



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE
REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİS HASTALARINDA TOTAL PARENTERAL NUTRİSYONDA LİPİD
SEÇİMİNİN PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Çağatay KÜÇÜKBİNGÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Murat GÜNDÜZ

ADANA - 2016

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, tezimin hazırlanmasında ve mesleki vizyon sahibi olmamda emeği olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. H. Murat GÜNDÜZ'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdulkadir Geylan Işık'a, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek'e, Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç'e, Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na, Uzm. Dr. Murat Türkeün Ilginel'e, Uzm. Dr. Ebru Biricik'e, Uzm. Dr. Feride Karacaer'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Gece-gündüz çok zor koşullarda bir aile gibi çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni her zaman destekleyip yanımda olan aileme ve bu mesleği seçmemi sağlayan, hayatımın en kıymetli hediyesi kızım Çağla'nın biricik annesi, sevgili eşim Emine Gülen'e sabrı ve yanımda olduğu için şükranlarımı sunarım.

Dr. Çağatay KÜÇÜKBİNGÖZ

Adana, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis.....	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Patofizyoloji	9
2.1.5. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları	11
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.1.7. Tanı	15
2.1.8. Tedavi.....	20
2.2. Sepsis ve Beslenme	23
2.2.1. Nütrisyon Uygulama Yolları.....	23
2.2.1.1. Enteral Nütrisyon.....	23
2.2.1.2. Parenteral Nütrisyon	25
2.3. Yağ Asitleri	26
2.4. Sepsis ve Yağ Asitleri	29
3. MATERYAL ve METOD	31
3.1. Hastaların Seçimi	31
3.2. Hastalara Beslenme Uygulaması.....	31
3.3. Örneklerin Toplanması.....	31
3.4. İstatistiksel Metod	32
4. BULGULAR.....	33

4.1. Demografik Bulgular	33
4.2. İnterlökin-1 Ölçümleri	33
4.3. İnterlökin-6 Ölçümleri	35
4.4. İnterlökin-8 Ölçümleri	37
4.5. TNF alfa Ölçümleri	38
4.6. Yan Etkiler	40
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	50

TABLULAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Sepsisin Tanı Kriterleri	5
Tablo 2. Sofa Skoru	7
Tablo 3. Virülans Faktörleri	9
Tablo 4. Yağ Asitleri.....	27
Tablo 5. Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Dağılımı.....	33
Tablo 6. Gruplara Göre Interlökin-I Düzeylerinin Dağılımı	34
Tablo 7. Gruplara Göre Interlökin-6 Düzeylerinin Dağılımı.....	36
Tablo 8. Gruplara Göre Interlökin-8 Düzeylerinin Dağılımı.....	37
Tablo 9. Gruplara Göre TNF Alfa Düzeylerinin Dağılımı	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Gruplara göre Interlökin-I düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.550)	35
Şekil 2. Gruplara göre Interlökin-6 düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.131).....	36
Şekil 3. Gruplara göre Interlökin-8 düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.578).....	38
Şekil 4. Gruplara göre TNF alfa düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.282)	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACCP	: American College of Physicians
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
CRP	: C-Reaktif protein
DHA	: Doksaheksaenoik asit
DIK	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
EPA	: Eikasopantaenoik asit
ESCIM	: European Society of Intensive Care Medicine
GM-CSF	: Granulo-Monosit Koloni Stimule edici Faktör
IFN-γ	: Interferon gamma
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
LCT	: Uzun zincirli yağ asitleri
MCT	: Orta zincirli yağ asitleri
MODS	: Multi Organ Disfonksyon Sendromu
PAF	: Platelet Aktive edici Faktör
PCT	: Prokalsitonin
PUFA	: Poliansature yağ asitleri
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SIS	: Surgical Infection Society
TNF-α	: Tumor nekroz faktör alfa
TPN	: Total parenteral nutrisyon
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
ω-3	: Omega 3 yağ asileri
ω-9	: Omega 9 yağ asitleri

ÖZET

Sepsis Hastalarında Total Parenteral Nutrisyonda Lipid Seçiminin Proinflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, Yoğun Bakımda sepsis tanısı olan hastalarda MCT/LCT, LCT/ ω -9 ve MCT/LCT, ω -3, ω -9 lipid içeren parenteral nutrisyon ile beslenen hastalardaki inflamatuvar sitokin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; 18 yaş üzeri, sepsis tanısı almış, total parenteral nutrisyon desteği alan toplam 30 hasta dahil edildi. Sepsis tanısı; ispatlanmış bir enfeksiyon kaynağı ile SIRS (taşikardi, takipne, ateş, lökositoz) kriterlerinin birleşimi olarak kabul edildi. Hastalar parenteral nutrisyon içeriği olarak randomizasyon ile 3 gruba ayrıldı: GRUP A: (n:10), 1g/kg MCT/LCT içeren TPN; GRUP B: (n:10), 1 g/kg LCT ve ω -9 içeren TPN; GRUP C: (n:10), 1g/kg MCT/LCT, ω -9 , ω -3 içeren TPN. Çalışmaya dahil edilen hastaların beslenmeye ilk başladıkları gün 0. gün olarak alındı. 0,3 ve 5. günlerde kan örnekleri toplanarak; TNF- α , IL-1, IL-6, ve IL-8 değerlerine bakıldı. Hastalarda gelişen yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortanca yaşı 52 (19-81); cinsiyet dağılımı incelendiğinde hastaların % 80'i (24 kişi) erkektir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri 25.1 ± 3.3 kg/cm² dir. Hastaların SOFA skor dağılımı incelendiğinde ortanca 5 (4-9) olduğu saptanmıştır.

Hastaların başlangıç, üçüncü ve beşinci günlerde ölçülen IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α dağılımlarının gruplara göre zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Ancak istatistik olarak anlamlı fark elde edilememiştir (p > 0.05).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, total parenteral nütrisyonun bir komponenti olarak uygulanan hem MCT/LCT, hem LCT/ ω 9 hem de MCT/LCT- ω 9- ω 3 karşılaştırıldığında sepsiste proinflamatuvar sitokin düzeyi açısından birbirlerine üstün olmadıkları, ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin artışına da yol açmadıkları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, lipid, total parenteral nutrisyon.

ABSTRACT

The Effect of Lipid Choice in Total Parenteral Nutrition on Proinflammatory Cytokine in Sepsis Patients

Objective: We aimed to compare the inflammatory cytokine levels in patients who diagnosed with sepsis in critical care unit and take parenteral nutrition containing lipids MCT/LCT (long and midium chain fatty acids), LCT and omega-9 (ω -9) and mixed (MCT/LCT, ω -3, ω -9) in this study.

Materials and Methods: We included in this study 30 patients who are older than 18 years old, diagnosed sepsis and took total parenteral nutrition. The diagnosis of sepsis was considered due to combination of confirmed source of infection and SIRS criterias (tachycardia, tachypnia, fever, leucocytosis). Patients were divided into 3 randomized groups in terms of what parenteral nutrition have been taken. GROUP A : (n:10); TPN included MCT/LCT 1g/kg, GROUP B : (n:10); TPN included LCT and ω -9 1 g/kg, GROUP C: (n:10); TPN included MCT/LCT, ω -9, ω -3. The first day of patients included in the study started on taking nutrition was admitted as day 0. Blood samples were drawn at the day of 0., 3. and 5; TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 levels were evaluated. Adverse effects were recorded.

Results: 30 patients' included in the study median age is 52 (19-81) and 80% of them (24 patients) are male. Patients mean body mass index is 25.1 ± 3.3 kg/cm². Patients' median SOFA score is 5 (4-9).

We examined IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α distribution on the day of the first, third and fifth days depending on time but they were not statistically significant ($p > 0.05$) when we compared the study groups.

Conclusion: When we compare MCT/LCT, LCT/ ω -9 and MCT/LCT, ω -3, ω -9 which are given as a component of total parenteral nutrition we concluded that there was no superiority to others in terms of proinflammatory cyctocin levels in sepsis and they didn't increase proinflammatory cyctocins.

Key Words: Sepsis, lipid, total parenteral nutrition.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların gerek yatış sebebi olarak gerekse yatış esnasında bir komplikasyon olarak karşılaştığı en ciddi problemlerin başında sepsis gelmektedir. Tüm destekleyici tedaviler ve güçlü antibiyotiklere rağmen % 30–70 oranında ölümlerle sonuçlanmakta, yaşayanlarda ise yaşam kalitesini önemli oranda düşürmektedir ^(1,2).

Sepsiste; inflamatuvar reaksiyonlar, humoral, hücresel veya moleküler yolu kapsamaktadır. Sistemik inflamasyon, vücut ısısı, lökosit sayımı, kalp hızı, solunum hızı ve kan basıncındaki değişikliklerle ortaya çıkar. Bu bulgular sepsis için ne spesifik ne de sensitiftir ⁽³⁾. Son yıllarda bu kriterlere ek olarak prokalsitonin, IL–6 ve IL–8 gibi sitokinler, neopterin, endotoksin ve endotoksin aktivite assay, lipopolisakkarid bağlayan protein, myeloid hücreler üzerinden eksprese edilen tetikleyici reseptör–1 (TREM–1) gibi biyoaktif moleküllerin kullanımı önerilmiştir. Bunların birkaçı kullanıma girmiş olup, bir kısmı için de araştırmalar devam etmektedir.

Artan yoğun bakım hasta sayısı ve tıptaki ilerlemelerle, yoğun bakımda yatan hastalarda sıvı ve elektrolit desteği, nutrisyon desteği, mekanik ventilasyon tedavisi ve diğer yaşamsal alanlarda destek daha da önem kazanmıştır. Kritik hastalarda beslenmenin mortalite, morbidite, ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, hastanede kalış süresi, enfeksiyonlara yatkınlık gibi birçok parametreye etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle nutrisyonun daha iyi temellere oturması gerekliliği doğmuştur. Beslenme yağ, karbonhidrat ve aminoasit gibi makro besinler ile vitaminler ve iz elementler gibi mikro besinlerden oluşmaktadır ⁽⁴⁾.

Beslenme içeriğindeki yağ bileşiminin kritik hastada ayrı bir önemi vardır. Normal dengeli bir beslenmede, organizmanın kalori gereksiniminin ortalama %30-35'lik bir bölümü besinlerdeki yağlardan karşılanmaktadır. Bu nedenle parenteral nütrisyon uygulamalarında yağ emülsiyonları önemli yer tutmaktadır. İntravenöz lipid emülsiyonları hem yüksek kalori hem de esansiyel yağ asitlerini içermeleri nedeniyle giderek daha yaygın kullanılmakta ve günümüzde total parenteral nütrisyonun vazgeçilmez bir komponenti olarak görülmektedir ⁽⁴⁾. Lipidlerin oksidasyonu sırasında yaklaşık 9 kcal/g enerji elde edilmektedir ⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, sepsis hastasında total parenteral nutrisyon amacıyla uygulanan MCT/LCT, LCT/ ω -9 ve MCT/LCT, ω -3, ω -9 emülsiyonlarının proinflamatuvar sitokin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, yıllar boyunca tıp dünyasının tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunlarının başında yer almıştır. Son yıllarda, organ destek sistemlerinde ilerleyen teknolojiye ve bu teknoloji sayesinde sepsis fizyopatolojisinin daha da iyi aydınlatılmasına rağmen, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Özellikle şok belirtilerinin tabloya eklendiği durumlarda, en iyi merkezlerde bile sepsise bağlı mortalite oranı %30–70 arasında değişmektedir ⁽⁶⁾.

Sepsis, ‘konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt’ olarak tanımlanır ^(7,8). Ağır sepsis, septik şok, çoklu organ disfonksiyonu sendromu (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) ve çoklu organ yetmezliği sepsise yol açan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)’nun süregelen olarak ilerlemesi sonucu gelişir. Sepsis ilerledikçe morbidite ve mortalite de artmaktadır ^(9,10). Bu nedenle erken tanı konulması önemlidir. Şok veya organ işlev bozukluğu gelişmeden tanı konulması, enfeksiyon kaynağının hızla araştırılmasına, antibiyoterapiye erken başlanmasına olanak sağlar.

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanımlar

Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine-SCCM) 1992 yılında bir araya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisine belli standartları getirmek üzere yaptıkları uzlaşma toplantısında sepsis için enfeksiyon tanımı yapılırken ‘Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu’ (Systemic inflammatory response syndrome-SIRS) gibi yeni bir tanım da getirilmiştir ⁽¹¹⁾. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak kategorize edilmiştir. Buna göre;

Enfeksiyon: Mikroorganizmaların, normalde steril olan konak dokularında bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır ve tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu: Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması

1. Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması,
2. Kalp atım hızının $>90/\text{dk}$ olması,
3. Solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması,
4. Lökosit sayısının $>12000 /\mu\text{L}$ veya $<4000 /\mu\text{L}$ olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formu bulunması.

Sepsis: SIRS bulgularının iki veya daha fazlasının bulunması + enfeksiyon varlığı.

Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir.

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

Çoklu organ yetmezliği sendromu (Multiple organ dysfunction syndrome-MODS): Akut hastalık tablosu içinde olan hastada çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulunmasıdır⁽¹¹⁾.

Bahsedilen tanımlar kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış ancak patofizyolojideki yeni bilgiler ve buna bağlı yaklaşımlarla tanımlamalar sürekli gözden geçirilmektedir. Bu amaçla sepsisle ilgilenen dernekler olan; ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)'nin destekleri ile Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı Aralık 2001'de Washington'da toplanmış ve bu toplantıda, sepsis fizyopatolojisindeki gelişmeler ve 1992 tanımları göz önünde bulundurularak, sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıda sepsis tanısı için henüz bir standart olmadığı ve önerilerin ancak hasta başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı vurgulanmıştır⁽¹²⁾. Araştırmacılar SIRS tanısında, klinik bulgularla beraber, serumda IL-6, prokalsitonin (PCT) veya C-reaktif protein (CRP) artışı varlığının kullanılabileceği yorumunu yapmışlardır. SIRS belirteçleri özgül olmadığı için bu toplantıda

‘enfeksiyona sistemik inflamasyon yanıt’ belirteçleri eklenmiştir (Tablo 1) ⁽¹²⁾. Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle bu tabloya organ fonksiyon bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Belirlenen parametrelerin dışında klinisyenin hasta başındaki değerlendirmesi de önemlidir. Enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın ‘septik görüntüsü’ nün saptanması da değerli bir kriterdir.

Tablo 1. Sepsisin Tanı Kriterleri ⁽¹²⁾

Enfeksiyon Gösterilmiş veya şüphe edilen enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:
Genel parametreler Ateş (> 38.3°C) Hipotermi (santral sıcaklık < 36°C) Kalp atım hızı > 90/dk ya da yaşa göre normal değer 2 Standart Sapma (SS) yukarısı Takipne Bilinç durumunda değişiklik Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca > 20 mL/kg) Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu > 140 mg/dL ya da 7.7 mmol/L)
İnflamatuvar parametreler Lökositoz (BK >12,000 μ L-1) Lökopeni (BK < 4000 μ L-1) Normal BK sayısı ve immatür formların % 10’dan fazla olması Normal değer 2 SS’dan daha fazla üzerinde plazma C-reaktif proteini Normal değer 2 SS’dan daha fazla üzerinde plazma prokalsitonini
Hemodinamik değişkenler: Arteriyal hipotansiyon - erişkinde SKB < 90 mm Hg, OAB < 70 mm Hg, veya - SKB’ında >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre iki SS daha düşük azalma
Organ disfonksiyon parametreleri Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) Akut oligüri (uygun sıvı resütitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat) Kreatinin artışı > 0.5 mg/dL ya da 44.2 μ mol/L Koagülasyon anormallikleri (INR > 1.5 ya da aPTT > 60 saniye) İleus (barsak sesleri yok) Trombositopeni (trombosit sayısı < 100,000 μ L-1) Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirübini > 4 mg/dL ya da 70 μ mol/L)
Doku perfüzyon parametreleri Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L) Azalmış kapiller yeniden dolum ya da deride beneklenme

2001 toplantısında alınan kararlar ana hatları ile a

şağıda sıralanmıştır:

1) Sepsis, ciddi sepsis ve septik şok ile ilgili mevcut tanımlamalar günümüzde de klinisyenler ve araştırmacılar için yararlıdır. Enfeksiyona karşı konakçı yanıtını

tanımlayan bu katagorilerin değiştirilmesine neden olacak ek deliller ortaya çıkana dek, 10 yıl önce tanımlandığı şekilde kalmalıdır.

2) Bu tanımlar enfeksiyona karşı konakçı yanıtının önceden belirlenmesine ve tam bir evrelemeye olanak sağlamazlar.

3) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu yararlı bir kavram olarak kalsa dahi, 1992 yılında SIRS için yayınlanan tanısal kriterler aşırı hassas ve non-spesifiktir.

4) Sepsis ile ilgili belirti ve bulguları içeren genişletilmiş bir liste enfeksiyona klinik yanıtı daha iyi yansıtacaktır.

5) Sepsisin kullanımında olan tanımlamaları, bu durumların immünolojik ve biyokimyasal özellikleri daha iyi anlaşıldıkça ileride daha saf hale getirilir ve test edilebilir.

6) Ciddi enfeksiyonu olan kritik hastaların tedavisinin, sepsis için bir evreleme sisteminin (PIRO) geliştirilmesini takiben düzelebileceği varsayımı yapılmıştır. Sepsisin ilerleyişinin daha iyi tanımlanmasını sağlayabilecek olan bu evreleme sistemi, predispozan faktörler ve premorbid koşullar, altta yatan enfeksiyonun doğası, konak yanıtının özellikleri ve sonuçta gelişen organ işlev bozukluğunun boyutuna dayanarak sendromun daha iyi tanımlanmasına yol açabilir ⁽¹²⁾.

şubat 2016’da Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) konsensus konferansında sepsis ile ilgili yeni tanımlar açıklanmıştır. Çalışma grubu buna göre artık sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları yerine, sepsisi “Konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” şeklinde tanımlanmaktadır.

Çalışma grubu artık septisemi ve ciddi sepsis tanımlarının terk edilmesini SIRS’ın ise kullanılmamasını öneriyor. Sepsis tanısı için tanılı yada şüpheli enfeksiyon varlığına ek olarak SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assesment) skorunun 2’nin üzerinde olmasını ve YB dışında sepsis şüphesinin değerlendirilmesi için de qSOFA skorunun kullanılmasını (2 veya 3 qSOFA kriteri:Hipotansiyon ≤ 100 mmHg,Bilinç bozukluğu $GKS \leq 13$,Takipne $\geq 22/dk$), septik şok tanımını için de klinikte hipovoleminin olmadığı durumlarda $MAP > 65$ mmHg olması için vazopressör desteği gerektiren ve laktat seviyesi $> 2mmol/L$ olan hastalar için kullanılmasını önermektedir ⁽¹³⁾.

Tablo 2. Sofa Skoru

	1*	2	3	4
Solunum PaO₂/FiO₂	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var/yok	≤100 ve MV var
Kardiyovaskuler Hipotansyon	OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve dobutamin**	Dopamin>5 ya da adrenalin≤0.1 ya da noradrenalin≤0.01**	Dopamin≥15 ya da adrenalin>0.1 ya da noradrenalin>0.1**
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Koagulasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	≤150 000	≤100 000	≤50 000	≤20 000
Böbrek Kreatinin mg/dl ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤500 ml/gün	>5 Debi≤200 ml/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<9

*Bu sınırın altındaki değerler 0 puan alır.

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

MV: mekanik ventilasyon, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **GKS:** Glaskov koma skoru.

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsis epidemiyolojisi ile ilgili son yıllarda oldukça geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular sepsis morbidite ve mortalite oranları ile yoğun bakım enfeksiyonlarının artmakta olduğunu göstermiş ve klinisyenler tarafından ürkütücü bulunmuş. Martin ve ark. ⁽¹⁴⁾ ABD’de 1979 yılından 2000 yılına dek 10.319.418 sepsis vakası izlendiğini ve bunun hastaneye yatan hastaların %1,3’ünü oluşturduğunu bildirmişlerdir. 1997–98 yılları arasında sekiz ülkede ve 28 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) toplam 14.364 hastada yapılan çalışmada 3034 enfeksiyon saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan hastalarda %28 sepsis, %24 ağır sepsis, %30 septik şok tanımlanırken, %18 hasta sınıflandırılmamıştır. Mortalite enfekte olmayan hastalarda %16,9 oranında iken, hastane enfeksiyonu olan hastalarda %53,6’ya yükseldiği gözlenmiştir ⁽¹⁵⁾. Toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber YBÜ’deki nazokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾.

2.1.3. Etiyoloji

Sepsis tablosu; bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitlerden kaynaklanabildiği gibi, ağır travma veya pankreatit gibi nonenfeksiyöz olaylarda da gelişebilmektedir. Olguların yarısında etken gösterilememesine karşın, bu grubun çoğunluğunun

antibiyotik tedavisine yanıt vermesi, bu hastalarda da etkenin bakteriyel olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁶⁾.

Değişik çalışmalarda; gram negatif bakterilerin sepsisli hastalarda %20–64, gram pozitif bakterilerin ise %27–74 arasında etken olarak izole edildiği bildirilmiştir. Gram negatif bakteriyel sepsislerde en sık etkenler, sıklık sırasına göre; E.coli, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus, Acinetobacter ve Klebsiella türleri ile diğer nadir gram negatif bakteriler izole edilmektedir. Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise; koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus ve enterokok türleri en sık etken olarak izole edilmektedir⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir. Bakteri spektrumunun tekrar gram pozitif mikroorganizmalara kayma nedenleri arasında hızla kullanıma giren üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram negatif bakterilere çok etkili yeni antibiyotiklerin kullanımının artması, tıbbın artan olanakları ile daha uzun yaşama imkanı sağlanan kanser, kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları olan kişilerde uzun süreli kalıcı intravasküler kateter uygulamasının artması, değişik vücut içi protez (kalça, diz gibi eklem protezleri, kalp kapakçıkları) kullanımının artması, kronik ambulatuvar periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir. Birçok vücut bölgesinde yabancı materyallerin kullanıma girmesi ile bu materyale yapışabilme özelliği olan koagülaz negatif stafilokokların etken oldukları sepsis insidansında önemli bir artış olmuştur⁽¹⁸⁾.

Bütün sepsis olgularının %5-15'inden anaeroplara sorumludur. En sık izole edilen etken Bacteroides fragilis ve fusobacterium türleridir. Diğer anaeroplara daha az sıklıkla sepsis etkenidirler⁽¹⁷⁾.

Ayrıca son yıllarda sepsis olgularının yaklaşık % 5'i başta Candida türleri olmak üzere mantarlarla gelişmektedir. Bu durumu hazırlayan risk faktörleri arasında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral hiperalimentasyon, intravasküler kateter uygulaması ve kortikosteroid tedavisi sayılabilir⁽¹⁸⁾.

Hastanede sepsis gelişen hastaların %20'sinde ise birden fazla mikroorganizma (polimikrobiyal sepsis) saptanmaktadır⁽¹⁸⁾.

2.1.4. Patofizyoloji

Sepsis etken mikroorganizma ile konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Yani hem konağın cevabı hem de etken mikroorganizma sepsisten sorumludur ⁽¹⁹⁾.

Sepsiste en sık izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive ettiği bilinen hücresel yapı ve toksinleri Tablo 2’de özetlenmiştir ⁽¹⁷⁾.

Tablo 3. Virülans Faktörleri

Bakteri	Virülans Faktörü
S. pneumoniae	Kapsüler, Polisakkarit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit,
C. substans,	M-Protein, Pnömolizin
Grup A streptokoklar	Kapsül (Hyalüronik asit, Peptidoglikan, Lipoteikoik asit, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B,C), Streptolizin O-S,
S. aureus	Kapsül, Protein, Polisakkarit A, Lipoteikoik asit, Peptidoglikan, Koagülaz, ‘Clumping’ faktör, Stafilokinaz, Hyalüronidaz, Pirojenik ekzotoksin (A,B), Eksfoliyatif toksin, Enterotoksin (A-E), TSST-1
E. coli	Alfa-hemolizin, Endotoksin,
P. aeruginosa	Slimeglikolipid, Endotoksin, Ekzotoksin A, Hemolizin,
C. histolyticum	Histolikolizin (delta-toksin)

Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında etkisi en iyi bilinen yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan Lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki endotoksinlerdir. Endotoksin dışında diğer bazı bakterilerde bulunan toksinler, Gram pozitif bakteri ve mantar hücre duvarı yapıları ve virüsler de sepsis kaskadını başlatabilme potansiyeline sahiptirler. LPS’ler ilk olarak özel plazma proteinleri (LPS-Binding Proteinler) tarafından bağlanmaktadır. Gram negatif bakterilerden köken alan LPS dışında gram pozitif bakterilerden köken alan peptidoglikan fragmanları ve lipoteikoik asitin başlangıçta hangi proteinlerle etkileşimde bulunduğu bilinmemektedir. Olasılıkla LPS ile aynı konak hücreleri etkileyip aktive ettiği düşünülmektedir. Çünkü her iki olayda da aynı mediyatörlerin ortaya çıktığı görülmüştür ⁽²⁰⁾.

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler,

endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1, 2, 6 ve 8 (IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8) ve trombosit aktive eden faktör (PAF)'dür ⁽²¹⁾. Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yolla prostoglandinler ve tromboksan A2, lipooksijenaz yolla ise lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin ve TNF- α , IL-1 gibi mediyatörler, araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive eder. Tromboksan A2 kuvvetli vazokonstriktör ve prostoglandinler vazodilatör etkiye sahiptir. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumunda rol alırlar ⁽²²⁾. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive eder. Gama interferon (IFN- γ), IL-2, IL-4 ve granülosit-monosit koloni stimule eden faktör (GM-CSF) oluşur. Bu esnada koagulasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur ⁽²³⁾.

Enfeksiyona sistemik cevap, bu salınan mediyatörler tarafından oluşturulur. Bu mediyatörlerin bir kısmı inflamatuvar yanıtı yol açan (proinflamatuvar) (TNF- α , IL-1, IL-8) ve bir kısmı ise inflamasyonu engelleyen (antiinflamatuvar) (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir.

Normalde sitokin cevabı belli bir düzen içerisindedir. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon takip eder. Bu reaksiyonların sonucu olarak ta sepsis klinik tablosu ortaya çıkar ⁽²⁴⁾. TNF- α ve IL-1'in birçok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsiste ateş, hipotansiyon, şok patogenezinde rol oynayan en önemli neden sitokinlerdir ⁽²⁵⁾. IL-6 ve 10, TNF- α sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immunglobulinlerin etkisini artırır, T lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder ⁽⁸⁾.

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranulasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır ^(21,22). Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagulasyonun aktivasyonu, tromboz, trombositlerin ve

pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir. Dissemine intravasküler koagülopati, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir. Hasar kontrol edilemez ise metabolik anarşi gelişir ve hasta ölür^(21, 23).

Genetik faktörlerin de sepsiste önemli olabileceği gösterilmiştir. TRL-4'teki mutasyonların gram negatif sepsise duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Ağır sepsis/septik şok patogenizde, apoptoz yoluyla hücre ölümünün önemli rol oynadığına dair bulgular giderek artmaktadır. Deneysel sepsis modellerinde, LPS ve TNF- α gibi pek çok proinflatuar mediatörün, endotel ve diğer çeşitli hücre tiplerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastalarda, lenfositler ve intestinal epitel hücrelerinde yaygın apoptoz olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾.

Bağışıklık sisteminin hücrelerinin kaybı ile beraber apoptozun artmış olmasının sepsis sırasında ve travma sonrasında immunesüpresyonun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir⁽²⁸⁾.

Sonuç olarak, sepsis seyrinde enfesiyonun kendisinden çok, inflamatuar yanıtlar daha büyük problem gibi görünmektedir. Ancak, sepsis patogenezinin karmaşık olması, tek bir hedefe yönelik tedavi girişimlerinin başarısız olmasının nedeni olmuştur⁽²⁹⁾.

Septik bir hastada bağışıklık/ enflamatuvar olayların daha doğru ve kesin olarak belirlenmesinin, sepsis tedavisinde geliştirilecek tedavi stratejilerinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir⁽³⁰⁾.

2.1.5. Sepsiste Spesifik Organ Tutulumları

Sepsiste bütün organlarda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve gastrointestinal sistemde görülür.

A) Dolaşım Sistemi: Sepsiste, doku oksijen gereksinimini sağlayan metabolik otheregülasyonda belirgin bozukluk söz konusudur. İnflamasyon sonucu salınan vazoaaktif mediyatörler infeksiyon bölgesinde vazodilatasyon ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olur. Bu vazodilatatör mediyatörler arasında endotelyal hücreler tarafından üretilen prostasiklin (PGI₂) ve Nitrik Oksit (NO) önem taşımaktadır.

NO'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir ⁽³¹⁾. Endotoksin etkisiyle damar endotel ve düz kaslarında NO sentaz enziminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu etkinin sistemik dolaşıma da yayılması halinde; santral, bölgesel ve mikrosirkülasyonda gereksinim duyulan oksijenin iletimini sağlayan kontrol mekanizmaları NO gibi mediyatörler tarafından baskılanabilir.

Vazodilatasyonun devamlılığına katkıda bulunabilecek potansiyel faktörlerden birisi de Antidiüretik Hormon (ADH=Vazopressin)'un azalmış kompensatuvar sekresyonudur. Septik şoklu hastalardaki plazma ADH düzeylerinin, benzer sistemik kan basınçlarına sahip kardiyojenik şoklu hastalara göre çok daha düşük düzeylerde (1/7'si kadar) olduğu saptanmıştır ⁽³²⁾. Bunun nedeni bilinmemekle birlikte, intravenöz katekolaminler ile tedaviye rağmen kan basıncında artış gözlenmeyen hastalarda vazopressin infüzyonu ile kan basıncının ortalama 92/52 mmHg'dan, 146/66 mmHg'ya yükseldiği gözlenmiştir.

Sistolik ve diyastolik ventriküler performanstaki değişiklikler sepsisin erken bulgularındandır. Başlangıçta ventriküler fonksiyon Frank-Starling mekanizmasını kullanarak kardiyak debiyi artırabilir. Bu artış, sepsis komplikasyonu olan sistemik vazodilatasyonun varlığında kan basıncını sürdürebilmek için oldukça önemlidir. Önceden kardiyak hastalığı olan hastalar bu yolla kardiyak debi artışını sağlayamayabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda sorun olmaktadır.

Mikrosirkülasyon en önemlisi olmasa da sepsis sendromundaki zedelenmede anahtar hedef organdır. Sepsiste fonksiyonel kapiller sayısında bir azalma söz konusudur ve bu da oksijenin maksimal iletiminde yetersizlikle sonuçlanır. Bazen bu kapillerlerde kan akımı ya hiç yoktur ya da intermittan akım mevcuttur. Bu durum, doku ödeminin dışarıdan kapillerlere bası yapması, endotelial şişme ve kapiller lümeninin eritrosit ve lökositler tarafından tıkanmasına bağlı olabilir.

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en şiddetli göstergesi hipotansiyondur. Bu durum kısmen arteriyel vasküler tonusta azalma ve endotelial permeabilite artışının sonucu olarak ortaya çıkan intravasküler sıvı volümünün redistribüsyonuna bağlıdır. Ayrıca kalbe venöz dönüşü azaltan venöz dilatasyon ve miyokardı deprese eden maddenin salınımının da rolü vardır.

B) Akciğerler: Sepsiste gelişen yaygın endotel zedelenmesi, akciğerde de alveolokapiller membranda zedelenmeye yol açmaktadır⁽³³⁾. Sepsisli hastaların % 20-50'sinde ARDS geliştiği kabul edilmektedir. ARDS'nin son aşaması fibrozis aşamasıdır. Bazı hastalarda fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği tablosu ile hastalar kaybedilir. Bazı hastalarda da fibrozis geriler ve akciğerler fonksiyonel olarak normal hale gelebilir⁽³⁴⁾.

Kapiller endotelin ve alveollerin Tip I epitel hücrelerinin zedelenmesi sonucu; vasküler permeabilite artar ve alveol içine fibrinden zengin kan sıvısı sızar. Tip II alveol hücrelerinin zedelenmesi sonucu sürfaktan sentezi azalır; ayrıca alveol içine sızan sıvıdaki fibrin de önceden mevcut olan sürfaktanı inaktive eder; sonuçta alveoller proteinden zengin bir ödem sıvısı ile dolar. Gaz değişimi ve akciğer kompliyansı bozulur. Fibrinin organizasyonu ile hyalen membranlar oluşur; böylece yüzey gerilimi azalan alveoller kollabe olmaya başlar ve yer yer atelektazik alanlar ortaya çıkar. Ancak bu atelektazik alanlarda kan akımı devam ettiği için ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu olur; oluşan sağ-sol şantlar sonucu venöz kan yeterince oksijen alamadan arteriyel dolaşıma geçer. Arteriyel hipoksemi, progressif hipoksi ve hiperkapni ile ağır bir solunum yetersizliği tablosu gelişir.

C) Gastrointestinal Sistem: Gastrointestinal sistem, doku zedelenmesinin artmasında sepsiste özellikle önem taşıyan bir hedef organ sistemidir. Sepsisteki tipik sirkülatuvar bozukluklar, bağırsakların normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak, bakteri ve endotoksinin lenfatikler ve portal ven yoluyla sistemik dolaşıma translokasyonuna izin verebilir; böylece septik yanıt daha da artar⁽³⁵⁾.

D) Karaciğer: Karaciğer toplam kardiyak debinin %25 ini alması nedeniyle ciddi hipotansiyondan etkilenebilmekte ve karaciğer disfonksiyonu oluşabilmektedir. Karaciğer disfonksiyonu durumunda, endotoksin ve diğer bakteri kaynaklı ürünlerin yeterli eliminasyonu oluşmamakta, beklenen lokal sitokin yanıtı oluşmamakta ve bu da potansiyel zararlı ürünlerin sistemik dolaşıma direkt yayılımına izin vermektedir^(33,35).

D) Böbrekler: Sepsiste özellikle akut tübüler nekroza bağlı Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) gelişebilmektedir^(33,35). Sistemik hipotansiyon böbrek hasarına neden olma açısından en çok suçlanan faktörlerin başındadır.

F) Sinir Sistemi: Sinir sistemi tutulumu bilinç değişiklikleri ve periferik nöropatiye neden olabilmektedir ^(34,36). Ensefalopatinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ates ile birlikte titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi hipotermi de görülebilir. Sepsise bağlı hipotermi; bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olan hastalarda görülür. Hipotermi, sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immüsupressif hastalar sistemik enfeksiyona yatkındırlar ve bu hastalarda ateş görülmeden sepsis gelisebilir.

Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir.

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ates, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelebilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi, sepsisi ilk planda düşündürmelidir. Respiratuvar alkaloz; sepsiste en erken ortaya çıkan metabolik değişikliktir ⁽³⁷⁾.

Sepsiste önemli bir bulgu da; SSS tutulumu olmaksızın hastada mental değişikliklerin olmasıdır. Klinik tablo bir ensefalopatidir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve bilinçte küntlük şeklinde ortaya çıkar.

Sepsis en önemli etkilerini kardiyovasküler sistem üzerinde yapmaktadır. Sepsisin erken döneminde kardiyak debi artar, periferik damar direnci azalır ve arteriyel kan basıncında düşme olur. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır, perfüzyon çok fazla bozulmaz. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi, klinik olarak şok kabul edilmektedir. Hastalarda hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir.

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar hiperventilasyon, ARDS ve solunum kaslarında yetersizliktir. Sepsis, pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömoni gelisebilir. Klinik tablo hipoksi, sağ-sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile

karakterizedir. Solunum kaslarında güçsüzlük, progresif hiperkapni, apne ve ölüme kadar götürür. Akciğer ödemi solunum işini artırır, hipoksi enerji üretimini azaltır. Kardiyak debinin azalması, enerji dağıtımını azaltır. Laktik asidoz ve hipofosfatemi, kas kontraksiyonunu direkt etki ile bozar.

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlarından biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir.

Sepsiste hipotansiyon ile birlikte oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür.

Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık bu hastalarda sık görülür. Direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz düzeylerinde artış görülür.

Sepsis, en sık akut DIC nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akrosiyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda sepsis tanısının konulması zor olmaktadır. Ateş/hipotermi, nedeni açıklanamayan taşikardi, takipne ve şok, periferik vazodilatasyon belirtileri, mental durum değişiklikleri gibi klinik durumlar sepsis düşündürmelidir, olası enfeksiyon odağından kültürler alınmalı ve uygun tedaviye bir an önce başlanmalıdır.

Sepsis düşünülen hastalarda fizik muayene dikkatle yapılmalı ve enfeksiyon odağı bulunmaya çalışılmalıdır.

2.1.7. Tanı

Hastalardan dikkatli anamnez alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi sepsisin erken tanısını koydurur. Hastaların fizik muayeneleri titiz yapılmalı, semptom ve bulgular çok iyi değerlendirilmelidir. Klinik tanı laboratuvar bulguları ile desteklenmelidir.

Laboratuvar;

1. Tam kan sayımı: Lökositoz ya da lökopeni olması beklenir. Periferik yayma incelemesinde beyaz küre sayısı normal olsa bile nötrofillerin toksik granülasyonu bakteriyel infeksiyonu gösterebilir. Lökopeni kötü prognostik bulgudur. Düşük trombosit sayısı, yaygın damar içi pıhtılaşma (Dissemine intravascular coagulation: DIC) ve mikroanjiyopatik hemolizin göstergesi olabilir ⁽³⁸⁾.

2. Biyokimyasal testler: Bakteriyemi ve sepsisli hastalarda bilirubin, alkalen fosfotaz ve transaminaz seviyeleri normalin iki-üç katına kadar yükselebilir. Daha yüksek anormal karaciğer fonksiyonu altta yatan hepatik veya biliyer kanal infeksiyonunu gösterebilir. Giderek kötüleşen karaciğer fonksiyonları ise şiddetli sepsis komplikasyonu olan akalkuloz kolesistit ve hepatoselüler hasarın göstergesi olabilir ⁽³⁸⁾. Şiddetli sepsiste hiperglisemi ya da hipoglisemi görülebilir. Doku hipoksisinin şiddetiyle orantılı olarak plazma laktat seviyesi, üç ile beş kata kadar yükselebilir. Sepsisli hastalarda endotel hasarı ve kapiller protein sızması sonucu 24 saat içinde plazma albumin düzeyi 1,5–2 g/dl düzeyine kadar düşebilir ⁽³⁸⁾.

3. Kan gazları: Tipik olarak erken dönemde respiratuvar alkaloz, geç dönemde ise metabolik asidoz gelişir ⁽³⁸⁾.

4. Koagulasyon parametreleri: DIC'te protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Fibrinoliz görülür ve fibrinojen azalır ⁽³⁸⁾. Koagulasyon sisteminin parametrelerinden antitrombin III(AT III), PT, protein C ve D-dimer'lerin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, ciddi sepsis ve multiorgan yetmezliği tanısı alan hastaların koagulasyon sisteminde yüksek oranda bozulma olduğu, bu hastaların mortalite oranının da yüksek olduğu belirlenmiştir ⁽³⁹⁾.

5. C-Reaktif Protein (CRP): CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinini olup doku hasarı ve inflmasyonun hassas bir göstergesidir. Sağlıklı bir erişkinde plazma CRP düzeyi 10 mg/dl olup inflamatuvar uyarıya yanıt olarak yükselir ⁽⁴⁰⁾. CRP sekresyonu uyarıyı takip eden 4–6 saatlerde başlar, her 8 saatte ikiye katlanır ve 36–50. saatte en yüksek düzeye ulaşır ⁽⁴¹⁾. CRP'nin kullanımını sınırlayan başlıca dezavantajı infeksiyona özgü olmaması enfeksiyöz dışı nedenlerle de yükselebmesidir. CRP düzeyleri, travma, yanık, otoimmün ve romatolojik hastalıklar, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, malignensi ve miyokard infarktüsü nedeniyle yükselebilir ^(41,42).

6. Prokalsitonin (PCT): Kalsitonin hormonunun prekürsörüdür. Normalde 5–50 pg/ml olan PCT düzeyleri sepsis kliniğinin ciddiyeti ile orantılı olarak yükselerek septik şokta en yüksek olmakta; sepsis, ciddi sepsis ve septik şoktaki değerler arasında önemli farklılık bulunmaktadır ⁽⁴³⁾. Ayrıca yaşamayan hastalarda yaşayanlara oranla daha yüksek düzeylerde kalmakta ve yaşayanlarda çok daha kısa sürede normal düzeylere dönmektedir. Bu bulgu PTC'nin sepsis ve ciddi infeksiyonların prognozlarının belirlemek için önemli olduğunu göstermektedir ⁽⁴⁴⁾.

7. Sitokinler: Artmış sitokin seviyesi inflamatuvar süreçte karşı oluşan primer konakçı cevabıdır. Sitokinlerin kinetiği çok hızlıdır, 1–2 saat içinde yükselir, fakat kısa sürede düşer. IL–6 ve IL–8 sistemik inflamasyon ve infeksiyona cevabın şiddetinde yakın ilişkilidir ⁽⁴⁵⁾. Bakteriyel infeksiyona özgün değildir, viral infeksiyon, transplant reddi, otoimmün hastalıklar ve cerrahi girişim gibi durumlarda yükselir. Özellikle nötropenik hastalarda, IL–6 ve IL–8 önemli bir belirteçtir.

İnterlökin-1:

İnterlökin–1 (İL-1) lenfosit aktive eden faktör veya endojen pirojen olarak da adlandırılır. İnterlökin–1 17 kDa ağırlığında IL–1 α ve IL–1 β olmak üzere iki ayrı formda bulunmaktadır. Bu iki form hücre yüzeyindeki aynı reseptöre bağlanarak benzer biyolojik etki gösterirler ve kan dolaşımında eriyebilir halde bulunabilirler ⁽⁴⁶⁾. İnterlökin-1'in tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ayrı reseptörü vardır. Bu reseptörler insan nötrofilleri üzerinde bol miktarda bulunur. Endotoksin, TNF- α ve çeşitli kemotaktik faktörlerle aktive olur. Eriyebilir IL–1 tip 2 reseptörleri, IL–1 aktivitesini düzenler ve serbest IL-1'in hücrel cevabını engeller. İnterlökin–1 β , TNF- α 'ya benzer şekilde sitokin salınımına neden olmaktadır ⁽⁴⁷⁾. Düşük doz IL–1 β 'nın başlıca biyolojik etkisi sınırlı inflamasyona neden olmasıdır. İnterlökin–1 β özgül olarak mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde pıhtılaşma sistemini aktive eder ve yüzey moleküllerini artırarak lökositlerin yapışmasına aracılık eder. Ayrıca mononükleer fagosit ve endotel hücrelerinde kemokin sentezine neden olarak lökositleri aktive eder ⁽⁴⁶⁾. Sistemik dolaşımdaki IL-1 β , TNF- α gibi ateşe, karaciğerden akut faz plazma proteinlerinin sentezine ve metabolik aktivitede artışa (kaşeksi) neden olur.

İnterlökin-1 doğal olarak bulunan inhibitörleri olan tek sitokindir. Bu inhibitörler insan mononükleer fagosit hücrelerinin ürünüdürler ve IL-1'in reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek IL-1 aktivitesini baskırlar⁽⁴⁷⁾.

İnterlökin-6:

Çeşitli hücreler üzerinde, çok sayıda biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. İnterlökin-6 (IL-6) geni, insan 7. kromomunda bulunur. Molekül ağırlığı 22 ve 30 kDA arasında değişir. Aktive B ve T hücreleri, monositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler, nörogial hücreler gibi çok değişik hücreler tarafından sentezlenir. İnterlökin-1, IL-2, TNF ve interferonlar IL-6 sentezini artırırken, IL-4, IL-10, IL-13 inhibe eder. İnterlökin-1, TNF- α ile birlikte sinerjik etki ile T hücre stimülasyonu yapar. T hücrelerin sitotoksik T hücrelerine farklılaşması da dahil olmak üzere differansiyon, aktivasyon ve büyümesinde görev alır⁽⁴⁸⁾. İnterlökin-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit matürasyonunu stimüle etmesidir. İnterlökin-6'nın etkisi ile B lenfositler, immunglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar. Hemopoezi ve trombopoezi uyarır. İnterlökin-1 gibi ateş ve akut faz cevabında rolü vardır. Doku hasarı ve enflamasyon durumunda, hepatositleri aktive ederek C-reaktif protein, fibrinojen haptoglobulin, amiloid gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır⁽⁴⁹⁾. İnterlökin-6, IL-1 ile birlikte proinflamatuvar protein olarak sınıflandırılır. Hipotalamik ateş merkezini uyararak endojen pirojen olarak etki eder. İnterlökin-6'nın interferonlar gibi antiviral etkinliği de mevcuttur ve sınıf I MHC yapımını artırır.

Sağlıklı kişilerde serum IL-6 düzeyleri saptanamamakla birlikte, sepsis, travma, alkolik siroz, greft rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda düzeyleri artar. Yükselen IL-6 düzeylerinin ciddi sepsis ve klinik komplikasyonlarla beraber olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁹⁾.

İnterlökin-8:

Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür⁽⁵⁰⁾. Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktör, (MDGF) olarak

da adlandırılmıştır. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Nötrofillerin kandida albicans üzerine öldürücü etkisi IL-8 ile artırılır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir ⁽⁵¹⁾.

Tümör Nekrozis Faktör- α :

Tümör nekrozis faktörün (TNF) temel hücrel kaynağı lipopolisakkaritlerin (LPS) uyardığı mononükleer fagositlerdir. Ayrıca bu protein antijen ile uyarılmış T hücreleri, aktive edilen doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş mast hücreleri tarafından salgılanır. Aktive olan hücrelerin TNF sentez ve salgılanma olayı çok sayıda ardışık olayı içerir. İlk olay TNF m-RNA'sının transkripsiyonudur (DNA'dan m-RNA sentezi). Bundan sonra TNF m RNA'sının proteine translasyonu gerçekleşir. En son basamak posttranslasyonel modifikasyon basamağıdır. Bu işlemde, TNF preprotein monomerlerinin oluşması, propeptidlerin yıkımı, trimerizasyon ve sekresyon olayıdır ⁽⁵²⁾. TNF- α 'nın biyolojik olarak aktivasyon göstermesi için TNF RI ve TNF RII olmak üzere iki adet reseptörü vardır. TNF- α 'nın biyolojik etkin bir sinyal oluşturabilmesi için en önemli reseptörü TNF RI'dir ⁽⁵³⁾.

Tümör nekrozis faktör- α 'nın vücuttaki biyolojik etkileri çok çeşitli olup şu şekilde özetlenebilir:

1. Tümör nekrozis faktör- α vasküler endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörü oluşturmasına yol açarak endotel yüzeyine lökosit adezyonuna neden olur. Tümör nekrozis faktör- α nötrofilleri uyardır güçlü bir araçtır. Aynı zamanda eozinofil ve mononükleer fagositleri de aktive eder

2. Tümör nekrozis faktör- α mononükleer fagositlerden ve diğer hücrelerden sitokin üretimini uyarır.

3. Tümör nekrozis faktör- α virüslere karşı koruyucu etki gösterir. Sınıf I MHC antijenlerinin çoğalmasına ve virüsten etkilenen hücrelerin immün yanıtla parçalanmasına neden olur ⁽⁵²⁾. Tümör nekrozis faktör- α 'nın bu etkileri mikroplara karşı immün yanıtta kritik öneme sahiptir. Eğer yetersiz TNF- α salgın olursa, yetersiz enfeksiyon yanıtı oluşur. TNF- α 'nın üretimi için gerekli uyarı güçlü ise fazla miktarda

sitokin üretilir ^(54,55). Gram negatif bakteriyel sepsislerde, aşırı TNF- α üretimi olmaktadır. Bu üretilen TNF- α dolaşım kollapsı ve DİK'e neden olmaktadır ⁽²⁸⁾.

4. Tümör nekrozis faktör- α miyokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanmasını bozar.

5. Tümör nekrozis faktör- α vasküler düz kas hücrelerinin tonusunu azaltarak kan basıncını ve doku oksijenasyonunu azaltır.

6. Tümör nekrozis faktör- α damar içinde trombus oluşumuna neden olarak doku kanlanmasını azaltır.

7. Tümör nekrozis faktör- α ciddi metabolik bozukluğa neden olur. Kan glukoz konsantrasyonunu yaşamla bağdaştırmayacak şekilde düşürür ⁽⁵³⁾.

Tümör nekrozis faktör- α 'nın plazma ve serum düzeyleri sepsisli hastalarda yüksektir ⁽⁵⁵⁾. Bunun yanı sıra TNF- α 'nın yükselme seviyesi sepsisin ağırlığı ile orantılıdır. Hayatta kalış süresi ve mortalite ile TNF düzeyleri ilişkilidir.

Mikrobiyoloji: İdeal olan; tedavi başlamadan önce tüm kültürlerin alınmasıdır. Kan kültürü mikrobiyolojik inceleme için çok önemlidir. En az iki set kültür alınmalıdır. Fungal infeksiyonlar için yüksek riskli hastalarda özel besiyerleri kullanılmalıdır. Bütün hastalardan varsa balgam ve idrar mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. Tüm yaralardan ve steril vücut sıvılarından (serebrospinal sıvı, eklem, plevra sıvısı vb...) kültür alınmalıdır. Hastanın klinik gidişine göre gerekirse kültürler tekrar edilmelidir ⁽³⁸⁾.

Radyoloji: Akciğer grafisi tüm hastalarda önerilir. Özellikle abselerin görüntülenmesinde ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi genellikle gereklidir. İnfeksiyonun kesin odağının tespitinde nükleer tıp yöntemlerinden yararlanılabilir ⁽³⁸⁾.

2.1.8. Tedavi

Sepsiste tedavinin başarısı tanının erken konulması, uygun antibiyotik tedavisi ve destek tedavisinin hemen başlanması, altta yatan hastalığın ortadan kaldırılması veya düzeltilmesine bağlıdır. Tedaviyi aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Antimikrobiyal tedavi
2. Destekleyici tedavi

Antibiyoterapi: Olası enfeksiyon odağına yönelik, mümkün olduğunca geniş spektrumlu antibiyotik, parenteral olarak ve olabildiğince erkenden başlanmalıdır ⁽⁵⁶⁾. Antibiyoterapinin başarısını artıran bir diğer neden de enfeksiyon için predispozan faktörlerin (enfektif kateter, yabancı cisim, abse) ortadan kaldırılmasıdır.

Erken başlanan antibiyoterapinin sağ kalımı artırdığı yönünde birçok çalışma mevcuttur. Antibiyoterapinin sepsiste ve septik şokta ilk 1 saatte ve intravenöz olarak başlanması gerektiği 2012 sepsis ve septik şok tedavi kılavuzunda sırasıyla 1B ve 1C düzeyinde hedef olarak tavsiye edilmiştir ⁽⁵⁶⁾.

Başlangıçta ampirik antibiyotik seçimi etki spektrumunun geniş tutulabilmesi amacıyla kombinasyonlar şeklinde olmalıdır. Seçilen kombinasyon genellikle Gram (+) ve Gram (-) leri içine alan spektruma sahip olmalı gerekirse antifungaller de kombinasyona eklenmelidir ⁽⁵⁶⁾.

Tedavi süresi etkene ve alınan klinik yanıtı bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle 7-14 gündür. Genel bir kural olarak hastanın ateşi düştükten veya laboratuvar değerleri normale döndükten sonra 3 gün daha antibiyoterapiye devam edilmelidir. İstisna olarak febril nötropenik hastalarda en az 14 gün, S.aureus sepsisinde ise en az 21 gün tedavi sürdürülmelidir.

Destekleyici Tedavi

Sıvı Tedavisi: Sepsis ve septik şokta destek tedavisi de antibiyoterapi gibi tedavinin vazgeçilmezleri arasındadır.

Burada en önemli nokta hipovoleminin düzeltilmesi olup uygun monitörizasyon (SVB, PCWP) altında yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır.

Sepsiste ilk 6 saat boyunca doku hipoperfüzyonundan (hipotansiyon veya kan laktat seviyesinin >4 mmol/L olması) korunmak için sıvı resüsitasyonu hedefleri kılavuzda şu şekilde tanımlanmaktadır (Grade 1C) ⁽⁵⁶⁾:

1- SVB: 8-12 mmHg

2- OAB \geq 65 mmHg

3- İdrar çıkışı \geq 0.5 mL/kg/h

4- Vena Cava Superior oksijen saturasyonu (ScvO₂): %70 veya Mixt venöz Oksijen Saturasyonu (SvO₂): %65 olması.

İlk 6 saatte erken sıvı resüsitasyonu ile doku hipoperfüzyonunun azaltılmasının acil yoğun bakım hastalarında 28 günlük mortalitede %15,9 mutlak azalama ile sonuçlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur ⁽⁵⁷⁾.

Hipotansiyondan korunmak ve tedavi edebilmek için gerekirse vazoaaktif ajanlar kullanılabilir. Vazopressör kullanımında hedef Ortalama Arter Basıncı (OAB) değeri 65 mmHg'nin üzeri olmalıdır.

Mekanik Ventilasyon: Septik şokta oksijenizasyonun konvansiyonel tedaviyle yeterince sağlanamadığı hastalarda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilmektedir. Ağır sepsiste ARDS gelişme insidansı yüksektir. Bu olgularda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi olarak tanımlanan yaklaşım altında ventilatuvar destek uygulanmalıdır. Düşük tidal volümlü (0.6 ml/kg) ve plato basıncının düşük tutulduğu (<30 cmH₂O) ventilasyon stratejisinin, yüksek tidal volümlü uygulamalara göre sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir ⁽⁴⁸⁾.

Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri: Renal destek tedavisinde aralıklı hemodiyaliz ya da kontinü venö-venöz hemofiltrasyon (CVVH) uygulanır. Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda CVVH tercih edilmelidir ⁽⁵⁶⁾.

Kortikosteroid Tedavisi: Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda adrenokortikal yetmezliğin geliştiğini gösteren klinik çalışmalar vardır (59). Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tedavisinde rutin kortikosteroid tedavisi önerilmemekle birlikte yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopressör tedavisine rağmen hedef OAB değerlerine ulaşamadığı durumlarda intravenöz hidrokortizon günde tek doz halinde 200 mg olarak verilebilmektedir (Grade 2C) ⁽⁵⁶⁾.

Stres Ülseri ve Derin Ven Trombozu Profilaksisi: Koagülasyon bozukluğu, trombositopeni, GIS hipoperfüzyonu varlığı ve uzun süre mekanik vantilatör tedavisi gereksinimi nedeniyle, sepsis tedavisi altındaki olgular stres ülseri gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu tür olgularda profilaktik tedavi uygulanmalıdır (Grade 1B). Profilaksi amacıyla H₂ reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Risk faktörleri olmayan hastaların profilaksi almalarına gerek yoktur(Grade 2B) ⁽⁵⁶⁾.

Tüm ağır sepsis, septik şok hastalarına derin ven trombozunu önleyici tedavi olarak heparin (Grade 2C) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (Grade 1B) verilmesi önerilmektedir ⁽⁵⁶⁾.

Glisemi Regülasyonu ve Beslenme: Son çalışmalarda sepiste insülin başlama için sınır kan şekeri değerinin 180 mg/dL olması gerektiği bildirilmiştir. Hedef kan şekeri aralığının ise 110-180 mg/dL olması gerektiği ifade edilmektedir (Grade 1A) ⁽⁵⁶⁾. Beslenme için enteral yol tercih edilmelidir. Ağır sepsis/Septik şok tanısından sonra ilk 48 saat içerisinde beslenmeye başlanmalıdır. İlk hafta kalori ihtiyacının tamamı yerine düşük kalorili beslenme tavsiye edilmektedir (Grade 2C)⁽⁵⁶⁾.

2.2. Sepsis ve Beslenme

Nütrisyon desteği, yoğun bakım tedavisinin rutin bir parçası olmuştur ve yoğun bakım hastalarında beslenme yetersizliklerinden korunulması ve tedavi edilmesinde hayati bir role sahiptir.

2.2.1. Nütrisyon Uygulama Yolları

2.2.1.1. Enteral Nütrisyon

En sık tercih edilen yoldur. Enteral yolun etkinliğini araştıran çalışmalarda, enteral nütrisyonun vücuda, enerji ve protein sağlamadan öte; barsak bütünlüğünün korunması, bariyer ve immün fonksiyonların sürdürülmesi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi nedeniyle infeksiyöz komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir ⁽⁶⁰⁾.

Enteral nütrisyonun parenteral nütrisyonla göre avantajları:

- Barsak villuslarında trofik etki oluşturur.
- Barsak motilitesini koruyarak oral beslenmeye geçişi kolaylaştırır.
- Barsaklardan bakteriyel translokasyonu önler.
- Parenteral nütrisyon ile oluşan infeksiyöz komplikasyonlardan kaçınılmasını sağlar.
- Parenteral nütrisyonla göre daha ekonomiktir.

Enteral Nütrisyon Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Zamanlama

Kanıt Dayalı Endikasyonlar

- Etiyolojisi ne olursa olsun yemek yemeyen bir hastada gerçek malnütrisyon
- Önceden iyi beslenmiş ama 7 günden daha uzun süre oral alımı mümkün olmayan hasta

- Yedi günden daha uzun süre yetersiz gıda alımı

Aktüel Endikasyonlar

- Şiddetli metabolik stress altında olan ve 5-7 gün veya daha uzun süre gıda alımı mümkün olmayan hasta

- Şiddetli travma ve yanıklar; bu grupta erken enteral nütrisyonun faydalı olduğuna dair yayınlar artmaktadır

- Barsak mukozasının desteklenmesi, atrofinin önlenmesi, incebarsak rezeksiyonu sonrası kompensatuar hipertrofinin stimülasyonu

- Sindirim kanalını açık tutarak oral alıma hazırlık yapmak

Kesin Kontrendikasyonlar

- Non-fonksiyone barsak: anatomik bütünlüğün bozulması, obstrüksiyon, barsak iskemisi

- Jeneralize peritonit

- Ağır şok

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Kısa süreli açlık (kritik hastalar dışında)

- Enteral nütrisyon sırasında batın distansiyonu

- Lokalize peritonit, intraabdominal abse, şiddetli pankreatit

- Terminal dönemdeki hastalar

- Aspirasyon riski olan komadaki hastalar (gastrik yol kullanıldığında)

- Kısa barsak sendromu (30 cm'den daha kısa)

Zamanlama

- Erken enteral nütrisyon (24-48 saat içinde): Şiddetli travma, yanıklar, hiperkatabolizma mevcudiyeti

- Standart enteral nütrisyon (7 gün sonra): Gıda alımı olmayan orta derecedeki metabolik stresli hastalar ⁽⁶¹⁾.

2.2.1.2. Parenteral Nütrisyon

Besin maddelerinin intravenöz olarak verilmesi parenteral nütrisyon olarak adlandırılır. Enteral yola ulaşılamadığında veya kullanılmadığında, ayrıca tek başına enteral yol ile nütrisyonel gereksinimler tam olarak karşılanamadığında destek amacıyla parenteral nütrisyon kullanılır.

Teknik olarak santral venöz kateteri olan her yoğun bakım hastasına TPN uygulanabilir. TPN solüsyonuna katılan her besin ögesinin dozu hastanın klinik durumundaki değişimlere uygun olup olmadığını belirlemek için hergün değerlendirilmelidir.

Bir TPN formülünde 7 temel komponent vardır:

- 1- Enerji kaynağı,
- 2- Protein kaynağı,
- 3- Esansiyel yağ asitleri,
- 4- Vitaminler,
- 5- Major elektrolitler,
- 6- Eser elementler,
- 7- Su.

Enerji: TPN solüsyonlarının çoğunda primer enerji kaynağı glukozdur. Erişkinlerde glukoneogenezin maksimal supresyonu ve glukoz oksidasyonu için önerilen glukoz dozu 2-5 mg/kg/dk'dır ve total kalorilerin %30-70'i glukozdan sağlanır. Bu da genellikle litrede 150-250 g glukoz (solüsyonundaki son konsantrasyon %15-25) içeren bir TPN formülü ile sağlanır⁽⁶²⁾.

Yağlar da TPN'de total kalorilerin %15-30'unu sağlayan diğer bir enerji kaynağıdır. Günlük dozu 1 g/kg'ı geçmemelidir. Trigliserid düzeyi yüksek olduğunda sadece esansiyel yağ asit ihtiyacı karşılanacak kadar yağ infüzyonu yapılmalıdır⁽⁶³⁾.

Protein: Protein sentezinde kullanılmak üzere PN'da azot kaynağı olarak proteinler sadece amino-asit şeklinde verilebilirler. Aminoasit solüsyonları genellikle %3-15 konsantrasyondadırlar. Dipeptitler solüsyonlarda daha stabildir. Bu nedenle mevcut aminoasit solüsyonlarından daha yüksek konsantrasyonda verilebilirler. Bu, özellikle sıvı kısıtlaması yapılan hastalarda avantaj oluşturur⁽⁶⁴⁾.

Esansiyel yağ asitleri: Yağ intoleransı varsa total kalorinin en az %2-4'ü esansiyel yağ asiti ihtiyacını karşılayacak şekilde verilmelidir.

Elektrolitler: TPN solüsyonudaki elektrolit kompozisyonu hastanın ihtiyacına göre bireyselleştirilmelidir.

Vitaminler: Diğer besinlerin uygun ve etkili kullanımı için vitaminlerin TPN formüllerine eklenmesi çok önemlidir.

Eser elementler: Çok küçük miktarlara gereksinim duyulmasına rağmen metabolik ihtiyaçlar arttığında (yanık, sepsis) veya kayıplar çoğaldığında (diyare) hemen eksiklikleri gelişebilir.

Su: TPN ile sağlanan su miktarı ilaçlar, kolloid/kristaloidler, kan ürünleri ve diğer intravenöz sıvıların volümü gözönünde bulundurularak hesaplanmalıdır.

2.3. Yağ Asitleri

Lipidler, canlı organizmanın en önemli enerji kaynaklarıdır. Suda çözülmezler, kloroform, eter gibi organik çözücülerde çözünürler. Organizmada birçok fonksiyonları bulunur; hücre membranının yapısal bileşenidirler, biyolojik enerji sağlarlar ve depo edilirler, canlı organizmayı dış etkenlerden korurlar, iç organlara destek olurlar, doku immünesinde rol oynarlar, ısı ve elektrik yalıtımı sağlarlar ⁽⁶⁵⁾.

Yağ asitleri karbon zincir uzunluğuna, çift bağın sayısına ve pozisyonuna göre adlandırılır. Poliansatüre yağ asitleri (PUFA) iki veya daha fazla çift bağ sahibiyken, satüre (doymuş) yağ asitlerinde çift bağ yoktur. Poliansatüre yağ asitleri birinci çift bağın yerine göre 4 alt gruba ayrılır. Bunlar omega-3, omega-6, omega-7 ve omega-9 yağlardır. Omega-3 ve omega-6 grubu esansiyeldir. Linoleik asit omega-6 grubundadır ve en fazla soya, ayçiçek gibi bitkisel yağlarda bulunur. Linolenik asit ise omega-3 grubundadır ve balık yağında ve bazı bitkisel yağlarda bulunur. Oleic asit (omega -9) tekli doymamış yağ asiti olup doymamış tek bağ metil ucuna göre 9. karbondadır (Tablo 3. Yağ Asitleri). Linolenik asidin uzun zincirli deriveleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) en çok balık yağında bulunur ⁽⁶⁶⁾.

Linoleik asit (omega-6) araşidonik asitin prekürsürüdür. Araşidonik asit tromboksan A2 (TxA2), prostoglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi eicosanoidlerin üretilmesini sağlar ki bunların güçlü inflamatuvar etkileri vardır. PGE2 süperoksit oluşumuna yardım eder, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır. TxA2 trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır. LTB4 ise güçlü bir kimyasal

uyarıcıdır. Özetle omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların salınışını artırır ve vazokonstrüksiyon yaparken aynı zamanda immün sistemin bakterilerle mücadele ve eliminasyon kapasitesini de inhibe eder ⁽⁶⁷⁾.

Tablo 4. Yağ Asitleri

Doymuş Yağ Asitleri	
C8:0	Kaprilik Asit
C10:0	Kaprik Asit
C16:0	Palmitik Asit
C18:0	Stearik Asit
Tekli Doymamış Yağ Asitleri	
C18:1 omega-9	Oleic Asit
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	
C18:2 omega-6	Linoleic Asit
C18:3 omega -3	α -Linolenik Asit
C20:4 omega -6	Araşidonik Asit
C20:5 omega -3	Eikosapentaenoik Asit
C22:6 omega -3	Dokosaheksaenoik Asit

Linolenik asit (omega-3) ise EPA ve DHA prekürsörüdür. Bunlar PGE3, TXA3 ve LTB5 salınışını artırır. Bu grup eikosanoidler; araşidonik asit ürünlerinden %90 daha az biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle artma eğilimindeki trombojenik ve inflamatuvar cevabı baskırlarlar. Sentezleri konakta vazodilatasyon yapar. Eikosanoid sentezinin erken döneminde omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin birlikte kullanımı araşidonik asitten PGE2 ve LTB4 üretimini engeller. Omega-3 PUFA alınımındaki artma, sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. Diyetle omega-3 PUFA alınması TNF ve IL-1 üretimini azaltır. Omega-6 yağ asitleri en çok soya ve ayçiçeği yağında bulunur ve birçok parenteral ve enteral formülasyonda kullanılan uzun zincirli trigliseritlerin (LCT) kaynağıdır. Bu yağların besin maddesi olarak tek başına kullanılmaları, potansiyel zararlı prostaglandinlerin artmasına neden olabilir. Buna ek olarak soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonlarda oldukça yüksek oranda γ -tokoferol, düşük oranda α -tokoferol bulunmaktadır. Alfa-tokoferol en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan vitamin E izomeri olup lipoproteinler tarafından taşınmasını sağlayacak, karaciğerde bulunan spesifik bağlayıcı protein tarafından tanınan tek izomerdir. Soya fasulyesi kaynaklı emülsiyonların düzenli infüzyonu sonrasında plazma lipoproteinlerinde α -tokoferol düzeyinde düşme, buna bağlı olarak antioksidan kapasitede azalma ortaya

çıkmaktadır. PUFA içeriği düşük olan (örn: orta zincirli trigliserid ve soya fasulyesi kökenli LCT'nin 50/50 oranında karıştırılmasıyla, ya da zeytin ve soya yağının 80/20 oranında karıştırılmasıyla oluşturulmuş) emülsiyonlarla hücre membranlarındaki yağ asidi paterni değişmemekte, bu emülsiyonların özellikle α -tokoferol ile zenginleştirildiği durumlarda peroksidatif hasar daha kolay engellenmektedir ⁽⁶⁸⁾. Yeni verilere göre, eikosanoid sentezini besinlerle modifiye etmek mümkündür ⁽⁶⁷⁾.

İntravenöz lipid emülsiyonları parenteral nütrisyon rejimlerinde, hem enerji ihtiyacını karşılamak için hem de esansiyel yağ asidi kaynağı olarak kullanılır. Parenteral beslenme rejiminin ayrılmaz bir parçası olan lipid emülsiyonları, yüksek kalorileri nedeniyle birçok dokunun enerji kaynağı olmasının yanı sıra, esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminleri sağlamaları açısından da önem taşımaktadır.

Sık kullanılan lipid emülsiyonları; soya yağı emülsiyonu, yumurta sarısı ve LCT'den oluşan preparatlarıdır. %62 PUFA içerirler. Soya ve zeytinyağı karışımı preparatlar sadece LCT'den oluşur ve daha düşük oranda PUFA içerirler. Soya ve mısır son 30 yıldır kullanılan uzun zincirli trigliseritler (LCT), değerli bir enerji kaynağıdır. Ancak bunlar yüksek miktarda poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ve %52-54 oranında linoleik asit içerirler. En önemli iki PUFA, esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve linolenik asittir.

LCT içeren lipid emülsiyonları uzun süre verildiğinde linoleik asit birikimine neden olabilir. Linoleik asit için önerilen doz 2-7g/gündür. LCT içeren emülsiyonlarla ilgili dezavantajlar nedeniyle, 1984 yılından itibaren orta zincirli yağ asitleri (MCT) içeren lipidler kullanılmaya başlanmıştır. MCT'ler LCT'lere göre daha hızlı hidrolize edilirler ve oksidasyona uğrarlar, vücut yağı olarak depo edilmezler. Uzun zincirli yağ asitlerinden omega-3 insanlarda sentezlenememektedir ve bu nedenle diyetle alınması şarttır ^(69,70).

Lipid emülsiyonlarının yararlı etkileri;

Kalori kaynağı olarak, kalorinin az bir hacimde konsantre edilmesini sağlarlar. 1 gr protein veya glikoz yaklaşık 4 kcal enerji sağlarken, 1 gr lipid 11 kcal enerji sağlar. Böylece az sıvı hacmi içinde günlük kalori ihtiyacının %50'si sağlanabilir ve aşırı miktarlarda dekstroz verilmesine gerek kalmaz. Diyabetik hastalarda, eşit kalori değerindeki tek başına glukoz infüzyonuna göre daha düşük kan glukoz düzeyleri sağlarlar. İntravenöz lipid emülsiyonları izotonik olduklarından hiperosmolariteye

neden olmazlar. Buna karşılık diğer parenteral sıvıların çoğu hipertondiktir. Esansiyel yağ asitleri sağladıklarından büyüme ve gelişme için önemlidirler. Damar duvarı sklerozundan koruduklarından, kullanılan periferik yolun ömrünü uzatırlar. Aynı kalori sağlayan dekstrozu solüsyonlarına göre daha az CO₂ üretimine neden olurlar⁽⁷¹⁾.

2.4. Sepsis ve Yağ Asitleri

Kritik hastalarda nütrisyon yönetimi son 10 yılda çok dramatik bir şekilde değişmiştir. Değişiklik, besinsel yenilikler, beslenme klavuzları, hastalığa özgün beslenme ve immünite artırıcı beslenme alanlarında dikkati çekmektedir⁽⁷²⁾.

Yoğun bakım ünitesindeki yanık, nörotravma ve sepsis nedeni ile yatan veya majör cerrahi operasyon geçiren hastalar tipik hipermetabolik hasta grubunu oluştururlar. Bu hastalarda belirtilen stres faktörleri nedeni ile besin ve enerji ihtiyacı artmıştır. Bu hastalar nütrisyonel uygulamalardan fayda görürse de, yaralanmaya stres cevabının karmaşıklığı ve besinlerin metabolizmasının farklılaşması, nütrisyonel bakım, plan ve uygulamalarda da farklılıklar ortaya çıkarır⁽⁷³⁾. Vücudun bir stres durumuna cevabı hayatta kalmak için gerekli fakat, kas ve muhtemel cilt proteini kaybı pahasıdır. Bu cevap ancak enfeksiyon, inflamasyon, ısı kaybı gibi durumlar düzeltilerek azaltılabilir. Nütrisyonel destek negatif enerji ve protein balansını, kas protein kaybını tümüyle olmamak kaydıyla karşılamayı hedefler. Kas proteinleri de nütrisyonla, iyileşme döneminde karşılanmaya başlanır⁽⁷⁴⁾.

Nütrisyonel destek primer tedavi değil, primer tedaviye destek olarak görülmelidir. Kritik hastanın tüm ihtiyaçları değilse de önemli beslenme bileşenleri nütrisyon desteği ile sağlanır. Burada amaç:

1. Açlıktan sakınarak, kas kaybı, negatif enerji ve protein balansının en aza indirilmesi,
2. Özellikle karaciğer, immün sistem, iskelet ve solunum kasları olmak üzere doku fonksiyonlarının korunması,
3. Yoğun bakım sonrası dönemde iyileşme sürecine yardımcı olacak etkiler elde etme,
4. Yeni bulgular desteklediği sürece, metabolik değişiklikleri ve fonksiyonları değiştirmek üzere özel ürünler kullanmak⁽⁷⁵⁾.

Kritik hastalarda lipit desteği oldukça önemli olup; hepatosit, miyokard ve iskelet kaslarında primer enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır. Lipit oksidasyonunun maksimum hızı $1,2-1,7 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'ya ulaşabilir. Ancak sepsis ve kritik hastalıklarda yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülemez. Bundan dolayı standart LCT lipid emülsiyonlarının infüzyonu $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ 'yı ($1,4 \text{ g.kg}^{-1}.\text{gün}^{-1}$) aşmamalıdır.

Soya yağından elde edilen geleneksel lipit emülsiyonları aşırı miktarda çoklu doymamış yağ asiti (yağ asitlerinin %55'i linoleik asit olarak) ve yetersiz miktarda α -tokoferol içerir. Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona duyarlı olduğundan bunların kullanımı artmış peroksidasyon metabolitlerinin üretimi ile ilişkili olabilir. Linoleik asitin aşırı artışı proinflatuar lökotrienlerin ve prostaglandinlerin sentezini arttırabilir. Bu mediyatörler immun direnci azaltabilir ve sistemik inflamatuvar yanıtı arttırabilir. Bu nedenle omega-6 yağ asitlerinin miktarı (temel olarak linoleik asit) kritik hastaların diyetinde sınırlandırılmalıdır. Bu, prostaglandin sentez prekürsörü olmayan orta zincirli yağ asitlerinin (MCT/LCT) ilave edilmesi ile sağlanabilir. Ayrıca, LCT lipid emülsiyonları hızla hidolize edilirler ve ketogenez oluşturabilirler. Fakat aşırı MCT metabolik gereksinimde artışa neden olabilir. Bundan dolayı, MCT/LCT lipid emülsiyonunun maksimum dozları $0.5-0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ - $1.0-1.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ olmalıdır. Omega-6 yağ asitlerinin miktarı zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonu kullanılarak azaltılabilir. Bu emülsiyon temel olarak proinflatuar prostaglandin sentezi prekürsörü olmayan oleik asit (tekli doymamış ω -9 yağ asidi) içerir⁽⁷⁵⁾.

Lipid emülsiyonlarına ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerini ekleyerek ω -3/ ω -6 oranının artırılması yeni bir yaklaşımdır. Bu ω -3 yağ asitleri proinflatuvar eikosanoidlerin üretimini inhibe eder ve proinflatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu kronik hastalıklarda ve olasılıkla operasyon sonrası akut stres yanıtında inflamatuvar aktivitenin azalmasına ve immun yanıtın artmasına yol açar. Bu hazırlanmış veya yapılandırılmış lipit emülsiyonlarının yararı klinik sonuç anlamında henüz kanıtlanmamıştır⁽⁷⁵⁾.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Mart 2015- nisan 2016 arasındaki 13 aylık sürede, yoğun bakım hastaları üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

3.1. Hastaların Seçimi

Etik kurul izni ve hastalardan veya yakınlarından bilgilendirilmiş rıza onamı alınarak, çalışmaya; 18 yaş üzeri, sepsis tanısı almış, total parenteral nutrisyon desteği alan toplam 30 hasta dahil edildi. Sepsis tanısı; ispatlanmış bir enfeksiyon kaynağı ile SIRS (taşikardi, takipne, ateş, lökositoz) kriterlerinin birleşimi olarak kabul edildi. 18 yaş ve altı hastalar, gebe, ciddi sepsis ve septik şoktaki hastalar, son 48 saatte kortikosteroid uygulananlar (1mg/kg veya üzeri), major immunsupressif ilaç kullananlar, HIV (+) hastalar, plazma trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dl'nin üzerinde olanlar, ciddi hiperglisemi (glukoz>250 mg/dl), akut böbrek hasarı (kreatin>2,5 mg/dl), fatal seyreden hastalığı olan hastalar ile enteral beslenme uygulanabilen hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.2. Hastalara Beslenme Uygulaması

Hastalar parenteral nutrisyon içeriği olarak bilgisayarda randomizasyon ile 3 gruba ayrıldı. (www.randomizer.org)

GRUP A: (n:10); 1g/kg MCT/LCT içeren TPN (Nutriflex®)

GRUP B: (n:10); 1 g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN(Oliclinomel N7®)

GRUP C: (n:10); 1g/kg MCT/LCT, ω-9 , ω-3 içeren TPN (SMOF Kabiven®)

Tüm hastalar santral venöz kateterden, 5 gün süre ile beslendi. Tüm gruplarda, glukoz 4 g/kg ve protein içeriği 2 g/kg olarak ayarlandı ve 24 saat infüzyon şeklinde verildi.

3.3. Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların beslenmeye ilk başladıkları gün 0. Gün olarak alındı ve tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları kayıt edildi. 0,3 ve 5. günlerde kan

örnekleri toplandı. Örneklerin santifujla plazmaları ayrılarak -80 °C de saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra çalışılmadan önce oda ısısına gelmeleri beklendi. MicroELISA (DIAsource®, Belgium) yöntemiyle TNF- α , IL-1, IL-6, ve IL-8 değerlerine bakıldı. Hastalarında gelişen yan etkiler kaydedildi. Yan etki gelişmesi halinde beslenme ürünü değiştirildi.

3.4. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığından Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Zamana bağlı test sonuçlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon ve Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında total parenteral nutrisyonda lipid seçiminin proinflatuar sitokin düzeylerine etkisini karşılaştırmak amacıyla planlandı.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortanca yaşı 52 (19-81); cinsiyet dağılımı incelendiğinde hastaların % 80 (24 kişi) erkektir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri $25.1 \pm 3.3 \text{ kg/cm}^2$ 'dir.

Hastaların sofa skor dağılımı incelendiğinde ortanca 5 (4-9) olduğu saptandı. Çalışmamızda hasta gruplarının demografik özellikleri benzerdir. Yaş, boy, vücut kitle indeksi, sofa skorları açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi. (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Dağılımı

	Grup A		Grup B		Grup C		p
	Ort.	Med (Min-Maks)	Ort.	Med (Min-Maks)	Ort.	Med (Min-Maks)	
Yaş	45,2	49 (20-68)	54,3	53(19-81)	47,8	54 (19-63)	0,635
Kg	77,7	80 (50-92)	71,1	77(49-82)	76,0	77 (57-87)	0,343
Boy	1,7	1,75 (1,52-1,87)	1,71	1,72(1,63-1,78)	1,73	1,73 (1,64-1,81)	0,368
Bmi	25,5	26,4 (21,5-28,1)	24,4	25,5(18-30,1)	25,4	25,8 (19,5-32,4)	0,716
Sofa	5,6	5 (4-8)	5,80	5(4-9)	6,3	6 (4-9)	0,591

Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω -9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT, ω -3 ve ω -9 içeren TPN

4.2. İnterlökin-1 Ölçümleri

İnterlökin 1 ortanca değerleri başlangıç, 3.gün ve 5.gün incelendiğinde gruplara göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. Ayrıca grupların kendi içlerindeki zamana bağlı değişimi de istatistik olarak farklı bulunmadı. (Tablo 6)

İnterlökin-1 0.gün ölçümü grup A da ortalama 0.02 (0.01-7.76); grup B de ortalama 0.02 (0.01-2.94); grup C de ortalama 0.45 (0.01-22.1) olarak ölçüldü (p=0.790).

İnterlökin-1 3.gün ölçümü grup A da ortalama 0.02 (0.01-0.93); grup B de ortalama 0.11 (0.01-161.4); grup C de ortalama 0.54 (0.01-72.2) olarak ölçüldü (p=0.515).

İnterlökin-1 5.gün ölçümü grup A da ortalama 0.03 (0.01-17.7); grup B de ortalama 0.02 (0.01-39.7); grup C de ortalama 0.66 (0.01-16.7) olarak ölçüldü (p=0.194).

Tablo 6. Gruplara Göre İnterlökin-I Düzeylerinin Dağılımı

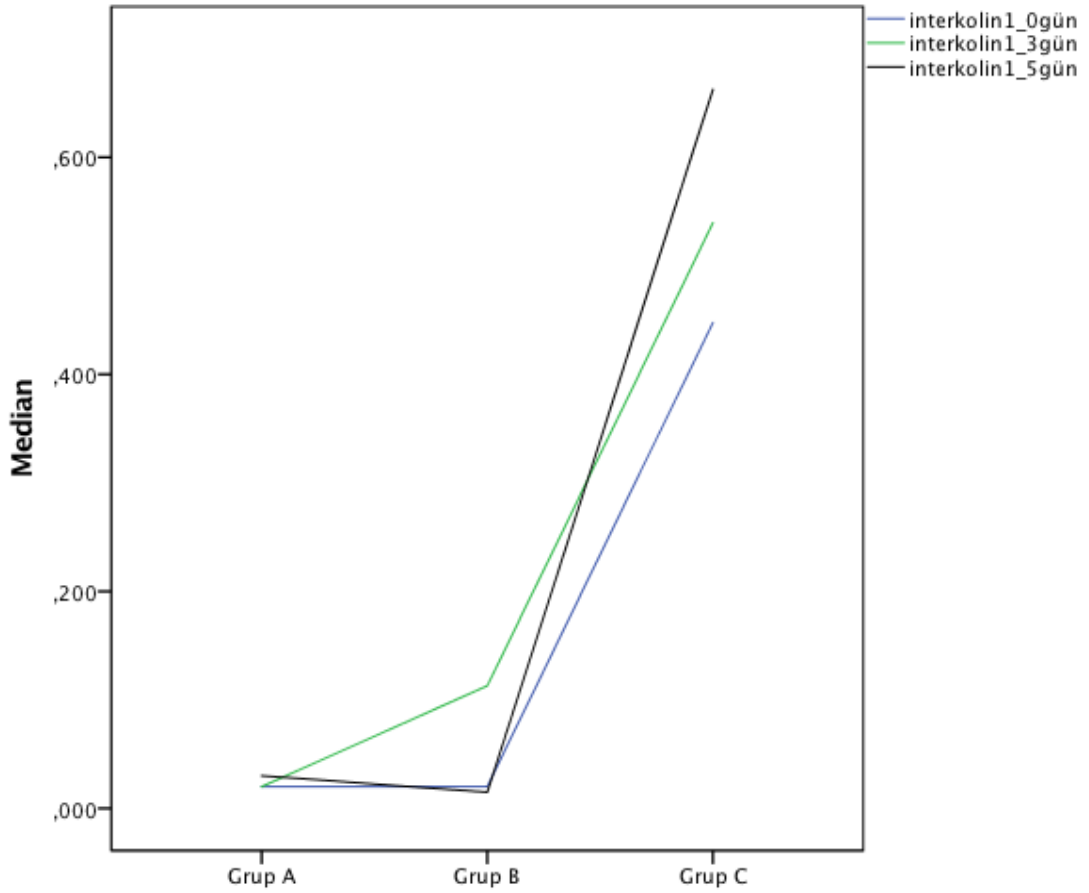
	Grup A		Grup B		Grup C		p
	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	
İnterlökin 1 0.gün	1,4	0,02(0,01-7,76)	0,31	0,02(0,01-2,94)	4,4	0,45(0,01-22,1)	0,790
İnterlökin 1 3.gün	0,2	0,02(0,01-0,93)	16,84	0,11(0,01-161,4)	15,8	0,54(0,01-77,2)	0,515
İnterlökin 1 5.gün	2,206	0,03(0,01-17,7)	4,101	0,02(0,01-39,7)	4,499	0,66(0,01-16,7)	0,194

Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω -9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT, ω -3 ve ω -9 içeren TPN

Şekil 1’de başlangıç, üçüncü ve beşinci günlerde ölçülen interlökin 1 dağılımları ve gruplara göre zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Ancak ölçümlerinin zamana göre değişimleri gruplar açısından değerlendirildiğinde de istatistik olarak anlamlı değildir. (Şekil 1)



Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;
 Grup B: 1g/kg LCT ve ω -9 içeren TPN;
 Grup C: 1g/kg MCT/LCT, ω -3 ve ω -9 içeren TPN

Şekil 1. Gruplara göre Interlökin-I düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.550)

4.3. Interlökin-6 Ölçümleri

İnterlökin 6 ortanca değerleri başlangıç, 3.gün ve 5.gün incelendiğinde gruplara göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. Aynı zamanda grupların kendi içlerindeki zaman bağlı değişimde istatistik olarak farklı bulunmadı. (Tablo 7)

İnterlökin-6 0.gün ölçümü grup A da ortanca 170.6 (15.5-546.7); grup B de ortanca 333.6 (46.4-1821.4); grup C de ortanca 135.3 (50.1-761.2) dir (p=0.730).

İnterlökin-6 3.gün ölçümü grup A da ortanca 77.6 (10.7-256.9); grup B de ortanca 120.7 (32.4-659.1); grup C de ortanca 82.5 (26.9-942.3) dir (p=0.564).

İnterlökin-6 5.gün ölçümü grup A da ortanca 102.6 (32.2-337.7); grup B de ortanca 143.6 (56.5-347.2); grup C de ortanca 130.2 (37.6-1709) dır (p=0.303).

Tablo 7. Gruplara Göre İnterlökin-6 Düzeylerinin Dağılımı

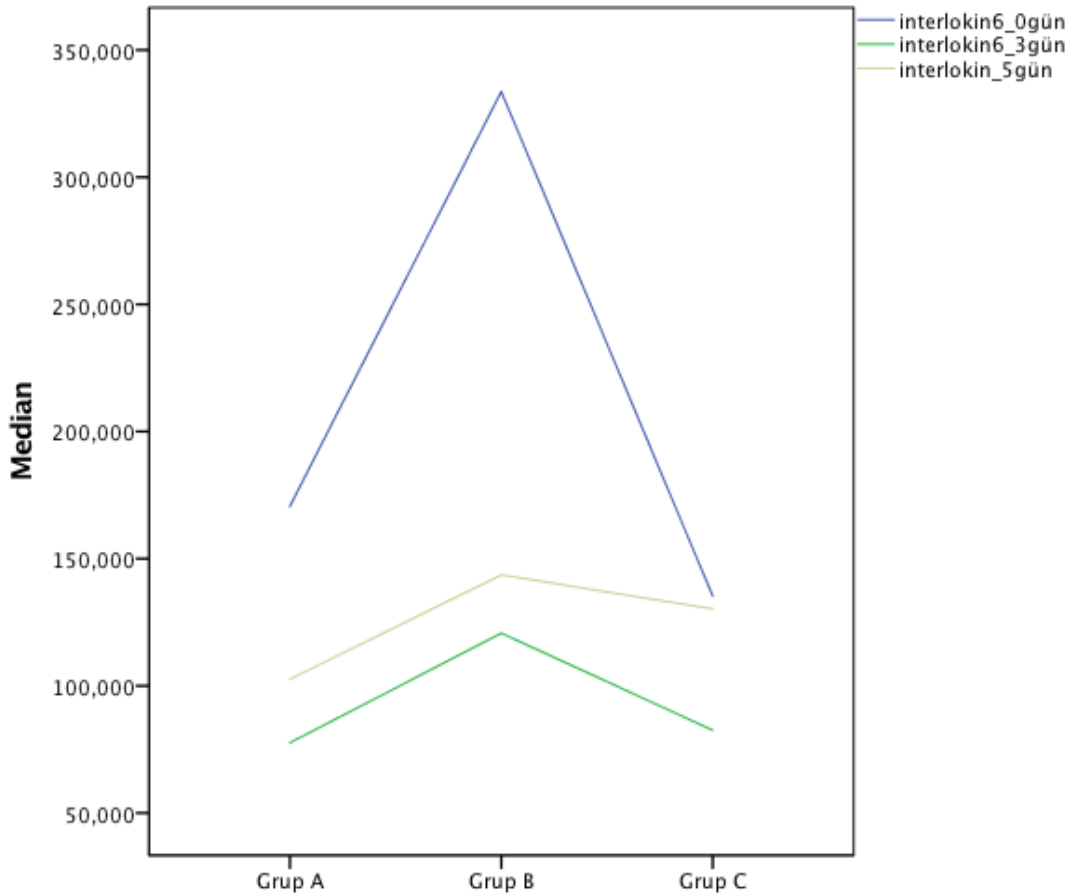
	Grup A		Grup B		Grup C		p
	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	
İnterlokın 6 0.gün	217,1	170,6(15,52-546,7)	432,17	333,6(46,42-1821,4)	250,38	135,3(50,13-761,2)	0,730
İnterlokın 6 3.gün	99,87	77,6(10,75-256,9)	200,22	120,7(32,4-659,1)	263,07	82,5(26,94-942,3)	0,564
İnterlokın 6 5.gün	119,2	102,6(32,18-337,7)	170,23	143,6(56,49-347,2)	378,89	130,2(37,6-1709)	0,303

Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT,ω-3 ve ω-9 içeren TPN

Şekil 2’de başlangıç, üçüncü ve beşinci günlerde ölçülen interlökin 6 dağılımları ve gruplara göre zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Ancak ölçümlerinin zamana göre değişimleri gruplar açısından değerlendirildiğinde de istatistik olarak anlamlı değildir.



Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT,ω-3 ve ω-9 içeren TPN

Şekil 2. Gruplara göre İnterlökin-6 düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.131)

4.4. İnterlökin-8 Ölçümleri

İnterlökin 8 ortanca değerleri başlangıç, 3.gün ve 5.gün incelendiğinde gruplara göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. Aynı zamanda grupların kendi içlerindeki zaman bağlı değişimde istatistik olarak farklı bulunmadı. (Tablo 8)

İnterlökin-8 başlangıç ölçümü grup A da ortanca 62.0 (32.8-664.6); grup B de ortanca 128.1 (37.8-913.1); grup C de ortanca 78.7 (13.7-645.3) olarak ölçüldü (p=0.598).

İnterlökin-8 3.gün ölçümü grup A da ortanca 91.4 (46.8-280.3); grup B de ortanca 79.2 (40.5-1283.2); grup C de ortanca 110.2 (48.2-865.4) olarak ölçüldü (p=0.648).

İnterlökin-8 5.gün ölçümü grup A da ortanca 96.8 (42.8-738.7); grup B de ortanca 94.1 (29.2-633.2); grup C de ortanca 86.7 (42.3-1280.5) olarak ölçüldü (p=0.983).

Tablo 8. Gruplara Göre İnterlökin-8 Düzeylerinin Dağılımı

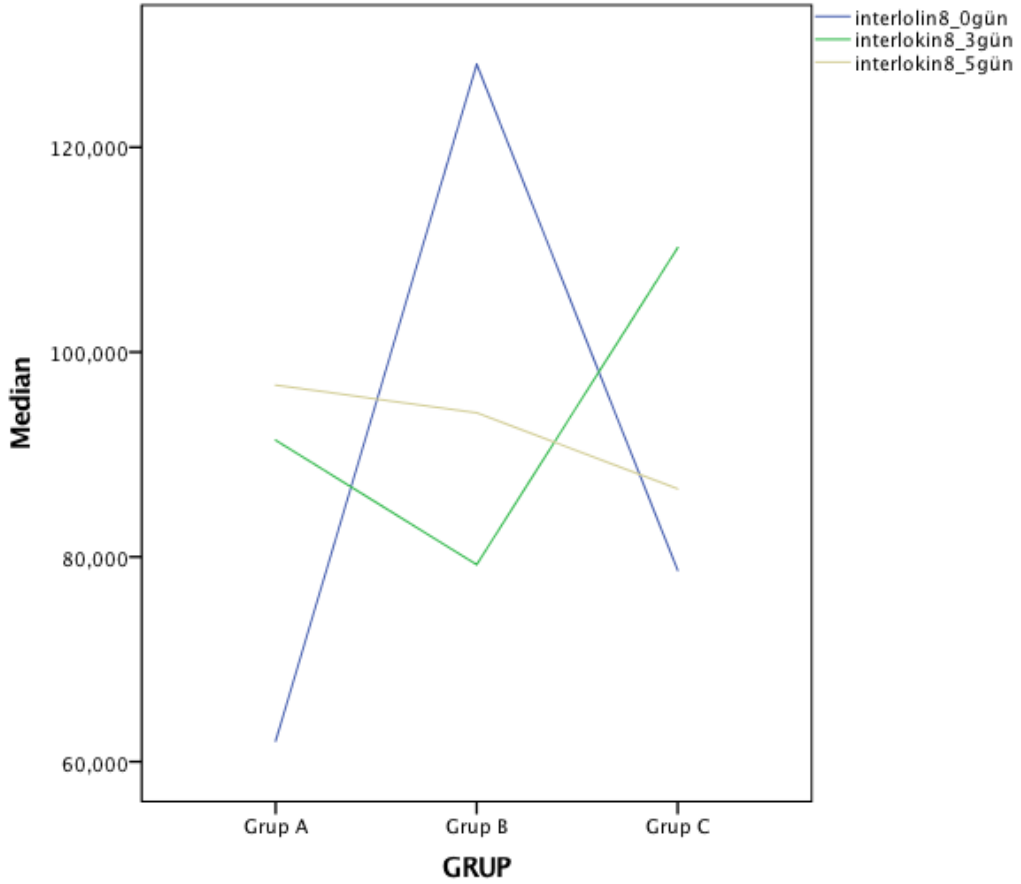
	Grup A		Grup B		Grup C		p
	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	
İnterlökin 8 0.gün	142,98	62,0(32,81-664,6)	233,68	128,1(37,83-913,1)	176,8	78,7(13,68-645,3)	0,598
İnterlökin 8 3.gün	116,35	91,4(46,8-280,3)	229,8	79,2(40,52-1283,2)	205,89	110,2(48,2-865,4)	0,648
İnterlökin 8 5.gün	188,94	96,8(42-76-738,7)	176,1	94,1(29,25-633,2)	211,83	86,7(42,31-1280,5)	0,983

Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT,ω-3 ve ω-9 içeren TPN

Şekil 3’de başlangıç, üçüncü ve beşinci günlerde ölçülen interlökin 6 dağılımları ve gruplara göre zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Ancak ölçümlerinin zamana göre değişimleri gruplar açısından değerlendirildiğinde de istatistik olarak anlamlı değildir.



Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;
 Grup B: 1g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN;
 Grup C: 1g/kg MCT/LCT,ω-3 ve ω-9 içeren TPN

Şekil 3. Gruplara göre Interlökin-8 düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.578)

4.5. TNF alfa Ölçümleri

TNF alfa ortanca değerleri başlangıç, 3.gün ve 5.gün incelendiğinde gruplara göre istatistik olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. Aynı zamanda grupların kendi içlerindeki zaman bağlı değişimde istatistik olarak farklı bulunmadı. (Tablo 9)

TNF alfa başlangıç ölçümü grup A da ortanca 9.8 (2.9-17.2); grup B de ortanca 12.7 (5.1-35.1); grup C de ortanca 15.4 (4.0-102.6) dir ve gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.374).

TNF alfa 3.gün ölçümü grup A da ortanca 11.1 (4.7-24.7); grup B de ortanca 11.2 (6.6-29.1); grup C de ortanca 13.2 (6.0-51.9) dir ve gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.921).

TNF alfa 5.gün ölçümü grup A da ortanca 13.4 (5.5-27.8); grup B de ortanca 17.5 (4.0-30.5); grup C de ortanca 11.9 (6.1-43.9) dir ve gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.730).

Tablo 9. Gruplara Göre TNF Alfa Düzeylerinin Dağılımı

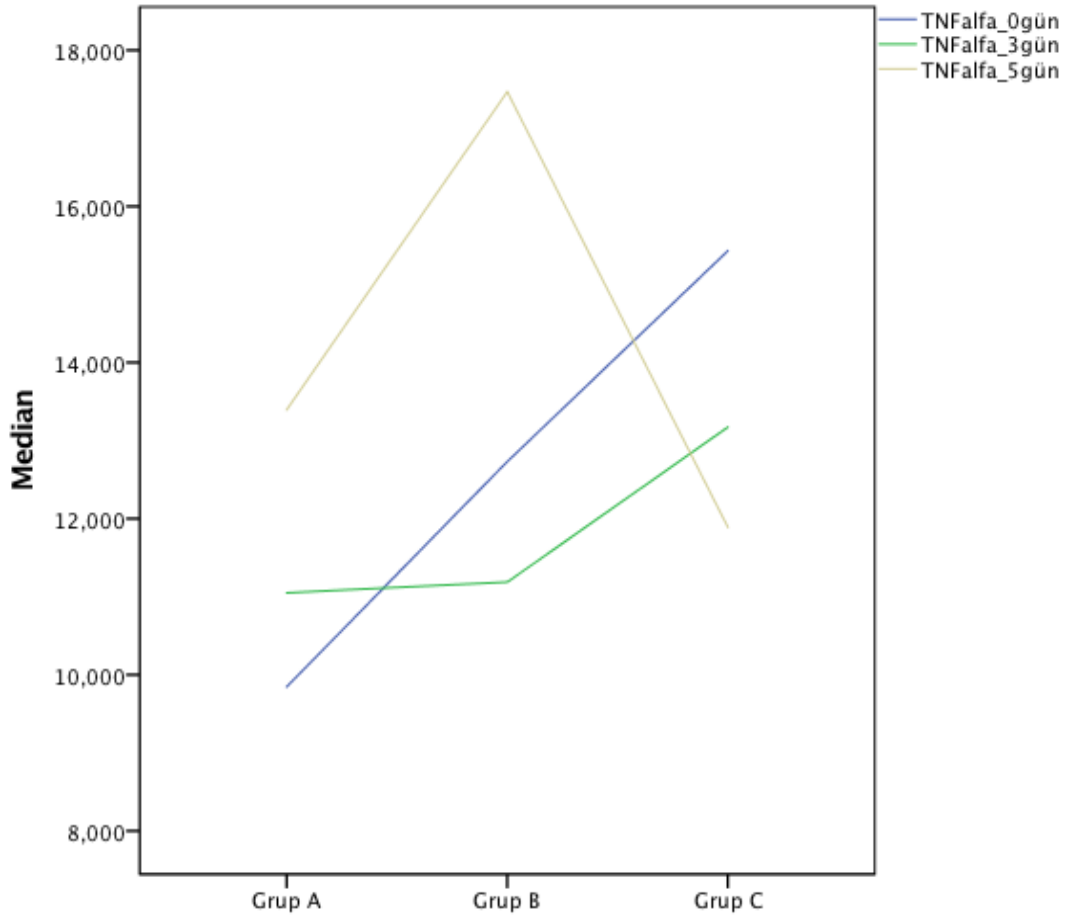
	Grup A		Grup B		Grup C		p
	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	Ort.	Med(Min-Maks)	
TNF alfa 0.gün	10,37	9,8(2,92-17,2)	14,24	12,7(5,11-35,1)	24,777	15,4(4,04-102,6)	0,374
TNF alfa 3.gün	12,29	11,1(4,72-24,7)	13,74	11,2(6,60-29,1)	18,09	13,2(6,02-51,87)	0,921
TNF alfa 5.gün	14,023	13,4(5,47-27,8)	16,61	17,5(4,0-30,5)	18,75	11,9(6,13-43,93)	0,730

Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;

Grup B: 1g/kg LCT ve ω-9 içeren TPN;

Grup C: 1g/kg MCT/LCT,ω-3 ve ω-9 içeren TPN

Şekil 4’de başlangıç, üçüncü ve beşinci günlerde ölçülen tnf alfa dağılımları ve gruplara göre zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Ancak ölçümlerinin zamana göre değişimleri gruplar açısından değerlendirildiğinde de istatistik olarak anlamlı değildir.



Grup A: 1g/kg MCT/LCT içeren TPN;
 Grup B: 1g/kg LCT ve ω -9 içeren TPN;
 Grup C: 1g/kg MCT/LCT, ω -3 ve ω -9 içeren TPN

Şekil 4. Gruplara göre TNF alfa düzeyinin zamana göre dağılımı (p=0.282)

4.6. Yan Etkiler

Tüm gruplarda beslenme ürünlerine karşı alerjik bir reaksiyon gözlenmedi

5. TARTIŞMA

Sepsis, ‘konağın enfeksiyona karşı gösterdiği kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt’ olarak tanımlanır. Sepsis etken mikroorganizma ile konağın immün, inflamatuvar ve koagülasyon cevabının etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Yani hem konağın cevabı hem de etken mikroorganizma sepsisten sorumludur ⁽¹⁹⁾. Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapılar ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 1, 2, 6, 8 (IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8) ve trombosit aktive eden faktör (PAF)’dür ⁽²¹⁾. Total parenteral nutrisyonun komponentlerinden biri olan lipidlerde bu inflamatuvar süreci olumlu yada olumsuz olarak etkileyebilir. Yeni verilere göre, eikosanoid sentezini besinlerle modifiye etmek mümkündür ⁽⁶⁷⁾. Diyetle omega-3 PUFA alınması TNF ve IL-1 üretimini azaltır. Omega-6 yağ asitlerinin besin maddesi olarak tek başına kullanılmaları, potansiyel zararlı prostaglandinlerin artmasına neden olabilir ⁽⁶⁸⁾.

Dominique Granado ve ark. ları invitro ortamda soya bazlı lipid içeren ile zeytinyağı bazlı lipid içeren beslenme ürünlerinin insan hücrelerindeki immün fonksiyonları karşılaştırmışlardır. Soya bazlı beslenme ürününün lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiğini ama zeytinyağında böyle bir etki olmadığını ve TNF-alfa ile IL-1 β seviyelerinde aynı düzeyde salınım eğilimi göstermişlerdir ⁽⁷⁶⁾. Larsen ve ark.’ları açık kalp cerrahisine alınacak olan 32 infant üzerinde yaptıkları çift kör randomize çalışmada pür soya yağı bazlı lipidler ile %40 MCT, %50 LCT ve %10 balık yağı içeren iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmada, preoperatif 4 gün önce, 2 saat önce, postoperatif 24. saat, 7. gün ve 10. günde TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri araştırılmıştır. Balık yağı grubunda postoperatif 24. saatte TNF- α düzeyi daha düşük olduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁷⁾. Konstantin Mayer ve ark.ları 21 sepsis hastasıyla yaptıkları çalışmada ω -3 ve ω -6 içeren parenteral beslenme ürünlerinin proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasında fark oluşturup oluşturmadığını araştırmışlardır. ω -3 grubunda sitokin değerlerinde baskılanma görülürken ω -6 grubunda ise proinflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır ⁽⁷⁸⁾. Biz de çalışmamızda, sepsis hastalarında proinflamatuvar sitokin artışından kaçınmak için pür soya yağı içeren lipid grubu oluşturmadık. Uzun zincirli yağ asitlerini verirken

ω -6 oranını düşürecek şekilde kombinasyon oluşturulan solüsyonların birbirine karşı üstünlüğü olup olmadığını test etmeyi amaçladık.

Ming-Hsun Wu ve ark.ları gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastalarda, MCT/LCT, zeytinyağı ve balık yağı içeren parenteral makronütrientler ile yalnızca MCT/LCT içeren parenteral makronütrientlerin inflamasyon belirteçleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada IL-6, CRP, TNF- α ve TGF-1 β düzeylerine test edilmiş ve her iki grup arasında da anlamlı fark bulunamadığı gösterilmiştir ⁽⁷⁹⁾. Maria Skouroliakou ve ark.ları 60 yenidoğanda yaptıkları çalışmada, MCT/LCT, balık yağı ve zeytinyağı bazlı lipid içeren parenteral emülsiyon ile sadece soya yağı bazlı lipid içeren parenteral nütrisyon emülsiyonlarının inflamatuvar sitokinler üzerine etkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karışık lipid içeriği olan hastalarda daha düşük olduğu gösterilmesine rağmen TNF- α değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ⁽⁸⁰⁾. Stanislaw Klek ve ark.ları soya yağı, MCT, zeytinyağı ve balık yağı bazlı lipid içeren ile sadece soya yağı bazlı lipid içeren parenteral nütrisyon ürünlerini dört hafta süreyle 73 hastaya uygulayarak, hastaların IL-6, sTNF –RII ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu klinik çalışmanın sonucunda her iki grup arasında fark gösterilememiştir ⁽⁸¹⁾. Biz de çalışmamızda MCT/LCT, zeytinyağı ve balık yağını içeren parenteral emülsiyon ile sadece MCT/LCT içeren emülsiyon karşılaştırıldığında pronflamatuvar sitokin düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdik. Ancak çalışmamız sepsis tanısını almış hastalarda yapıldığından pür soya yağı içeren grupla test edilmemiştir.

Gültekin ve ark.ları 32 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmada ağır sepsis ve septik şok hastalarında parenteral ω -9 ile ω -3 karşılaştırılmıştır. Çalışmada IL-6 ve TNF- α düzeyleri 1. ve 6. günde bakılmış ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ⁽⁸²⁾. Jean-Marie Reiumund ve ark. ları in vitro ortamda LCT içeren, MCT/LCT içeren ve % 80 zeytinyağı bazlı lipid içeren beslenme ürünlerinin inflamatuvar sitokin düzeylerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada zeytinyağı bazlı lipid içeren parenteral lipidlerin TNF- α ve IL-1 β düzeylerini daha düşük indüklediğini ama IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını saptamışlardır ⁽⁸³⁾. Umpierrez ve ark.ları 100 yoğun bakım hastasında yaptıkları randomize çift kör araştırmada, pür soya yağı bazlı ve zeytinyağı bazlı lipid içeren emülsiyonları 28 gün süresince uygulamışlar ve gruplardaki TNF- α , CRP ve IL-6 düzeylerini test etmişlerdir.

Bu çalışmada anlamlı her iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir ⁽⁸⁴⁾. Agnieszka Gaweckha ve ark. ları da 38 premature infant ile yaptıkları çalışmada 14 gün süresince soya yağı bazlı lipid içeren parenteral emülsiyon ile zeytinyağı bazlı lipid içeren parenteral emülsiyonu inflamatuvar sitokinler açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gösterememişlerdir ⁽⁸⁵⁾. Biz de çalışmamızda sepsis hastalarında zeytinyağı bazlı lipid emülsyonlarının ne MCT/LCT grubuna göre ne de MCT/LCT, balık yağı ve zeytinyağı içeren gruba göre proinflamatuvar sitokinler açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını gösterdik.

Gogos ve ark.ları malnütrisyon tanısı konan 20 hastada yaptıkları çalışmada 30 gün süresince LCT ile MCT/LCT içeren parenteral lipid emülsyonlarıyla nütrisyon desteği sağlamışlardır. Prospektif randomize olan bu klinik çalışmada, 0.,15.,ve 30. günlerde TNF- α düzeylerini karşılaştırmışlar, çalışma süresince her iki grup arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı bir fark gösterememişlerdir ⁽⁸⁶⁾. Literatürde bakıldığında, lipid seçiminin inflamatuvar sitokin düzeylerine etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sungurtekin ve ark.ları toplam 40 sepsis ve SIRS hastasıyla yaptıkları çalışmada hastalara MCT/LCT lipid içeren parenteral emülsiyon ile ω -3 lipid içeren parenteral emülsiyonu 10 gün süreyle uygulamışlardır. Bu çalışmada, sepsis tanısı alan hastalarda, MCT/LCT lipid içeren grupta ω -3 lipid içeren gruba göre 7. günde TNF- α ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IL-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ise 3,7 ve 10. günlerde MCT/LCT grubunda ω -3 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyleri ise 3 ve 7. günlerde ω -3 grubunda MCT/LCT grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ⁽⁸⁷⁾. Barbosa ve ark.ları 25 sepsis ve SIRS tanısı almış hastayla yaptıkları çalışmada MCT/LCT (%50/%50) bazlı lipid içeren parenteral emülsiyon ile MCT/LCT/ balık yağı (%40%50%10) içeren parenteral nütrisyon emülsiyonu karşılaştırmışlardır. Her iki grupta IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmada, 5 gün süresince parenteral nütrisyon sağlanan hastalarda balık yağı eklenen grupta IL-6 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir ⁽⁸⁸⁾. Biz de çalışmamızda sepsis tanısı alan hastalarda MCT/LCT lipid içeren grup ile MCT/LCT, balık yağı ve zeytinyağı içeren grupla karşılaştırdık. Proinflamatuvar sitokinler düzeyleri üzerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark gösteremedik.

6. SONUÇLAR

Nütrisyon amacıyla kullanılan lipidlerin çoğu, başlıca depresif etki ile immunregülatör substratlardır. Sepsis ise immün sistemin ekilendiği aşırı inflamatuvar yanıtların ortaya çıktığı mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Enteral nütrisyonun uygulanamadığı ve total parenteral nutrisyon desteği gereken sepsis hastalarında lipidlerin hastalık sürecine etkilerini gösteren randomize, kontrollü çalışma sayısı hala yetersizdir.

Çalışmamızın sonucunda, total parenteral nütrisyonun bir komponenti olarak uygulanan hem MCT/LCT, hem LCT/ ω 9 hem de MCT/LCT- ω 9- ω 3 karşılaştırıldığında sepsiste proinflamatuvar sitokin düzeyi açısından birbirlerine üstün olmadıkları, ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin artışına da yol açmadıkları gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Wheeler AP, Bernard GR.** Treating patients with severe sepsis. *N. Engl J Med* **1999**; 340:207–14
2. **Heyland DK, Hopman V, Coe H, Tranmer J, McColl MA.** Long-term health related quality of life in survivors of sepsis. *Crit Care Med* **2009**; 289:3599–605.
3. **Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM.** Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin* **2006**; 22:503–19.
4. **Dupont IE, Carpentier YA.** Clinical use of lipid emulsions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **1999**; 2: 139-145.
5. **Calder PC.** Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceedings of the Nutrition Society* **2002**; 61: 345–358.
6. **Mines DW, Bone RC.** Septic Shock. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. Second Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, **1992**; 544-48.
7. **Bone RC., Balk RA., Cerra FB., et al:** American Collage of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* **1992**; 20: 864-874
8. **Hotchkiss RS., Karl JE.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Medicine* **2003**; 3482: 138-150
9. **Salvo I, de Chian W., Musicco M., Langer M, Piadena R., Wolfer A., Montani C., Magni E.** The sepsis study group. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* **1995**; 21: 244-249
10. **Muckart DJJ, Bhagwanjee S.** American Collage of Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* **1997**; 25: 1789-1795
11. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**; 101: 1644-1655.
12. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* **2003**; 29: 530–538.
13. **Singer M et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**; 315(8): 801 – 810
14. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1546-1554.
15. **Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moren R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall J.** Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* **2002**; 28: 108-121.
16. **Young LS. Sepsis Syndrome.** In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Churchill Livingstone Perm, **2000**; 806-19.

17. **Doganay M, Sepsis, Willke A, Soyletir G, Doganay M.** (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda.* istanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **1996**; 473-85.
18. **Uzun Ö.** Sepsiste Empirik Tedavi Yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G (editörler). *Empirik Antibiyotik Tedavisi Kitabı'nda.* Ankara: Günes Kitabevi, **1994**; 175-86.
19. **Russel JA.** Management of sepsis. *N Engl J Med* **2006**; 355:1699-1713.
20. **Salyers AA, Whitt DD** (editörler) Septic Shock. *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach.* ASM Pres. Washington DC. **1994**; 56-60.
21. **Cinel İ.** Pathogenesis of sepsis. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 32: 8-20.
22. **Esen F.** Sepsis patofizyolojisine yeni bakış. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2006**; 32: 21-23.
23. **Bochud PY, Calandra T.** Science, medicine and the future: Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* **2003**; 326: 262-266.
24. **Doğanay M. Sepsis.** Editörler: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2002**; 621-636.
25. **Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA.** Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* **1997**; 112: 235-243.
26. **Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA.** Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* **2002**; 162: 1028- 32.
27. **Peters K, Urgan RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ.** Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research* **2003**; 60: 49- 57.
28. **Çağatay AA.** Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. *ANKEM Derg* **2006**; 20(2):43-46
29. **Kılıç D.** Sepsis patogenezi. Sepsis ve Tedavisi: *İnfeksiyon Hastalıkları Tedavi Dizisi- 7.* Arman D, Uzun Ö (editörler). Bilimsel tıp yayınevi, Ankara **2004**; 19- 31.
30. **Reideman NC, Guo RF, Ward PE.** The enigma of sepsis. *J Clin Invest* **2003**; 112:460-7.
31. **Parrat JR, Stoclet JC.** Vascular smooth muscle function under conditions of sepsis and ARDS. In: *Role of Nitric Oxide in Sepsis and ARDS.* Fink MP, Payen D (eds). Springer Verlag, Berlin, **1995**; p44.
32. **Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, **1997**; 95:1122.
33. **Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A:** Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* **1993 Feb**; 21(2 Suppl):S19-24.
34. **Uzun Ö.** Nozokomiyal sepsis: patogenezi ve klinik özellikler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* **1998**; 2:413-426.
35. **Luce JM.** Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*, **1987**; 91: 883
36. **Alp E, Doganay M.** Nozokomiyal Kan Dolasımlı İnfeksiyonları. Doganay M, Ünal S, editörler. *Hastane İnfeksiyonları.* Ankara: Bilimsel Tıp. **2004**; 15-16.
37. **Akpınar S, Tekeli E.** Septik Sok: Klinik Yaklaşım-Patogenezi-Terapötik Yaklaşım. Sahinoglu AH (ed). *Yogun Bakım Sorunları ve Tedavileri Kitabı'nda.* Ankara: Türkiye Klinikleri Tıp Kitabevi, **1992**; 567-74.

38. **Lynn WA.** *Sepsis: Infectious Diseases: volume one, section 2.* Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London **1999**; 613–27.
39. **Dhainaut JF, Shorr AF, Marcias WL.** Dynamic evaluation of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* **2005**; 33:341–8.
40. **Steel DM, Whitehead AS.** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* **1995**; 15:81–8.
41. **Povoa P.** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* **2002**; 28:235–43.
42. **Pepys MB, Hirschfield GM.** C- reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* **2003**; 111:1805–12
43. **Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al.** Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med* **2002**; 28:1351–6.
44. **Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al.** Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* **2002**; 30:757–62
45. **Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC, et al.** Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. Scottish Sepsis Intervention Group. *Br J Surg* **1998**; 85:818–25.
46. **Dinarello CA.** Interleukin-1 Family. In: Thomson AW, ed. *The Cytokine Handbook*. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, **2003**; 643–668.
47. **Colotta F, Ghezzi P, Mantovani A.** Interleukin 1. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. *Cytokines*. US: Academic Press Inc, **1998**; 1–18.
48. **Kishimoto T.** Interleukin-6 Family. In: Thomson AW, ed. *The Cytokine Handbook*. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, **2003**; 281–305.
49. **Richards CD.** Interleukin-6. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. *Cytokines*. US: Academic Press Inc, **1998**; 87–108.
50. **Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K.** Interleukin-8 (Monocyt derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* **1990**; 265:187–9.
51. **Sewell WA.** 2nd. international congress on cytokines. *Basic principles and clinical applications interferons and cytokines* **1992**; 21:38–41.
52. **Wang H, Czura CJ, Tracey KJ.** Tumor necrosis factor In: Thomson AW, ed. *The cytokine handbook*. UK: Elsevier Science Ltd, Fourth edition, **2003**; 837–860.
53. **Beyaert R, Fiers W.** Tumor Necrosis Factor and Lymphotoxin. In: Anthony R, Sluis M, Thorpe R, eds. *Cytokines*. US: Academic Press Inc, **1998**; 335–360.
54. **Warren JS.** Interleukins and Tumor Necrosis Factor in Inflammation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **1990**; 28:37–59.
55. **Spooner CE, Markowitz NP, Saravolatz LD.** The role of tumor necrosis factor in sepsis. *Clinical Immunology and Immunopathology* **1992**; 62: 11–17.
56. **Dellinger R P, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* **2013**; 163–228.

57. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **2001**; 340:1368–1377.
58. No authors listed: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* **2000 May 4**; 342(18):1301-1308
59. **Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P:** Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med.* **1995 Jan**; 21(1):57-62.
60. **Jolliet P, Pichard C, Biolo G, et al.** Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Intensive Care Med* **1998**; 24:848-59
61. **Heyland D, Cook DJ, Winder B, et al.** Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* **1995**; 23:1055-60.
62. **Swinemer DL, Phang PT, Jones RL et al.** Twenty-four hour energy expenditure in critical ill patients. *Crit Care Med* **1987**; 15:637-43
63. **Jeevanandam M, Grote-Holman E, Chikenji T, Askanazi J, Elwyn DH, Kinney JM.** Effect of glucose on fuel utilization and glycerol turnover in normal and injured man. *Crit Care Med* **1990**; 18:125
64. **Şahinoğlu, AH.** Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı, Ankara: *Türkiye Klinikleri* **2003**; 251-80
65. **Dunagan WC, Rinder ML.** *Manual of Medical Therapeutics* (Çev.Ed: Pınar T) s. 37-53, Türdav Basım ve Yayım Tic AS, Ankara **1991**.
66. **Dupont IE, Carpentier YA.** Clinical use of lipid emulsions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **1999**; 2: 139-145.
67. **Wanten Geert JA, Calder PC.** Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:1 171–1184.
68. **Hailera S, Jauchb KW, Wolfram G.** Influence of different fat emulsions with 10 or 20% MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery. *Ann Nutr Metab* **1998**; 42: 170–180.
69. **Gündoğdu H.** Yogun bakım ünitesinde yeni beslenme ürünleri. *Yogun Bakım Dergisi* **2003**; 3(4): 215-24
70. **Kahveci F.** Parenteral yağların yeri ve önemi. *Yogun Bakım Dergisi* **2002**; 2(1): 79-82
71. **Topeli A.** Yogun bakım ünitesinde beslenme. *Yogun Bakım Dergisi* **2001**; 1(1): 11-20.
72. **Nompleggi DJ.** Nutrition support in the critically ill patient. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin And Rippe's Intensive Care Medicine.* US: Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, **2008**; 2182-2185.
73. **Driscoll DF, Bistrrian BR.** Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin And Rippe's Intensive Care Medicine.* US: Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition, **2008**; 2186-2201.
74. **Reid MB, Allard-Gould P.** Malnutrition and the critically ill elderly patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* **2004**; 4: 531-536.
75. **Sobotka L, Soeters PB, Raguso CA.** Kritik ve sepsisli hastalarda nutrisyon desteği. In: Sobotka L, ed. *Klinik Nutrisyon Genel Kavramlar.* İstanbul: Logos Yayıncılık, **2004**; 294-299.

76. **Granato, Dominique, et al.** "Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 24.2 **2000**; 113-118.
77. **Larsen, Bodil MK, et al.** "Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: a randomized, controlled trial." *Clinical nutrition* 31.3, **2012**; 322-329.
78. **Mayer, Konstantin, et al.** "Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis." *American journal of respiratory and critical care medicine* 167.10, **2003**; 1321-1328.
79. **Wu, Ming-Hsun, et al.** "Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid® 20%) versus MCT/LCT in adult patients undergoing gastrointestinal surgery." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **2013**; 0148607113512869.
80. **Skouroliakou, Maria, et al.** "Parenteral MCT/ ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Intravenous Fat Emulsion Is Associated With Cytokine and Fatty Acid Profiles Consistent With Attenuated Inflammatory Response in Preterm Neonates A Randomized, Double-Blind Clinical Trial." *Nutrition in Clinical Practice*, **2015**; 0884533615602011.
81. **Klek, Stanislaw, et al.** "Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)-a double-blind, randomised, multicentre study in adults." *Clinical nutrition* 32.2, **2013**; 224-231.
82. **Gültekin, Gamze, et al.** "Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients." **2014**.
83. **Reimund, Jean-Marie, et al.** "In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions." *Clinical Nutrition* 23.6, **2004**; 1324-1332.
84. **Umpierrez, Guillermo E., et al.** "A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition." *Critical care medicine* 40.6, **2012**; 1792.
85. **Gawecka, Agnieszka, et al.** "Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 32.4, **2008**; 448-453.
86. **Gogos, Charalambos A., et al.** "Medium-and long-chain triglycerides have different effects on the synthesis of tumor necrosis factor by human mononuclear cells in patients under total parenteral nutrition." *Journal of the American College of Nutrition* 13.1, **1994**; 40-44
87. **Sungurtekin, Hulya, et al.** "Comparison of the effects of different intravenous fat emulsions in patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis." *Nutrition in Clinical Practice* 26.6, **2011**; 665-671.
88. **Barbosa, Vera M., et al.** "Research Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial." **2009**.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Çağatay KÜÇÜKBİNGÖZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 16.10.1981 – Adana
Medeni Hali : Evli
Adres : Kenan Evren Bul. Sabiha Gedik Apt. K:1 D:1
Çukurova/ADANA
Telefon : 0 (532) 466 71 26
E-Mail : ckbingoz@yahoo.com
Mezun Olduğu Fakülte : Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yaptığı Yerler : Muş Bulanık Rüstem Gedik Sağlık Ocağı (2008-2010)
Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
ABD/Adana (2012-2016)
Yabancı Dil : İngilizce