 persentil]	7,9 [5,7 – 23,5]	7,2 [5,7 – 17,1]	0,192 <sup>3</sup>
*Satr Yüzdesi			
<sup>1</sup> Student's t-test			
<sup>2</sup> ki kare testi			
<sup>3</sup> Mann Whitney U testi			
<sup>4</sup> Fisher's Exact test			

Hastalarda AGH gelişimi ile hastaların 7 günlük serum laktat değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, dördüncü ve beşinci günlerdeki laktat düzeyleriyle AGH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Mann Whitney U testi,  $p=0,033-0,009$ ). Hastaların gün içindeki en yüksek noradrenalin dozlarıyla AGH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların ilk 4 günkü en yüksek noradrenalin dozlarıyla AGH gelişimi arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Mann Whitney U testi, sırasıyla  $p=0,037-0,032-0,023-0,01$ )

AGH pozitif ve negatif gruptaki hastaların OAB değerlerinin 7 günlük değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir. AGH pozitif grupta gün içindeki en düşük OAB değerleri ilk 5 gün daha düşük seyretmiş olup birinci, dördüncü ve beşinci günler istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (Mann Whitney U testi). Hastaların AGH dereceleri ile gün içindeki en yüksek ve en düşük OAB değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır.



**Şekil 4.4.** Hastaların Ortalama Arter Basıncı Değerlerinin AGH Derecesine Göre 7 Günlük Değişimi

Hastalar 7 günlük beslenme hedefi açısından değerlendirildi (Tablo 4.9). Sıvı dengesi 3500 mL'nin altında olan hastalarla 3500 mL ve üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında sıvı dengesi daha yüksek olan grubun beslenme hedefine daha az ulaştığı görüldü ( $p=0,015$ ). İnvazif mekanik ventilatör desteği alan hastaların da benzer şekilde beslenme hedefine daha az ulaştığı görüldü ( $p=0,051$ ).

Opioid tedavisi alan ve almayan hastaların beslenme hedefine ulaşma oranlarında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.9.** Hastaların Yedi Günlük Beslenme Hedefi Açısından Değerlendirilmesi

	Beslenme Hedefine Ulaşma		p
	Evet (n=33)	Hayır (n=18)	
<b>Sıvı Dengesi (7 Günlük), n (%)*</b>			
<3500 mL	19 (82,6)	4 (17,4)	
≥3500 mL	14 (50,0)	14 (50,0)	<b>0,015<sup>1</sup></b>
<b>Opioid Tedavisi, n (%)*</b>			
Evet	6 (54,5)	5 (45,5)	
Hayır	27 (67,5)	13 (32,5)	0,488 <sup>2</sup>
<b>M. Ventilasyon, (n=45) n (%)*</b>			
Evet, invaziv	15 (53,6)	13 (46,4)	
Hayır	14 (82,4)	3 (17,6)	0,051 <sup>1</sup>
*Satır Yüzdesi			
<sup>1</sup> ki kare testi			
<sup>2</sup> Fisher's Exact test			

Çalışmada sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler tek değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirilmiş ve Tablo 4.10'da sunulmuştur. Bu analize göre APACHEII skoru (HR=2,64; p=0,016) ve hastaların yatış günü SOFA skoru (HR=1,12; p=0,031) sağkalımı öngörmede anlamlı bulunmuştur. Hastaların i-FABP ve sitrülün değerleri ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca hastaların 28. gün, 90. gün ve YBÜ sağkalımları ile i-FABP ve sitrülün değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sitrülün ve i-FABP değerlerinde artış ile 28 günlük sağkalım arasında minimal bir ilişki saptanmıştır (p=0,041-0,048). 90. gün ve YBÜ sağkalımlarında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 4.10.** 90. Gün Sağkalımı Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	Univariate	
	HR (95% GA)	p
Yaş	1,01 (0,98-1,03)	0,478
Cinsiyet (K/E)	0,88 (0,40-1,96)	0,772
<b>APACHEII Skoru (<math>\geq 25</math> / <math>&lt; 25</math>)</b>	<b>2,64 (1,19-5,86)</b>	<b>0,016</b>
CHARLSON Skoru	1,02 (0,89-1,16)	0,726
<b>SOFA Skoru (1. Gün)</b>	<b>1,12 (1,01-1,25)</b>	<b>0,031</b>
Diyabetes Mellitus	0,77 (0,34-1,76)	0,547
Hipertansiyon	0,77 (0,36-1,62)	0,494
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	0,74 (0,33-1,65)	0,470
Mekanik Ventilasyon	1,74 (0,70-4,29)	0,229
Sepsis Odak (Genitoüriner/Solunum)	0,89 (0,41-1,94)	0,783
Hipotermi	1,53 (0,69-3,36)	0,287
Ateş (ilk 48 saat)	0,44 (0,12-1,57)	0,209
Sıvı Dengesi (7 günlük)	1,10 (0,41-2,90)	0,845
Beslenme Hedefi (7 günlük)	0,53 (0,25-1,13)	0,105
Akut Böbrek Hasarı	1,76 (0,61-5,09)	0,292
<b>GİS Kanama</b>	<b>4,50 (1,54-13,16)</b>	<b>0,006</b>
AGH derecesi	1,11 (0,52-2,36)	0,773
i-FABP	0,99 (0,97-1,02)	0,831
Sitrülin	0,99 (0,99-1,01)	0,696

## 5. TARTIŞMA

Araştırmamızın temel hipotezlerinden biri septik hastalarda gastrointestinal hasarın (fonksiyonel enterosit kitlesinin kaybı ile) sitrülünde düşüş ile saptanabileceğiydi; nitekim sitrülünün hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri incelendiğinde hasta grubunda sitrülün düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu, literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur[53, 58, 60, 61, 71]. Ancak çalışmamızda GD bulguları ile korelasyon saptanamamış ve eş zamanlı olarak i-FABP değerlerinde artış (enterosit hasarının göstergesi) gösterilememiş olması nedeniyle bu durumun GİS hasarına mı yoksa septik sürece mi bağlı olduğu açıklık kazanamamıştır.

Diğer bir hipotezimiz de enterosit hasar belirteçlerinden i-FABP değerlerinin hasta popülasyonunda daha yüksek bulunmasıydı; ancak çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında herhangi bir fark saptanamamıştır. Literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde i-FABP değerinin sepsis ve septik şoka bağlı enterosit hasarı sonucunda yükselmesi ve 1 haftaya kadar yüksek bulunması beklenmekteydi[9, 72, 73]. Ancak çalışmamızda bu artış gösterilememiştir.

Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 70,1 iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 61,6 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel anlamlıdır. Şubat 2020'den itibaren tüm dünyayı ve ülkemizi etkileyen COVID-19 salgını nedeniyle 65 yaş üstü hasta grubuna sokağa çıkma tedbirleri uygulanmış, bu nedenle İç Hastalıkları ve Geriatri Poliklinikleri'ne özellikle komorbiditesi olmayan ve kontrol amaçlı başvuran hasta popülasyonu tamamen durmuştur. Kontrol hasta grubunun yaş ortalaması bu nedenle hasta grubuna göre anlamlı olarak düşüktür.

Hastaların yaş ortalaması 70,1 olarak bulunmuş olup literatürde bu konuda yapılan diğer çalışmalardaki hasta yaş ortalamasından yüksektir[60, 74-76]. Ayrıca hastaların APACHEII skoru ortalaması 24,9 olarak tespit edilmiş olup literatürdeki diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir[67, 68, 74]. Bu durum çalışmanın yapıldığı yoğun bakım ünitesinin hasta popülasyonunu yansıtmaktadır.

İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi hastanede ön planda çok sayıda dahili hastalığı bulunan hastaları kabul etmektedir. Ayrıca aktif malignitesi olan ve kötüleşme sonrası 3. basamak yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar da ön planda kliniğimizde izlenmektedir; ancak aktif malignite tanısı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla akut tekli sorunları nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalar bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların önemli bir kısmı çok sayıda komorbiditesi olan, kendi işlerini yapmakta zorlanan ve bakım konusunda desteğe ihtiyaç duyan hastalardır. Literatürdeki çalışmalarda farklı hasta popülasyonları daha homojen dağılmıştır.[60, 67, 76].

Çalışmamızda hastaların i-FABP ve sitrülün düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızın temel hipotezlerinden biri olarak hastalarda bir hasar belirteci olan i-FABP'in artarken enterosit fonksiyonunu gösteren sitrülünün azalması beklenmekteydi; ancak bulgumuz bunun tam tersi yönde oldu. 2019 yılının sonunda yayınlanan NUTRIREA-2 çalışmasına göre şokta olup erken enteral beslenme başlanan hastaların seri ölçümlerinde sitrülün artışıyla korrele olarak i-FABP değerlerinde de artış gösterilmiş, bu artışın enteral beslenmenin subklinik mukozal iskemiyi artırmasıyla ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir[71]. Aynı çalışmada enteral beslenen hasta grubunun noradrenalin infüzyon dozları daha yüksek olduğundan bu artışın katekolamin ilişkili enterosit hasarıyla da ilişkili olabileceği tartışılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda noradrenalin infüzyon dozları ile i-FABP arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. NUTRIREA-2 çalışmasında hastalardan yatışlarının 1, 3 ve 8. günlerde i-FABP örnekleme yapılmış ve bu yükseklik 3 ve 8. günlerde alınan örneklerde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda i-FABP ve sitrülün örneği bir kez, hastaların yatışının 48-72. saatlerinde alınmıştır. Noradrenalin ile enterosit hasarı ve i-FABP ilişkisinin çalışmamızda ortaya konamaması bu nedene bağlı olabilir. 2013 yılında 103 hastayla yapılan, enterosit hasarı, şok ve sağkalım ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada i-FABP yüksekliği hastanın yatışındaki laktat yüksekliği, yüksek SOFA skoru, azalmış 28 günlük sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Hastaların kan örnekleri hastanın yatışının 0 ve 24. saatlerinde alındığı

bu çalışmada ise sitrülün ve i-FABP düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır[69]. Farklı çalışmalarda i-FABP düzeylerinin şokun ilk gününden itibaren arttığı ve 7 günden uzun süre yüksek kaldığı; sitrülün düzeylerinin ise şokun gelişiminden sonra saatler içinde düştüğü ve enterosit fonksiyonlarında düzelmeye birlikte yükselmeye başladığı gösterilmiştir[54, 61, 76]. Bu bulgulara dayanarak çalışmamızda i-FABP ve sitrülün düzeyleri için serum örnekleri yatışın 48-72. saatlerinde alınmış; ancak bu düzeylerin laktat düzeyleri, SOFA skoru, APACHEII skoru ve sağkalımla ilişkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda yaşayan hastaların APACHEII skoru ortalaması vefat edenlerin ortalamasından daha düşük bulundu. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur[54, 61, 76]. Noradrenalin infüzyonu ihtiyacı vefat eden hastalarda daha yüksek bulundu. Hastaların yatışının ilk gününde bu farkın istatistiksel anlamlılığı sınırdayken ilerleyen günlerde (3-7. günler) bu fark anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, hastaların noradrenalin infüzyon ihtiyacının devam etmesinin mortalite ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

AGH gelişen grubun mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca AGH pozitif olan hastalarda akut böbrek hasarı daha sık gelişmiştir. Bu bulgu, sepsiste gastrointestinal disfonksiyonun organ hasarını artırdığı ve “motor” görevi gördüğü teziyle uyumludur[9, 10, 77].

Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda mortalite daha yüksek bulundu; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu ilişkinin çalışmamızda ortaya konulamamasının çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Akut böbrek hasarı gelişen hastaların hem i-FABP, hem sitrülün değerleri hasar gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu; ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Renal hasarda böbreklerde sitrülünün arjinine dönüşümü olumsuz etkilendiğinden bu artış literatürle uyumludur[57, 58, 78, 79]. Sepsiste tablonun şiddetiyle ilişkili olarak farklı organlarda disfonksiyon gelişebilmektedir. Ciddi tabloda renal hasarın da gelişmesiyle beraber sitrülün düzeyleri düşmüyor ve i-FABP

düzeyleriyle pozitif korelasyon gösteriyor olabilir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılan en önemli parametrelerden olan serum kreatinin düzeyi henüz normal iken hastada renal hasar başlamış olabilir, bu nedenle sitrülün ve i-FABP düzeyleri korelasyon gösteriyor olabilir. Çalışmamızdaki hasta sayısının heterojen bir hasta grubu için yetersiz kalmış olabileceği, daha yüksek bir hasta popülasyonu ile yapılacak bir çalışmada akut böbrek hasarı ve i-FABP arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceği düşünülmüştür.

Sepsis ve septik şokta hastalara agresif sıvı resüsitasyonu tamamlandıktan sonraki süreçte dengeli sıvı dengesi hedeflenmeli, kontrolsüz hidrasyondan kaçınılmalıdır[43]. Kritik hastalarda kontrolsüz sıvı ve sodyum yüklenmesinin splanknik ödem ve artmış intraabdominal basınç, bunun sonucunda da doku perfüzyon ve oksijenizasyonunda bozulma sonucu mukozal immüniteyi ve enterositlerin bariyer fonksiyonunu olumsuz etkilediği, bakteriyel translokasyonun önünü açabildiği literatürdeki çalışmalarda belirtilmektedir[5, 9, 63]. Yüksek sıvı yükünün enterosit hasarını artıracığı ve bu nedenle sıvı yükü fazla olan hastalarda i-FABP değerlerinin daha yüksek olacağı hipoteziyle hastaların ilk 7 gün sıvı dengeleri incelenmiştir. Yüksek sıvı dengesinde olan grupta i-FABP değerleri ortalaması daha yüksek bulundu; ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Çalışmamızın hipotezine uygun şekilde düşük sıvı dengesinde olan hasta grubunda sitrülün değerleri ortalaması daha yüksek tespit edildi; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yüksek sıvı dengesindeki grubun beslenme hedefine ulaşamadığı görülmüştür. Ayrıca sıvı dengesiyle mortalite arasında pozitif bir ilişki beklenmiş; ancak çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Bu durumun çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki OAB değerlerinin en yüksek ve en düşük değerlerinin ortalamaları diğer çalışmalarla benzerdir[54, 69]. OAB değerleri ile hastaların sağkalımı arasındaki ilişki incelendiğinde en düşük OAB değerleri yaşayan hastalarda daha yüksek olarak bulundu (Şekil 4.1). OAB'nin düşük seyri organ hipoperfüzyonu şiddetlendirerek doku hipoksisi, laktat artışı, asidoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir[3, 46]. Dolayısıyla bu bulgu literatür verisiyle uyumludur.

Laktat dokularda anaerobik ortamda glikoliz sonucunda üretilen endojen bir madde olup doku hipoksisinde kan düzeyi artmaktadır[3, 4]. Sepsis ve diğer şok türlerinde doku hipoksisinin şiddetiyle ilişkilidir[80]. Literatürde septik şok nedeniyle gelişen organ disfonksiyonu eşlik eden enterosit hasarı nedeniyle hastaların yatış günü laktat düzeyi ile i-FABP arasında pozitif ilişki saptanan çalışmalar bulunmaktadır[69]. Hastaların 1. ve 2. gün arteryel kan gazı laktat değerleriyle i-FABP ve sitrülün sonuçları karşılaştırıldığında hastanın yatış günü laktat değerleriyle i-FABP arasında pozitif bir ilişki beklenmekteydi; ancak bizim çalışmamızda bu bulgu saptanmadı. Bu çalışmada ikinci gün laktat değerleri ile sitrülün arasında pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptandı. Erken dönem enteral beslenme başlanan hastalarda fonksiyonel enterosit kitlesinin korunmasıyla sitrülün düzeyi hızlıca artmaktadır[71, 73, 81]. Ancak bu hasta grubunda i-FABP düzeylerindeki artış, hastalara ilk 24 saat içerisinde başlanan beslenme sonucu gelişen subklinik iskemiye sekonder olabilir. Bu artışın diğer bir sebebi de renal fonksiyonların bozulması sonucu sitrülün kullanımının azalması ve sitrülün düzeylerinin artması olabilir.

SOFA skoru değerlendirmesinde de yer alan  $PaO_2/FiO_2$  oranı akciğer hasarını derecedirmek ve ARDS'de hastalığın tanı ve evrelendirilmesi için kullanılır. Hipokseminin derinliği ile enterosit hasarı arasında ilişki olabileceği hipoteziyle hastaların 1. ve 2. gün  $PaO_2/FiO_2$  oranlarıyla i-FABP arasındaki ilişki incelendi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı.

Yoğun bakım hastalarında akut faz reaktanları ile sitrülün arasında negatif bir ilişki olabileceği gösterilmiş, sitrülünün bu nedenle negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabilmesi daha önce bazı çalışmalarda belirtilmiştir[72, 75, 82]. Bu nedenle çalışmamızda hastaların yatışının 0, 24 ve 48. saat CRP ve prokalsitonin değerleriyle i-FABP ve sitrülün sonuçları korelasyon analizi ile değerlendirildi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu ilişkinin saptandığı çalışmalardaki hasta sayısı ile çalışmamızın hasta sayısı birbirine benzerdir. Ayrıca i-FABP ve sitrülün sonuçlarının D-dimer değerleriyle korelasyon analizinde de bir ilişki saptanmadı.

Hastaların APACHEII skorlarının i-FABP ve sitrülün değerleriyle ilişkisi korelasyon analiziyle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark

bulunmadı. Literatürdeki çalışmalarda sitrülün düzeyleriyle APACHEII skorları arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmış, sitrülün düşüklüğünün prognostik bir değeri olabileceği belirtilmiştir[59, 72]. Ancak çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Sitrülün düzeyinin daha erken dönemde görülmesiyle bu ilişkinin saptanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda i-FABP ve Charlson Komorbidite Skorları arasında negatif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptandı.

Hastaların 7 günlük izlemindeki SOFA skorlarının sağ kalan hasta grubunda azalma eğiliminde olduğu, vefat eden hastalarda daha stabil seyrettiği bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur[22, 83-85]. SOFA skoru ile i-FABP ve sitrülün arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde i-FABP değerleri için 6.gün SOFA skoruyla pozitif yönlü, zayıf bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,371, p=0,022). SOFA skorunun 3. ve 5. günü ilişki saptanmış; ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun daha büyük olması durumunda istatistiksel anlamlı fark yakalanabileceği düşünülmektedir.

Kritik hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacının gelişimi, hastalığın şiddetiyle ve kötü sonuçlarla ilişkilidir[86-90]. Bu nedenle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda şokun şiddetiyle doğru orantılı olarak i-FABP değerlerinin daha yüksek bulunması beklenmiştir. Ancak mekanik ventilatör desteği alan ve almayan hastaların i-FABP değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Bu durum i-FABP düzeylerine bu hasta grubunda etki edebilecek başka faktörler de olabileceğini düşündürmüştür.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda havayolu tepe basıncının artışının akciğerlerde mekanik stres ve gerilmeye bağlı barotravmaya ve ventilatör-ilişkili akciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir[91-93]. Ventilatör-ilişkili akciğer hasarı ise dolaşımda bozulma, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar ve kötü sonuçlarla ilişkilidir[91]. Havayolu basıncındaki artışın intratorasik basıncı artırarak venöz geri dönüşün azalması ve intestinal konjesyonu artırarak doku perfüzyonunun bozulması, dolayısıyla i-FABP düzeylerinde artışla ilişkili olabileceği hipotez olarak öne sürülmüştür. Çalışmamızda hastaların gün içindeki en yüksek tepe basınç değerleri

ile enterosit fonksiyon ve hasarı açısından ilişki olabileceği hipotezini öne sürerek i-FABP ve sitrülün arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, her iki biyobelirtecin 6. gün değerlerinde pozitif yönlü, orta bir korelasyon olduğu saptandı. Diğer günler için bu ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Çalışmamızın temel hipotezlerinden bir başkası da akut gastrointestinal hasar belirteçleriyle gastrointestinal disfonksiyon semptomları arasında bir ilişki olduğu şeklindeydi. “AGH pozitif” ve “AGH negatif” hastalar i-FABP ve sitrülün değerleri tekrar analiz edildi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı. Oysa AGH derecesi artan hastaların i-FABP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olması beklenmekteydi[5, 9, 11, 15, 53, 60, 68]. Benzer şekilde akut gastrointestinal hasar gelişen hastaların fonksiyonel enterosit kitlesinin azaldığı ve bu nedenle sitrülün düzeylerinin gastrointestinal semptomu olmayan hastalara göre daha düşük bulunması gerekmekteydi[59, 60, 72, 75, 82]. Ancak çalışmamızda bu bulguya ulaşılamadı. Gastrointestinal disfonksiyonu olan hastaların renal fonksiyonlarında da bozulma olması nedeniyle bu düşüklük saptanamamış olabilir.

Şoktaki hastalarda noradrenalin infüzyon dozu şokun şiddetiyle ilişkilidir[94, 95]. Literatürdeki çalışmalarda kritik hastalarda yeterli kan basıncını oluşturabilmek için noradrenalin infüzyonu gereken hastalarda gerekmezlere göre enterosit hasarının daha yüksek olduğu gösterilmiş, bu bulgu da düşük kan basıncının enterosit hasarına katkıda bulunmasıyla ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır[55]. Diğer yandan sepsiste katekolamin infüzyonunun mezenterik kan akımını olumsuz yönde etkileyerek enterosit hasarını artırdığı gösterilmiştir[96, 97]. Bu nedenle çalışmamızda noradrenalin infüzyonu ile enterosit hasar ve fonksiyon belirteçleri arasındaki ilişki irdelendi; ancak herhangi bir ilişki saptanmadı.

Noradrenalin infüzyonu alan hastalarda noradrenalin infüzyon dozları ile i-FABP ve sitrülün sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi; ancak bir ilişki saptanmadı. Hastalar “düşük doz” ve “yüksek doz” olarak farklı noradrenalin infüzyon doz cut-off değerleriyle tekrar gruplandırılarak analiz edildi; ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Literatürde noradrenalin infüzyonunun enterosit hasarı ve

daha yüksek i-FABP değerleriyle ilişkili olduğu bulgusunu saptayan bir çalışmada hastalardan yatışlarının 1, 3, 5, 7, 9, 14, 21 ve 28. günlerinde tekrarlayan i-FABP lmleri yapılarak bu ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada serum kreatinini >1,5 mg/dL olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim alışmamızda evre I, II ve III KBH tanısı olanlar çalışmaya alındı, dökümante Evre IV ve V KBH tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, dahil edilme ve dışlama kriterleri gözden geçirilerek tekrar düzenlendiğinde seri i-FABP ölçümleriyle noradrenalin infüzyonu ile enterosit hasarı arasındaki ilişkinin ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Noradrenalin infüzyonunu daha yüksek doz alan hastaların lavman ihtiyacının, noradrenalin düşük doz alan veya almayan hastalara göre daha fazla olduğu bulundu. Noradrenalinin gastrointestinal sistem motilitesi üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir[98, 99]. Ayrıca septik şokta duruma sıklıkla paralitik ileus da eşlik eder[20, 77, 100]. Ancak klinik çalışmalarda noradrenalin infüzyonu ile hastaların lavman ihtiyacının arttığına dair bir veri sunulmamıştır. Dolayısıyla bu bulguyu doğrulamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akut gastrointestinal hasarı belirlemek için hastaların semptomları günlük olarak değerlendirilerek AGH derecesi 3 olan hastaların İAB lmleri yapılmış ve not edilmiştir. Ancak İAB lm yapılan hastaların hiçbirinde İAH lehine bulgu saptanmaması nedeniyle bu değerler analize alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde AGH derecesi 4 olan hastamız olmadı.

AGH gelişimiyle APACHEII ve SOFA skorları arasındaki ilişki incelendiğinde AGH gelişen hastaların APACHEII ve SOFA skorları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın bir başka hipotezi gastrointestinal disfonksiyonun; kardiyovasküler, renal ve nörolojik sistemlerin disfonksiyonu gibi SOFA artışına paralellik gösterdiği şeklindeydi. Ortaya konan bu ilişki, bu hipotezi desteklemektedir. Ayrıca AGH gelişen hastalarda akut böbrek hasarının daha sık geliştiği görülmüştür. Bu bulgu, gastrointestinal sistemin MODS'un önemli bir komponenti olduğu bilgisiyle uyumludur.

Hastaların sıvı dengesiyle AGH ilişkisi incelendiğinde AGH pozitif olan hastaların sıvı dengesi GİS semptomu olmayan hastalara göre yüksek bulundu. Literatürde sıvı ve sodyum yüklenmesinin intestinal bölge perfüzyon ve oksijenizasyonuna etkisine bakıldığında çalışmamızdaki bu bulgu beklenen bir bulgudur[5, 9, 63].

Vücut sıcaklığı ile AGH ilişkisi incelendiğinde febril hastalarda AGH pozitifliği daha yüksek olduğu görüldü. Artmış vücut sıcaklığının gastrointestinal sistemde sıkı bağlantıları gevşeterek permeabilityyi arttırdığını belirten in-vitro çalışmalar literatürde mevcuttur[101, 102]. Febril hastalarda gastrointestinal semptomların artışı bu bağlamda açıklanabilir.

Opioid kullanımının gerek santral (kemoreseptör tetikleyici bölgesi, beyin kökünün ilgili bölümleri), gerek periferik ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  reseptörleri üzerinden gastrointestinal motilite) etkiyle gastrointestinal fonksiyonları olumsuz etkilediği bilinmektedir[103-105]. Azalmış su ve elektrolit salınımının gastrointestinal geçişi azaltarak katı gaita ve kabızlık gelişimini tetiklediği de bilinmektedir, opioid kullanan hastalarda kabızlığın yönetimiyle ilgili öneriler içeren kılavuzlar mevcuttur[106]. Kritik hastalarda opioid kullanımının gastrointestinal motiliteyi olumsuz etkileyerek enfeksiyöz komplikasyonları artırabileceğini belirten bir çalışma da mevcuttur[107]. Bu veriler ışığında çalışmamızda opioid alan hastalarda AGH gelişiminin daha sık olması gerektiği hipoteziyle opioid alan ve almayan hastalar karşılaştırıldı. Opioid tedavisi uygulanan hastaların AGH derecesi daha yüksek bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Opioid alan ve almayan hasta grubunun beslenme hedefine ulaşmasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Hiperkalsemi varlığında bulantı, kusma, hipomotilite, kabızlık gibi gastrointestinal semptomların görüldüğü bilinmektedir[108-110]. Çalışmamızda hiperkalsemik izlenen hasta olmadı. Hipokalsemi ile gastrointestinal semptom arasındaki ilişki incelendiğinde hipokalsemisi olan hastaların AGH derecesi anlamlı bir şekilde daha yüksek tespit edildi. AGH gelişen hastalarda beslenmenin olumsuz etkilenmesi ve bozulmuş kalsiyum emiliminden dolayı hipokalseminin nedenden ziyade sonuç olduğu düşünülmüştür.

AGH gelişen hastalarda 7 günlük beslenme hedefine ulaşma sıklığı daha düşük olup bu, beklenen bir bulgudur. Sıvı dengesi “düşük yük” ve “yüksek yük” olarak gruplandırılan hastalar karşılaştırıldığında sıvı dengesi “yüksek yük” grubunun beslenme hedefine daha az ulaştığı görüldü. Yüksek sıvı yükü olan hastalarda AGH’ın daha çok geliştiği göz önüne alındığında bu beklenen bir bulgudur. İnvazif mekanik ventilatör desteği alan hastalarda da beslenme hedefine daha az ulaştığı görüldü.

Çalışmada sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler tek değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirildiğinde APACHEII skoru ve hastaların yatış günü SOFA skoru sağkalımı öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Bu bilgi literatür ile uyumlu olup APACHEII ve SOFA skorları yoğun bakımda prognozu belirlemede halihazırda kullanılmaktadır[17, 23, 83, 111, 112]. Literatürdeki çalışmalarda sitrülünün sağkalımı öngörmeye SOFA skoru gibi bağımsız bir faktör olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur[75]. AGH için güçlü bir belirteç olmakla birlikte sağkalım ile ilişkisi saptanamayan çalışmalar da vardır[59, 82]. Bizim çalışmamızda hastaların 28. gün, 90. gün ve YBÜ sağkalımları ile i-FABP ve sitrülün değerleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızın birtakım temel kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızdaki hasta sayısı bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir; ancak hasta popülasyonumuzda MODS gelişimi ve ABH daha sık, ağır tabloda olan hasta sayısı oldukça fazla bulunmuştur. Ayrıca hasta popülasyonunun yaş ortalaması oldukça yüksek olup bu yaş grubundaki hastalarda dökümanente olmayan aterosklerotik süreçler de tabloya eşlik ediyor olabilir. Bu nedenle biyobelirteçlerle gastrointestinal disfonksiyon arasındaki ilişkisi göstermek için hasta sayımız yetersiz kalmış olabilir. Ayrıca hastaların YBÜ’ye yatışının 48-72. saatinde tek bir ölçüm yerine ardışık ölçümlerle sitrülün ve i-FABP değerlerinin belirlenmesi bu ilişkiyi göstermek için oldukça yararlı olacaktır. Çalışmamızın kısıtlılıklarının bir diğeri de renal hasarın tespitinde kreatinin kullanımınıdır. Renal hasarda düşen kreatinin filtrasyonu sonrası artmış tübüler sekresyon, kreatininin renal hasarın erken döneminde duyarlılığını düşürmektedir. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) veya sistatin C gibi daha erken dönemde yükselen bir biyobelirteç bu hasarın erken saptanmasında faydalı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

✓ Sitrülin düzeyleri beklendiği üzere hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ancak i-FABP düzeyleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır. Hipotezimizin aksine sitrülin ve i-FABP zayıf ama pozitif bir korelasyon göstermiş olup bu durumun, MODS'un bir parçası olarak gelişen renal hasara bağlı olabileceği düşünülebilir.

✓ AGH gelişen hastaların sağkalımı daha düşük; APACHEII ve SOFA skorları daha yüksektir. Ayrıca AGH gelişen hastalarda akut böbrek hasarı daha sıktır. Dolayısıyla bu bulgular AGH gelişiminin MODS'un önemli bir komponenti olduğuna işaret etmektedir.

✓ AGH gelişen hastalar beslenme hedefine daha az oranda ulaşmaktadır.

✓ Pozitif sıvı dengesinde olan hastalarda beslenme hedefine daha az ulaşılabilmektedir.

✓ i-FABP ve sitrülin düzeyleriyle hastaların beslenme hedefine ulaşması arasındaki ilişki gösterilememiştir.

✓ i-FABP ve sitrülin düzeylerinin sağkalım üzerine etkisi çalışmamızda gösterilememiştir. APACHEII, SOFA ve gastrointestinal kanama sağkalımı öngörmede etkili bulunmuştur.

✓ i-FABP ve sitrülin düzeylerinin gastrointestinal disfonksiyonla ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir.

## ÖZET

### **Sepsis ve Septik Şoktaki Hastalarda Akut Gastrointestinal Hasar ile Gastrointestinal Disfonksiyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Giriş ve Amaç:** Sepsis yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve uzun dönem morbiditenin en sık sebeplerinden biri olup sepsiste akut gastrointestinal hasar ve disfonksiyon klinik önemi yakın zamanda fark edilen bir konudur. Sepsiste kullanılan skorlama sistemlerinde gastrointestinal sisteme yönelik bir bulgu veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Bu çalışmada gastrointestinal hasar ve fonksiyon belirteçleri ile sepsis seyri, mortalite, SOFA ve APACHEII gibi skorlama sistemleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Kesitsel tipteki bu çalışmaya Kasım 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan, APACHEII skoru 15 ve üstü olan, en az 72 saat yoğun bakım yatışı öngörülen, 18 yaşından büyük hastalar ve İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran aynı sayıda sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar ESICM'in Gastrointestinal Disfonksiyon Tanı ve Yönetim Kılavuzu gastrointestinal disfonksiyon belirti ve bulgularına göre 7 gün boyunca günlük değerlendirildi. Rutin laboratuvar sonuçları kaydedildi. Ayrıca hastaların yatışlarının 48-72. saatlerinde alınan kan örneklerinden i-FABP ve sitrülün çalışıldı.

**Bulgular:** Toplam 51 hasta ve 51 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun sitrülün ortalaması kontrol grubundan düşük bulundu (sırasıyla 11,6 ve 13,0;  $p=0,004$ ). Hasta grubunda i-FABP ve sitrülün arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde ilişki saptandı (Spearman Korelasyon Katsayısı:0,567,  $p<0,001$ ). Akut gastrointestinal hasar gelişen grubun mortalitesi daha yüksek bulundu. Gastrointestinal hasar gelişen hastalarda akut böbrek hasarının daha sık geliştiği görüldü. AGH gelişen ve gelişmeyen hastaların i-FABP ve sitrülün düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre APACHEII ve 1. gün SOFA skoru mortaliteyle ilişkili bulundu; i-FABP veya sitrülün düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı.

**Tartışma:** Akut gastrointestinal hasarda sitrülin düzeylerinin azalması ve i-FABP düzeylerinin artması beklenmiş, ancak çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Bu durum ön planda renal hasara sekonder d ş n lm ştir. Gastrointestinal disfonksiyon gelişimi, azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kritik hastalarda kullanılan prognostik skorlamalarda gastrointestinal fonksiyonların değerlendirmeye alınması makul olabilir. Gastrointestinal hasar belirteçlerinin gastrointestinal disfonksiyonla ilişkisinin daha iyi tanımlanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç doğmuştur.

**Sonuç:** Bizim alışmamızda dahili yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle takip edilen hastalar incelendiğinde AGH gelişimi MODS'un önemli bir komponentidir. Septik dahili yoğun bakım hastalarında sitrülin düzeyi daha düşük olmakla beraber, sitrülin veya i-FABP ile gastrointestinal disfonksiyon ya da mortalite arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

**Anahtar Sözcükler:** sepsis, i\_FABP, sitrülin, multi-organ failure, gastrointestinal system

## SUMMARY

**Introduction:** Sepsis is one of the most common causes of mortality and long-term morbidity in intensive care units, and the clinical significance of acute gastrointestinal damage and dysfunction in sepsis has been recognized recently. Scoring systems used in sepsis do not have a parameter for the gastrointestinal system. In this study, we aimed to evaluate the relation between gastrointestinal damage markers and gastrointestinal dysfunction, sepsis course, mortality and scoring systems such as SOFA and APACHEII.

**Patients and Method:** In this cross-sectional study, patients over the age of 18 who were hospitalized in the Internal Diseases Intensive Care Unit between November 2018 and January 2019, with an APACHEII score of 15 and above, were expected to stay in intensive care for at least 72 hours, were included. Patients were evaluated daily in terms of signs and symptoms of gastrointestinal dysfunction for 7 days according to Gastrointestinal Dysfunction Diagnosis and Management Guide of the European Society of Intensive Medicine (ESICM). Routine laboratory results were recorded. In addition, iFABP and citrulline were studied from the blood samples taken between 48-72 hours of ICU admission.

**Results:** A total of 51 patients and 51 healthy controls were included in the study. The citrulline levels of the patient group was lower than the control group (11,6 vs 13,0;  $p=0,004$ ). In the patient group, a positive and moderate correlation was found between iFABP and citrulline (Spearman Correlation Coefficient:0.567,  $p<0.001$ ). The group with acute gastrointestinal injury had a higher mortality. It was observed that acute kidney injury developed more frequently in patients with gastrointestinal damage. There was no significant difference between iFABP and citrulline levels of patients with and without acute gastrointestinal damage. According to the univariate analysis results, APACHEII and 1st day SOFA scores were found to be associated with mortality. No correlation was found between iFABP or citrulline levels and mortality.

**Discussion:** In acute gastrointestinal injury, citrulline levels were expected to decrease and i-FABP levels to increase, but this relation could not be demonstrated in

our study. This situation was thought to be secondary to renal damage in our patients. Gastrointestinal dysfunction has been associated with increased mortality. Therefore, it may be useful to evaluate gastrointestinal functions in prognostic scoring systems used in critically ill patients. Further studies are needed to better define the relation between gastrointestinal damage markers and gastrointestinal dysfunction.

**Conclusion:** In our study, when patients who were followed up in the internal intensive care unit due to sepsis were examined, AGI development is an important component of MODS. Although citrulline level was lower in septic intensive care patients, no significant relationship was shown between citrulline or iFABP and gastrointestinal dysfunction or mortality.

**Keywords:** sepsis, iFABP, citrulline, multi-organ failure, gastrointestinal system

## KAYNAKLAR

1. Singer, M., *The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty*. 2016, Springer.
2. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. The Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
3. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(2): p. 138-150.
4. Singer, M., *The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 66-72.
5. Sertaridou, E., et al., *Gut failure in critical care: old school versus new school*. Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology, 2015. **28**(3): p. 309.
6. Rombeau, J. and J. Takala, *Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness*. Intensive care medicine, 1997. **23**(4): p. 476.
7. Mittal, R. and C.M. Coopersmith, *Redefining the gut as the motor of critical illness*. Trends in molecular medicine, 2014. **20**(4): p. 214-223.
8. Yoseph, B.P., et al., *Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis*. Shock (Augusta, Ga.), 2016. **46**(1): p. 52.
9. Klingensmith, N.J. and C.M. Coopersmith, *The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness*. Critical care clinics, 2016. **32**(2): p. 203-212.
10. Reintam, A., et al., *Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study*. Critical care, 2008. **12**(4): p. R90.
11. Blaser, A.R., et al., *Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems*. Intensive care medicine, 2012. **38**(3): p. 384-394.
12. Grootjans, J., et al., *Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut*. World journal of gastrointestinal surgery, 2010. **2**(3): p. 61.

13. Fragkos, K.C. and A. Forbes, *Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis*. United European gastroenterology journal, 2018. **6**(2): p. 181-191.
14. Buttet, M., et al., *From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins*. Biochimie, 2014. **96**: p. 37-47.
15. Wiercinska-Drapalo, A., et al., *Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a possible biomarker of ileitis in patients with ulcerative colitis*. Regulatory peptides, 2008. **147**(1-3): p. 25-28.
16. Heida, F., et al., *Intestinal fatty acid-binding protein levels in necrotizing enterocolitis correlate with extent of necrotic bowel: results from a multicenter study*. Journal of pediatric surgery, 2015. **50**(7): p. 1115-1118.
17. Vincent, J.-L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure*. 1996, Springer-Verlag.
18. Li, H., et al., *Association between acute gastrointestinal injury grading system and disease severity and prognosis in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study in China*. Journal of critical care, 2016. **36**: p. 24-28.
19. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
20. Levy, M.M., et al., *2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference*. Intensive care medicine, 2003. **29**(4): p. 530-538.
21. Vincent, J.-L., et al., *Sepsis definitions: time for change*. Lancet (London, England), 2013. **381**(9868): p. 774.
22. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
23. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. Jama, 2001. **286**(14): p. 1754-1758.
24. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Critical care medicine, 1995. **23**(10): p. 1638-1652.
25. Le Gall, J.-R., et al., *The logistic organ dysfunction system: A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit*. Jama, 1996. **276**(10): p. 802-810.

26. Fleischmann, C., et al., *Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **193**(3): p. 259-272.
27. Zimmerman, J.E., A.A. Kramer, and W.A. Knaus, *Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012*. Critical care, 2013. **17**(2): p. R81.
28. Winters, B.D., et al., *Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review*. Critical care medicine, 2010. **38**(5): p. 1276-1283.
29. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Critical care medicine, 2006. **34**(1): p. 15-21.
30. Sands, K.E., et al., *Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers*. Jama, 1997. **278**(3): p. 234-240.
31. Williams, M.D., et al., *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care*. Critical care, 2004. **8**(5): p. R291.
32. Falagas, M.E. and M. Kompoti, *Obesity and infection*. The Lancet infectious diseases, 2006. **6**(7): p. 438-446.
33. Dremsizov, T., et al., *Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?* Chest, 2006. **129**(4): p. 968-978.
34. Netea, M.G. and J.W. van der Meer, *Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(1): p. 60-70.
35. Minasyan, H., *Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2019. **27**(1): p. 1-22.
36. Barretti, P., et al., *The role of virulence factors in the outcome of staphylococcal peritonitis in CAPD patients*. BMC Infectious Diseases, 2009. **9**(1): p. 212.
37. Jones, G. and J. Lowes, *The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis*. QJM: An International Journal of Medicine, 1996. **89**(7): p. 515-522.

38. Prescott, H.C., et al., *Hospitalization type and subsequent severe sepsis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2015. **192**(5): p. 581-588.
39. Vincent, J.-L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study*. Jama, 1995. **274**(8): p. 639-644.
40. Boyd, J.H., J.A. Russell, and C.D. Fjell, *The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response*. Journal of innate immunity, 2014. **6**(3): p. 272-283.
41. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, *Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy*. Nature Reviews Immunology, 2013. **13**(12): p. 862-874.
42. Hotchkiss, R.S. and S.M. Opal, *Immunotherapy for sepsis: a new approach against an ancient foe*. The New England journal of medicine, 2010. **363**(1): p. 87.
43. Rhodes, A., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive care medicine, 2017. **43**(3): p. 304-377.
44. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): p. 1368-1377.
45. Cheng, M.P., et al., *Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: A diagnostic study*. Annals of internal medicine, 2019.
46. Luce, J.M., *Pathogenesis and management of septic shock*. Chest, 1987. **91**(6): p. 883-888.
47. Pelsers, M.M., et al., *Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility*. Clinical biochemistry, 2003. **36**(7): p. 529-535.
48. Lemasters, J.J., *Dying a thousand deaths: redundant pathways from different organelles to apoptosis and necrosis*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 351-360.

49. Kanda, T., et al., *Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study*. Journal of gastroenterology, 2011. **46**(4): p. 492-500.
50. Shi, H., et al., *The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2015. **39**(3): p. 373-378.
51. Thuijls, G., K. van Wijck, and J. Grootjans, *Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins*. Journal of Vascular Surgery, 2011. **54**(3): p. 911.
52. Windsant, I.C.V., et al., *Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study*. Annals of surgery, 2012. **255**(4): p. 796-803.
53. Piton, G. and G. Capellier, *Biomarkers of gut barrier failure in the ICU*. Current Opinion in Critical Care, 2016. **22**(2): p. 152-160.
54. Habes, Q.L., et al., *Norepinephrine contributes to enterocyte damage in septic shock patients: a prospective cohort study*. Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches, 2018. **49**(2): p. 137-143.
55. Piton, G., et al., *Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients*. Shock, 2015. **43**(5): p. 437-442.
56. Grimaldi, D., et al., *Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients*. Resuscitation, 2013. **84**(1): p. 60-65.
57. Curis, E., et al., *Almost all about citrulline in mammals*. Amino acids, 2005. **29**(3): p. 177.
58. Crenn, P., B. Messing, and L. Cynober, *Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction*. Clinical nutrition, 2008. **27**(3): p. 328-339.
59. Noordally, S.O., et al., *Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill?* Nutrition in clinical practice, 2012. **27**(4): p. 527-532.
60. Fagoni, N., et al., *The IN-PANCIA study: clinical evaluation of gastrointestinal dysfunction and failure, multiple organ failure, and levels of citrulline in*

- critically ill patients*. Journal of intensive care medicine, 2017: p. 0885066617742594.
61. Piton, G. and G. Capellier, *Plasma citrulline in the critically ill: intriguing biomarker, cautious interpretation*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 204.
  62. Chang, R., S. Jacobs, and B. Lee, *Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients*. Critical care medicine, 1987. **15**(10): p. 909-914.
  63. Cotton, B.A., et al., *The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies*. Shock, 2006. **26**(2): p. 115-121.
  64. Kaneki, T., et al., *Effects of resuscitation with hydroxyethyl starch (HES) on pulmonary hemodynamics and lung lymph balance in hemorrhagic sheep; comparative study of low and high molecular HES*. Resuscitation, 2002. **52**(1): p. 101-108.
  65. Goris, R.J.A., et al., *Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation?* Archives of surgery, 1985. **120**(10): p. 1109-1115.
  66. Lefering, R., et al., *Revision of the multiple organ failure score*. Langenbeck's archives of surgery, 2002. **387**(1): p. 14-20.
  67. Reintam, A., et al., *Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia*. BMC gastroenterology, 2006. **6**(1): p. 19.
  68. Blaser, A.R., et al., *Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study*. Intensive care medicine, 2013. **39**(5): p. 899-909.
  69. Piton, G., et al., *Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality*. Crit Care Med, 2013. **41**(9): p. 2169-76.
  70. Fliser, D., et al., *The ad-hoc working group of ERBP. A European renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) Clinical practice guidelines on acute kidney injury: Part 1*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**: p. 4263-4272.
  71. Piton, G., et al., *Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial*. Intensive care medicine, 2019. **45**(7): p. 948-956.

72. Wang, J., et al., *Diagnostic value of citrulline and intestinal fatty acid binding protein on acute gastrointestinal injury in critical patients: a prospective study of 530 patients*. Zhonghua wei Zhong Bing ji jiu yi xue, 2017. **29**(11): p. 999-1003.
73. Weiss, E. and Y.M. Arabi, *Focus on gastrointestinal system in critically ill patients*. Intensive Care Medicine, 2020.
74. Li, H., et al., *Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients*. BMC gastroenterology, 2017. **17**(1): p. 45.
75. Piton, G., et al., *Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients*. Intensive care medicine, 2010. **36**(4): p. 702-706.
76. Poole, A., et al., *The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill*. Critical care, 2016. **19**(1): p. 16.
77. Blaser, A.R., S.M. Jakob, and J. Starkopf, *Gastrointestinal failure in the ICU*. Current Opinion in Critical Care, 2016. **22**(2): p. 128-141.
78. Van De Poll, M.C., et al., *Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans*. The Journal of physiology, 2007. **581**(2): p. 819-827.
79. Levillain, O., et al., *Localization of arginine synthesis along rat nephron*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 1990. **259**(6): p. F916-F923.
80. Lee, S.M. and W.S. An, *New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign*. Journal of thoracic disease, 2016. **8**(7): p. 1388.
81. Piton, G., A. Le Gouge, and J. Reignier, *Dose of enteral nutrition and enterocyte biomarker: a circular link?* Intensive Care Medicine, 2019. **45**(9): p. 1325-1325.
82. Crenn, P., et al., *Plasma L-citrulline concentrations and its relationship with inflammation at the onset of septic shock: a pilot study*. Journal of Critical Care, 2014. **29**(2): p. 315. e1-315. e6.
83. Wang, Y., et al., *Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis*. Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue, 2017. **29**(8): p. 700.

84. Raith, E.P., et al., *Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit*. *Jama*, 2017. **317**(3): p. 290-300.
85. Vincent, J.-L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study*. *Critical care medicine*, 1998. **26**(11): p. 1793-1800.
86. Chisti, M.J., et al., *Hypoxaemia and septic shock were independent risk factors for mechanical ventilation in Bangladeshi children hospitalised for diarrhoea*. *Acta Paediatrica*, 2017. **106**(7): p. 1159-1164.
87. Fialkow, L., et al., *Mechanical ventilation in patients in the intensive care unit of a general university hospital in southern Brazil: an epidemiological study*. *Clinics*, 2016. **71**(3): p. 144-151.
88. Cawcutt, K.A. and S.G. Peters. *Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. Elsevier.
89. Cox, C.E., et al., *Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation*. *Critical care medicine*, 2009. **37**(11): p. 2888.
90. Zamzam, M.A., et al., *Study of the characteristics and outcomes of patients on mechanical ventilation in the intensive care unit of EL-Mahalla Chest Hospital*. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2015. **64**(3): p. 693-701.
91. Madahar, P. and J.R. Beitler, *Emerging concepts in ventilation-induced lung injury*. *F1000Research*, 2020. **9**.
92. Slutsky, A.S., *History of mechanical ventilation. From Vesalius to ventilator-induced lung injury*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015. **191**(10): p. 1106-1115.
93. Parker, J.C., L.A. Hernandez, and K.J. Peevy, *Mechanisms of ventilator-induced lung injury*. *Critical care medicine*, 1993. **21**(1): p. 131-143.
94. Stratton, L., D.A. Berlin, and J.E. Arbo, *Vasopressors and inotropes in sepsis*. *Emergency Medicine Clinics*, 2017. **35**(1): p. 75-91.
95. Colling, K.P., K.L. Banton, and G.J. Beilman, *Vasopressors in sepsis*. *Surgical Infections*, 2018. **19**(2): p. 202-207.

96. Krejci, V., L. Hildebrand, and G. Sigurdsson. *Effects of epinephrine, norepinephrine and phenylephrine on regional and microcirculatory blood flow during sepsis*. in *Critical Care*. 2001. Springer.
97. Revelly, J.-P., et al., *Effects of norepinephrine on the distribution of intestinal blood flow and tissue adenosine triphosphate content in endotoxic shock*. *Critical care medicine*, 2000. **28**(7): p. 2500-2506.
98. Konturek, S., et al., *Brain-gut axis and its role in the control of food intake*. *Journal of physiology and pharmacology*, 2004. **55**(2): p. 137-154.
99. Schemann, M., *Excitatory and inhibitory effects of norepinephrine on myenteric neurons of the guinea-pig gastric corpus*. *Pflügers Archiv*, 1991. **418**(6): p. 575-580.
100. Overhaus, M., et al., *Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus*. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2004. **287**(3): p. G685-G694.
101. Gupta, A., et al., *Heat stress modulated gastrointestinal barrier dysfunction: role of tight junctions and heat shock proteins*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2017. **52**(12): p. 1315-1319.
102. Mosser, D.D. and L.H. Martin, *Induced thermotolerance to apoptosis in a human T lymphocyte cell line*. *Journal of cellular physiology*, 1992. **151**(3): p. 561-570.
103. Blancquaert, J.-P., R.A. Lefebvre, and J.L. Willems, *Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog*. *European journal of pharmacology*, 1986. **128**(3): p. 143-150.
104. Bhandari, P., S. Bingham, and P. Andrews, *The neuropharmacology of loperamide-induced emesis in the ferret: the role of the area postrema, vagus, opiate and 5-HT<sub>3</sub> receptors*. *Neuropharmacology*, 1992. **31**(8): p. 735-742.
105. Mehendale, S.R. and C.-S. Yuan, *Opioid-induced gastrointestinal dysfunction*. *Digestive diseases*, 2006. **24**(1-2): p. 105-112.
106. Müller-Lissner, S., et al., *Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline*. *Pain Medicine*, 2017. **18**(10): p. 1837-1863.
107. Chapple, L.-a. and A. Deane, *From dysmotility to virulent pathogens: implications of opioid use in the ICU*. *Current opinion in critical care*, 2018. **24**(2): p. 118-123.

108. Weant, K.A., B. Dellay, and M. Groth, *Emergency management of malignancy-associated hypercalcemia*. *Advanced emergency nursing journal*, 2016. **38**(1): p. 15-25.
109. Feldenzer, K.L. and J. Sarno, *Hypercalcemia of malignancy*. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 2018. **9**(5): p. 496.
110. Gardner Jr, E. and T. Hersh, *Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract*. *Southern medical journal*, 1981. **74**(2): p. 197.
111. Lambden, S., et al., *The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials*. *Critical Care*, 2019. **23**(1): p. 1-9.
112. Zhou, Y., et al., *Comparison of different scoring systems in prognosis evaluation of acute poisoning*. *Zhonghua lao Dong wei Sheng zhi ye Bing za zhi= Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi= Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2018. **36**(11): p. 808-812.
113. Beddhu, S., et al., *A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients*. *The American journal of medicine*, 2000. **108**(8): p. 609-613.

## EKLER

### EK 1. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Var	Yok
Koroner arter hastalığı	1 puan	0 puan
Konjestif kalp yetersizliği	1 puan	0 puan
Periferik vasküler hastalık	1 puan	0 puan
Serebrovasküler hastalık	1 puan	0 puan
Demans	1 puan	0 puan
Kronik akciğer hastalığı	1 puan	0 puan
Konnektif doku hastalığı	1 puan	0 puan
Peptik ülser hastalığı	1 puan	0 puan
Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	1 puan	0 puan
Diyabet	1 puan	0 puan
Hemipleji	2 puan	0 puan
Orta-şiddetli böbrek hastalığı	2 puan	0 puan
Son organ hasarı yapan diyabet	2 puan	0 puan
Herhangi bir aktif tümör varlığı	2 puan	0 puan
Lösemi	2 puan	0 puan
Lenfoma	2 puan	0 puan
Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	3 puan	0 puan
Metastatik solid tümör	6 puan	0 puan
AIDS	6 puan	0 puan

“Beddhu, S., et al., The American journal of medicine, 2000. 108(8): p. 609-613.” den uyarlanmıştır.

Charlson Komorbidite İndeksi’nde 19 parametre sorgulanarak puanlama yapılır. Sonuca 40 yaşından sonra her 10 yıl için 1 puan eklenir. Daha yüksek puanlar artmış komorbiditeyi göstermektedir[113].

## EK 2. Çalışmada Kullanılan Olgu Takip Formu

Hastanın adı, soyadı :

Yaşı:

Cinsiyeti :

APACHE2 skoru (yatışında hesaplanan):

Yatış şekli: Dahili / Acil cerrahi / Elektif cerrahi / Travma

Geliş yeri: Acil servis / Hastane servisi / Ameliyathane / Diğer

Primer yatış nedeni: Takip / Monitörizasyon

Solunumsal

Nörolojik

Renal

Sindirim sistemi / Karaciğer

Travma

Diğer

Operasyon: Evet / Hayır

Charlson Komorbidite Skoru:

Hastaya mekanik ventilatör uygulandı mı Evet / Hayır

Beslenme yolu: Gastrik / Post-pilorik / Parenteral

Parenteral besleniyorsa neden:

\_\_\_\_\_

## Günlük Gastrointestinal Sistem Değerlendirmesi

Tanım	Derece	Gün ( var / yok )						
		1	2	3	4	5	6	7
Hastada gastrointestinal semptom yok, enteral beslenmeye başlandı (YBÜ'nün beslenme protokolüne uygun şekilde)	AGH <sup>1</sup> yok							
Genellikle kendini sınırlayan GI semptomlar <ul style="list-style-type: none"> <li>- Batın cerrahisi, travma veya müdahale (endoskopik vs.) sonrası post-op bulantı ve/veya kusma</li> <li>- Barsak seslerinin kaybolması, özellikle; <ul style="list-style-type: none"> <li>o Abdominal cerrahiyi takip eden günler,</li> <li>o Post-operatif opioid analjezi,</li> <li>o Derin sedasyon,</li> <li>o Şok tablosunda kabul edilen hastada ilk günler</li> </ul> </li> <li>- Hafif ishal (sıvı veya elektrolit müdahalesi gerekmeyen)</li> <li>- Abdominal distansiyon</li> </ul>	1° AGH							
Müdahale gerektiren GI semptomlar <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastroparezi (yüksek GRV<sup>2</sup> – GRV&gt;200mL) (GRV değeri alttaki tabloda not edilecektir)</li> <li>- Alt GI yol paralizi</li> <li>- Ciddi diyare (sıvı veya elektrolit müdahalesi gereken)</li> <li>- 1. derece İAH (İAB 12-15mmHg)</li> <li>- Gastrik içerik veya dışkıda görülen kan</li> </ul>	2° AGH							
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tedaviye rağmen devam eden; <ul style="list-style-type: none"> <li>o Yüksek GRV (GRV&gt;500mL)</li> <li>o Kusma</li> <li>o Persistan GI paralizi</li> </ul> </li> <li>- Abdominal distansiyon (subjektif) ve/veya barsak dilatasyonunun (objektif) kötüleşmesi</li> <li>- İAH'nin progresyonu (2. derece, 15-20 mmHg)</li> <li>- Mekanik ileus</li> <li>- Persistan abdominal sepsis (komplike peritonit, pankreatit vb.)</li> </ul>	3° AGH							
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nekrozun eşlik ettiği kalın barsak iskemisi</li> <li>- Hemorajik şoka neden olan GI kanama</li> <li>- Ogilvie sendromu</li> <li>- Dekompresyon gereken abdominal kompartman sendromu</li> </ul>	4° AGH							

<sup>1</sup>AGH: Akut gastrointestinal hasar

<sup>2</sup>GRV: Gastrik rezidüel volüm

Reintam et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):384-394.

Parametre	Gün						
	1	2	3	4	5	6	7
Gastrik rezidüel volüm ölçümü (mL, eğer endikasyon varsa not edilecek)							
İntraabdominal basınç (mmHg, eğer endikasyon varsa not edilecek)							
SOFA skoru							
Vücut ısı (°C, en yüksek değer; hipotermi mevcutsa en düşük değer)							
Ortalama arter basıncı (takip günündeki en yüksek ve düşük değer)							
Sıvı dengesi (mL, aldığı sıvı / çıkardığı sıvı)							
Noradrenalin dozu (mcg/kg/dk, takibinde ihtiyacı olduysa, takip günündeki en yüksek doz)							
Mekanik ventilatör uygulandı ise	İnvaziv / non-invaziv						
	Tepe basıncı / plato basıncı						
	Mod (Volüm kont., basınç kont.)						
Beslenme hedefinin %80'ine ulaşıldı mı? (Evet:E, Hayır:H) Eğer ulaşamadıysa sebep? (Beslenme intoleransı <sup>3</sup> / Diğer)							

<sup>3</sup>Beslenme intoleransı: Enteral beslenme başlangıcından sonraki 72 saatte 20kcal/kg/gün kalori içeren enteral beslenmenin sağlanamaması veya enteral beslenmenin herhangi bir klinik nedenle kesilmek zorunda kalması

Reintam et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Med. 2012; 38(3):384-394.

Lavman ihtiyacı oldu mu (48 saat spontan defekasyonsuz süreç) Evet / Hayır

Prokinetik ajan uygulandı mı? Evet / Hayır

Opioid analjezik uygulandı mı? Evet / Hayır

Doz:

Takibinde GIS kanama oldu mu? Evet / Hayır

Hastanın takibinde akut böbrek hasarı gelişti mi? (KDIGO kılavuzuna göre) Evet /

Hayır

Hastayla ilgili özel notlar: ... ..

## LABORATUVAR

Parametre	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
BUN (mg/dL)							
Kre (mg/dL)							
Ca (mg/dL)							
Albumin (g/dL)							
ALT (U/L)							
Hb (g/dL)							
Trombosit ( $\times 10^9/L$ )							
CRP (mg/L)							
Prokalsitonin (ng/mL)							
Kan gazı	pH						
	pCO <sub>2</sub> (mm Hg)						
	pO <sub>2</sub> (mm Hg)						
	spO <sub>2</sub> (%)						
	HCO <sub>3</sub> (mmol/L)						
	Laktat (mmol/L)						
D-dimer (ng/mL)							
i-FABP							
Sitrülin							