

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
1.1. SEPSİS.....	4
1.1.1. TANIMLAR	4
1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	7
1.1.3. ETİYOLOJİ.....	9
1.1.4. PATOGENEZ.....	9
1.1.5. TANI.....	13
1.1.6.TEDAVİ	15
1.2. ADİPONEKTİN	18
1.2.1. ADİPONEKTİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE RESEPTÖRLERİ	19
1.2.2. ADİPONEKTİN VE İNFLAMASYON.....	21
1.2.3. ADİPONEKTİN VE SEPSİS	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	24
4. BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZET	56
7. SUMMARY	58
8. ÖZGEÇMİŞ	60

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm çalışma dönemi boyunca gösterdiği destek ve anlayışından dolayı tez hocam Doç. Dr. Füsün Baloş Törüner'e teşekkür ederim. Asistanlık dönemim süresince eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, hocam Prof. Dr. Şükrü SİNDEL olmak üzere tüm öğretim üyelerine ayrıca teşekkür ederim.

Benim üzerimde en çok emek sahibi olan ve her zaman arkamda olan aileme; sonsuz sabrı, sevgisi ve desteği ile hayatımı kolaylaştıran eşim Arıkan Demir 'e çok teşekkür ederim.

Dr.Hacer DEMİR

KISALTMALAR

ACCP: American College of Chest Physicians

SCCM: Society of Critical Care Medicine

ATS: American Torasic Society

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ADA: American Diabetes Association

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SIRS: Systemic İnflammatory Response syndrome

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome

VKI: Vücut Kitle İndeksi

CRP: C reaktif protein

IL-1: İnterlökin 1

IL-4: interlökin 4

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: interlökin 8

TNF-a: Tümör nekroz faktör alfa

TGF-b: Transforming Growth Faktör beta

IF-a: İnterferon alfa

DIC: Dissemine intravasküler koagulasyon

HOMA: Homeostatic Model Assessment

HPA: Hipotalamo-pitüiter- adrenal aks

GLUT-4: Glukoz transporter 4

LPS: Lipopolisakkarit

NO: Nitrik oksit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. SEPSİS

Sepsis; yüksek oranlarda mortalite ve morbiditeye neden olan, enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar bir yanıttır (1). İmmün ve nöroendokrin sistem, invaziv patojeni eradike etmek için lokal inflamatuvar süreci çok sıkı bir şekilde kontrol eder. Ancak, bu lokal kontrol mekanizması başarısız olduğunda sistemik inflamasyon meydana gelir ve enfeksiyon sepsis, ağır sepsis ve septik şoka ilerler (2). Tıpkı çoklu travma, myokard infarktüsü ve serebrovasküler olaydaki gibi ağır sepsisin ilk saatlerinde uygulanan erken ve hızlı tedaviler hayat kurtarıcı olabilir (3).

1.1.1. TANIMLAR

Amerikan Göğüs Hastalıkları (ACCP) ve Yoğun Bakım (SCCM) Dernekleri 1992 yılında bir araya gelerek yatakbaşı sepsis tanısı koymak için ve çalışmalara seçilecek hasta gruplarının kriterlerini belirlemede standardizasyon getirmek üzere çeşitli tanımlamalar yapmış ve sepsisi enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlamış, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) için kriterler belirlemiştir (1).

Enfeksiyon

Steril konak dokularında mikroorganizma bulunması veya bu mikroorganizmanın invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır.

Bakteriyemi

Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Burada etken viral ise viremi, fungus ise fungemi denir.

SIRS tanısı için ise;

Aşağıdaki klinik durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması gereklidir:

- ✓ Vücut ısısı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$
- ✓ Kalp atım hızı $> 90/\text{dk}$
- ✓ Solunum sayısı $> 20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- ✓ Lökosit sayısı $> 12\,000 / \text{mm}^3$ veya $< 4000 / \text{mm}^3$ veya periferik

yaymada % 10'un üzerinde band formunun bulunması.

Sepsis

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır.

Enfeksiyona ek olarak SIRS kriterlerinden en az iki kriterin bulunması gereklidir.

Ağır sepsis

Sepsisle ilişkili olarak organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon anormallikleri veya sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanır. Sepsise bağlı hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olması veya diğer hipotansiyon nedenlerinin yokluğunda kan basıncının bazal değerinden 40 mmHg daha fazla düşüş olmasıdır.

Septik şok

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsise bağlı hipotansiyonun devam etmesi ve beraberinde hipoperfüzyon anormalliği ve organ disfonksiyonunun bulunmasıdır.

Çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS)

Akut hastalık tablosundaki kişilerde organların denge sağlama yeteneklerinin kaybolması durumudur. Sepsiste MODS, enfeksiyona karşı gelişen anormal konak yanıtına bağlı olarak meydana gelir. Organ yetmezliğinin çeşitli tanımları vardır. Bunlardan en çok kabul göreni Knaus ve arkadaşlarının

tanımlarıdır (Tablo 1), (4). 1992’de yapılan bu tanımlama genel kabul görmüş, hastalara tanı koymada ve çalışmalara hastaların dahil edilmesi sırasında kullanılmıştır. Ancak sepsis patofizyolojisindeki yeni bilgiler sonrasında ACCP, SCCM, Amerika Toraks Derneği (ATS), Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği’nin (SIS) destekleri ile Aralık 2001’de Uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmış ve sepsis tanımı yeniden gözden geçirilmiştir (5). Toplantı sonrasında mevcut SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımları klinisyen ve araştırmacılar için kullanışlı kabul edilmiş ve yeni tanımlamalar yapılmamıştır. Ancak SIRS kriterleri sensitif fakat spesifik olmadığı düşüncesi ile semptom ve bulgular eklenerek liste genişletilmiştir, klinik bulgularla beraber serum interlökin- 6 (IL-6), prokalsitonin, C- reaktif protein (CRP) düzeyleri de tanıda kullanılabilir önerileri getirilmiştir. Bazı durumlarda sepsisin ilk belirtileri hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği olabilir. Bu nedenle listeye organ fonksiyon bozukluğu ile ilgili ‘enfeksiyona sistemik yanıt belirteçleri’ eklenmiştir.

Belirlenen parametreler dışında klinisyenin hasta başında değerlendirmesi de önemlidir. Enfeksiyonun varlığı kanıtlanmamış olsa bile klinisyen tarafından hastanın ‘septik görüntüsü’nün saptanması değerli bir kriterdir (5). Enfeksiyon varlığını hemen her zaman, en azından tanı sırasında kanıtlamak mümkün olmayabilir ve kültür sonuçlarını beklemek gerekebilir (6).

Organ yetmezliği tanımları.

Hastada aşağıdaki değerler ardışık 24 saat boyunca varsa o gün için organ yetmezliği vardır.

1. Kardiyovasküler yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)

- a. Kalp hızı $\leq 54/\text{dakika}$

- b. Ortalama arteriyel kan basıncı ≤ 49 mmHg
 - c. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya her ikisi
 - d. Serum pH ≤ 7.24 ve PaCO₂ ≤ 49 mmHg
2. Solunum yetmezliği (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
- a. Solunum hızı ≤ 5 / dakika veya ≥ 49 /dakika
 - b. PaCO₂ ≥ 50 mmHg
 - c. Organ yetmezliğinin dördüncü gününde ventilatör desteği gereksinimi
3. Böbrek yetmezliği [aşağıdakilerden en az birinin varlığı (kronik diyalizdeki hastalar bu değerlendirmenin dışındadır)]
- a. İdrar çıkışı ≤ 479 mL/24 saat veya ≤ 159 mL/8 saat
 - b. Serum BUN ≥ 100 mg/dL
 - c. Serum kreatinin ≥ 3.5 mg/dL
4. Hematolojik yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
- a. Beyaz küre sayısı $\leq 1000/\text{mm}^3$
 - b. Trombosit $\leq 20.000/\text{mm}^3$
 - c. Hematokrit $\leq \%20$
5. Nörolojik yetmezlik
- Glasgow koma skoru ≤ 6 (sedasyon yokluğunda)

1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Ağır sepsis toplumda sık görülen, yüksek oranda ölümle sonuçlanan ve tedavisinde, sağlık harcamalarının önemli bir kısmının kullanıldığı klinik bir durumdur (7).

Sepsis insidansı giderek artmaktadır. Bunun nedenlerinin; tanı ve tedavi sırasında invaziv prosedürlerin kullanımının artması, immünsupresif ve kemoterapötik ajanların yaygın olarak kullanılması, yapılan transplantasyonların artması, HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve mikrobiyal direncin artması olduğu düşünülmektedir (8,9). Sepsis insidansı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (10). Erkeklerde sepsis insidansı ve sepsis nedenli mortalite oranları kadınlara oranla daha fazladır. Bu farklılığın altta yatan hastalık, enfeksiyon odaklarının farklılığı ve seks hormonlarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (7,9). Sepsise predispozan faktörler; erkek cinsiyet, etnik köken (siyah erkekler daha yüksek riskli, eşlik eden hastalıklar, malignite, immün yetmezlik durumu, kronik organ yetmezliği, alkol bağımlılığı, genetik faktörler sayılabilir (2,7). Malignite sepsis için bağımsız bir risk faktörü olup kanserli kişilerde kanseri olmayanlara göre sepsis riski 10 kat artmıştır. Sepsisin en sık enfeksiyon kaynakları solunum sistemi, genitouriner sistem ve gastrointestinal sistemdir (2,7). Olguların %25'inde çoklu enfeksiyon odağı vardır, %20 olguda da enfeksiyon odağı bilinmeyebilir. Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte yoğun bakım ünitesindeki nazokomial bakteriyemi/sepsis insidansı %7,6-15,8 arasında olduğu bildirilmektedir (11).

Sepsis tüm hastane yatışlarının %2'sini yoğun bakıma yatırılan hastaların da %10'unu oluşturmaktadır (12). Sepsise bağlı mortalite tüm hastane mortalitesinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Mortalite oranları; immün yetmezlik gibi kolaylaştırıcı faktörlere sahip hastalarda, altta yatan hastalığı olanlarda, yoğun bakım ihtiyacı gerekenler ve multiorgan yetmezliği olanlarda ve ileri yaştakilerde artmaktadır (7,12).

SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilerleyici klinik ve patofizyolojik olayları tanımlamaktadır ve olay ilerledikçe morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta %6-27, sepsiste %20-36, ağır sepsiste %18-52, septik şokta %46-82 arasında bildirilmektedir (13).

1.1.3. ETİYOLOJİ

SIRS'ın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenleri vardır. Enfeksiyöz nedenler arasında en sık bakteriler olmak üzere, mantarlar, virüs ve parazitler yer almaktadır. Non enfeksiyöz nedenler ise akut pankreatit, çoklu travma, yanık, iskemi sayılabilir (1).

1979 ile 1987 yılları arasında Gr(-) bakteriler predominant sepsis nedeni mikroorganizmalar iken sonraki yıllarda gr(+) bakteriler en sık izole edilen mikroorganizmalar olmuştur (9). 2000 yılında sepsise neden olarak bildirilen mikroorganizmalar arasında gram pozitifler %30-50, gram negatifler %25-30, polimikrobiyal enfeksiyonlar %25, çoklu ilaç dirençli bakteriler ve funguslar %25, virüs ve parazitler %2-4 oranındadır. %20-30 olguda neden olan organizma; başvuru öncesindeki antibiyotik tedavisi veya düşük sensitivitedeki kan kültürlerine bağlı olarak tespit edilemeyebilir (2,9,14).

1.1.4. PATOGENEZ

Sepsis; mikrobiyal patojenler veya bunların antijenik yapıları ile konağın karşılaşmasından sonra vücutta humoral sistemin aktive olması ve çeşitli sitokinlerin salınması sonucu oluşan sistemik inflamasyon, koagulasyon ve fibrinolizis sonucu oluşur. Patogeneizde mikroorganizma ve konağın cevabı

sorumludur. Sonuç olarak da sistemik inflamasyon, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkmaktadır (15, 16).

Mikroorganizma ve konak karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücrel immüneyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücrelerden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve lipopolisakkarit (LPS)'e bağlı septik şok oluşmasında son derece etkilidir (6,16).

Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile gelişen olaylar şunlardır:

- ✓ Salınan sitokinler lokal enfeksiyonu kontrol altına alırken büyük miktarlarda salınarak dolaşıma karışmaları sonucunda endotel hasarı oluşur. Aktive nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteaz ve serbest oksijen radikalleri bu hasarı artırır.

- ✓ TNF-a etkisi ile lökosit yüzeyindeki adezyon molekülleri aktive olur ve nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonu artar.

- ✓ Endotoksinin direk etkisi veya sitokin salınımı ile tromboksan, prostaglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin artması sonucu vasküler permeabilite artar. Mikrosirkülasyonda kanın göllenmesi sonucu dolaşımdaki kan volümü azalır, şok ve organ yetmezliği gelişir.

- ✓ Endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salgılanması sonucu yaygın vazodilatasyon meydana gelir.

- ✓ Kompleman aktivasyonu sonucu açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyarak histamin gibi vazoaktif mediatörlerin salınması ve hipotansiyon gelişmesine yol açar (1, 15).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye çalışılır. Bu moleküller proinflamatuvar

sitokin üretimini azaltır, sepsis ve endotoksin ilişkili şoktan korumaya çalışırlar. Anti-inflamatuvar mediatörlere örnek olarak IL-10, TGFb, IFa, IL-4, IL-6, IL-1 reseptör antagonistleri, TNF reseptörleri verilebilir (17, 18).

1.1.4.1. Sepsiste Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal (HPA) Aks

Sinir sistemi inflamatuvar yanıtı refleks olarak denetler. Doku hasarına bağlı üretilen inflamatuvar maddeler nükleus solitariusu uyararak kolinerjik anti-inflamatuvar refleks ile sitokin yapımını baskılar. Bu bilgiler hipotalamusa ulaşır ve dorsal vagal kompleks ACTH salınması için uyarılır (19).

Stres yanıtının santral komponenti beyin ve hipotalamus iken, periferel komponentini ise hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ve adrenomedüller sempatik sistem oluşturmaktadır (20). Yıllar önce stres yanıtı olarak HPA aksının önemi ve bu durumda adrenal bezden glukokortikoid salgılandığı Selye H. tarafından belirtilmiştir (21).

Strese neden olan uyarı hipotalamustan korikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınmasına, buna bağlı olarak ACTH salgılanmasına ve sonuç olarak adrenal korteksten glukokortikoid yapımında artışa neden olur. Genellikle HPA aksının aktivasyon derecesi hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. Kortizol seviyesindeki artış vasküler reaktivitenin korunmasında, immün yanıtın düzenlenmesinde ve akut hastalık sırasında vücut dengesinin devamlılığının sağlanmasında çok önemlidir (20,22).

Yoğun bakımda yatan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken bir durum da adrenal yetmezliktir. Hastalarda yeterli sıvı desteğine rağmen hemodinamik bozukluk ve hipotansiyonun devam etmesi, nedeni bulunamayan karın ağrısı, başka bir nedenle açıklanamayan hipoglisemi, hiperkalemi, hiponatremi gibi durumlarda adrenal yetmezlikten şüphe edilmelidir (22).

Septik şok gibi kritik hastalık durumunda adrenal bezde kanama ve infarkt gibi nedenlerle yapısal hasar olabileceği gibi, yapısal herhangi bir anormallik olmaksızın geçici adrenal yetmezlik de görülebilmektedir. Son zamanlarda HPA aksında herhangi bir yapısal anormallik olmaksızın kritik hastalığa bağlı rölatif veya fonksiyonel adrenal yetmezlik olarak adlandırılan, anormal adrenal steroid yapımı üzerine odaklanılmıştır. Kritik hastalık sırasındaki bu HPA disfonksiyonunu en iyi 'kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetmezliği' terimi tanımlamaktadır ve hastalığın ciddiyeti ile orantısız hücrel kortikosteroid aktivitesi belirtilmektedir. Bu durumda disfonksiyona neden olan mekanizma kompleks ve henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Klinik ve deneysel bilgiler sepsis ve akut respiratuvar distres gibi durumlarda sitokinlere bağlı olarak, artmış kortikosteroid düzeylerine rağmen, glukokortikoid reseptörlerinde olan azalma ve kortizol bağlama yeteneği olmayan reseptör izoformlarının artmasının bu fonksiyonel yetmezliğe neden olduğu belirtilmiştir. Yine pro-inflamatuvar sitokinlere bağlı olarak CRH-ACTH-kortizol yapımında azalma ve glukokortikoidlere doku direnci de bu klinik durumun nedenleri arasında gösterilmektedir. Ancak HPA'nın bu disfonksiyonu geri dönüşümlüdür ve hastalığın tedavisi sonrasında normale döner (23).

Günümüzde HPA aksının değerlendirilmesinde serum total kortizolü kullanılmaktadır. Ölçülen serum total kortizol değeri, serbest kortizol düzeyini yansıtmamaktadır. Bu durum özellikle serum albumin düzeyi 2,5 mg/dL'nin altında olanlarda daha belirgin hale gelmektedir. Sakharova ve Izucci ve ark. (23) serum albumin düzeyi 2,5 mg/dl'nin altında olanlarda total kortizol eşik değerinin 10 mg/dl, üzerinde olanlarda ise kortizol eşik değerinin 15 mg/dl kabul edilmesini ve buna göre adrenal yetmezlik tanısı konulmasını tavsiye etmektedirler.

Serbest kortizol tayini her yerde mümkün olmadığı için halen total kortizol ölçümleri tanıda kullanılmaktadır. 2008 sepsis klavuzunda da albumin seviyesinden bahsedilmeksizin total kortizol düzeyi 10 mg/dl'nin altında olanlarda adrenal yetmezlik düşünülmesi ve bu hastalara ılımlı dozda steroid tedavisi verilmesi önerilmektedir (3,23).

1.1.5. TANI

Hastalardan alınan dikkatli öykü, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi sepsisin erken tanısında önemlidir. Hastalarda sepsise zemin hazırlayan faktörler (transplantasyon, kemoterapi, cerrahi girişim gibi) dikkatle sorgulanmalıdır. İmmunosupresif ve nötropenik hastalarda inflamatuvar cevap zayıf olduğu için klasik enfeksiyon bulguları bulunmayabilir. Klinik tanı laboratuvar testleri ile desteklenmelidir. Hastaların tam kan sayımında nötrofil ağırlıklı lökositöz görülebileceği gibi lökopeni de olabilir, düşük trombosit değerleri saptanabilir, enfeksiyonun uzaması durumunda anemi görülebilir. Düşük trombosit değerleri öncelikle yaygın damar içi pıhtılaşmayı (DIC) düşündürmelidir (24). Kan gazlarında tipik olarak erken dönemde respiratuvar alkaloz, geç dönemde ise metabolik asidoz gelişir. Asidozun derecesi şiddetli hastalığın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (24). Hastaların renal fonksiyonları yakından izlenmelidir. Şok durumunda akut tübüler nekroz sonucunda azotemi ve oligüri gelişebilir. Serum bilirubin, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış görülebilir. Serum laktat seviyeleri, bozulmuş dolaşım ve doku hipoksisinin bir göstergesi olarak yüksek bulunabilir (25).

Sepsiste artan insülin direnci, katekolamin, kortizol ve glukagon artışı sonucu gelişen glikojenolizis ve artmış glukoneogenezise bağlı hiperglisemi görülebilir (26).

Serumda SIRS belirteçleri olan CRP ve prokalsitonin düzeyleri artmıştır. CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir ve enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde kullanılabilecek bir belirteçtir. Hafif inflamatuvar reaksiyonlarda bile artabilir. Prokalsitonin ise CRP'den farklı olarak sadece bakteriyel endotoksin, ekzotoksin ve bazı sitokinler (TNF-a gibi) tarafından uyarılır. Bakteriyel ve paraziter olmayan hastalıklarda prokalsitonin düzeyleri artmazken, CRP otoimmün hastalıkların alevlenme dönemleri, akut rejeksiyon, cerrahi, metabolik sendrom gibi durumlarda yükselebilmektedir. Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın, özgül olmayan uyaranlarla indüklenmekte, prokalsitoninden daha yavaş artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde kalmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer nedenlerle oluşan inflamasyondan ayırmada yetersiz kalmaktadır. Prokalsitonin bu nedenlerden dolayı bakteriyel enfeksiyonlarla daha iyi korelasyon göstermektedir (27).

Sepsis düşünülen hastalarda ampirik tedavi başlanmadan önce tüm kültürler alınmalıdır. Ancak olguların yaklaşık %30'unda kültürde üreme olmadığı akılda tutulmalıdır. Hastaların akciğer grafileri çekilmelidir. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon ve ARDS'ye bağlı bilateral diffüz infiltrasyon saptanabilir (28).

Hastalar yoğun bakıma yatırıldıktan sonra organ yetmezliği ve klinik durumun ağırlığının belirlenmesi için APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) gibi skorlamalarının yapılarak prognozları hakkında bilgi edinilmelidir. APACHE II skrolama sistemi ilk kez 1981 yılında Knaus ve ark. (4) tarafından tanımlanmıştır ve yoğun bakım ünitelerinde sağ kalım takibinde en yaygın kullanılan sistem olmuştur. APACHE puanlama sistemi 3 bölümden oluşur. Birinci bölüm hastanın vital bulguları, hematolojik ve biyokimyasal kan testleri, kan gazı ve Glaskow

koma skalasının yer aldığı akut fizyolojik puanlama; ikinci bölüm yaş değerlendirmesi; üçüncü bölüm ise hastanın altta yatan ko-morbid durumunun değerlendirilmesini içerir. Bu ölçümler hasta yoğun bakıma kabul edildikten sonraki 24 saat içindeki en kötü değerleri göz önüne alınarak yapılır (4).

SOFA skoru yoğun bakıma yatırılan ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş 6 organ sisteminin değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. Ağır sepsis hastalarının günlük seyrinin değerlendirilmesini sağlar. Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir (29).

1.1.6.TEDAVİ

Ağır sepsis veya septik şok düşünülen hastalar hemodinamik durum ve enfeksiyonun hızlı kontrol edilebileceği, organ yetmezliklerinin, nöro-endokrin ve homeostatik yanıtların desteklenebileceği, dikkatli hemşire bakımının olduğu yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir (2).

Sepsisin ilk 6 saati erken dönem sepsis olarak tanımlanır ve bu dönemde yapılacak erken hedefe yönelik tedaviler hastane mortalitesi ve toplam mortalite hızını azaltmaktadır. Ağır sepsis ve septik şokun bu çok önemli döneminde birtakım ilk basamak tedavileri verilmelidir (3, 30).

1.1.6.1. Destek tedavisi:

Hastaların solunum, kan basıncı ve doku perfüzyonunun normale döndürülmesi için girişimlerde bulunulmalıdır. Gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalı, sıvı desteğine yanıt olmaz ise vazopressör ajanlar başlanmalıdır (3).

1.1.6.2. Antimikrobiyal tedavi:

Ağır sepsis ve septik şok tanısı konulur konulmaz ilk 1 saat içinde intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Antibiyotik uygulama öncesinde

uygun kültür örnekleri alınmalıdır (3). Seçilecek ampirik antimikrobiyal tedavi olası mikrobiyal ajanları kapsayacak şekilde geniş spektrumlu ve tahmini enfeksiyon odağına penetre olabilecek özellikte olmalıdır. Ampirik tedavide enfeksiyonun şiddeti, geliştiği yer (toplum kökenli veya nozokomiyal), primer enfeksiyon odağı, hasta ile ilgili altta yatan hastalık, önceki antibiyotik kullanımı, çoklu ilaca rezistan bakteri kolonizasyonu riski gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca nötropenik ve immünsupresif hastalarda potansiyel patojenlerin geniş spektrumlu olduğu akılda tutulmalıdır (3). Kandidemi için risk faktörü taşıyanlarda da başlangıçta antifungal tedavi seçilecek antibiyotikler arasında olmalıdır. Hastalardan alınan kültürlerin sonuçları çıkana kadar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine devam edilmeli, kültür sonuçları çıktığında mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik değişikliği yapılmalıdır.

1.1.6.3. Kortikosteroid tedavisi: Serum kortizol düzeyi 10 µg/dl'nin altında olan olgularda hidrokortizon 6 saatte bir 50 mg verilmeli ancak steroid tedavisi 7 günü geçmemelidir (3).

1.1.6.4. Aktive protein C tedavisi: APACHE II skoru 25'in üzerinde olan seçilmiş hastalara uygulanabilir (3).

1.1.6.5. Kan şekeri kontrolü: Yoğun bakım takibi gerektiren kritik hastalıklarda strese bağlı hiperglisemi siktir ve artmış mortalite ile birliktedir (26, 31, 32). Herhangi bir akut hastalık veya hasar insülin rezistansı, glukoz intoleransı ve hiperglisemi gelişmesine sebep olur ve stres hiperglisemisi veya stres diabeti olarak adlandırılır (26, 32). Kritik hastalarda daha önceden diabetes mellitus tanısı olmasa bile, insülin duyarlı dokularda glukoz alımı azalır, endojen glukoz yapımı artar ve hiperglisemi gelişebilir (33).

Kritik hastalığın akut fazında yüksek glukoz ve insülin seviyelerine rağmen hepatik glukoz yapımı artmıştır. Glukoneogenezin artmasında katekolaminler, sitokinler (özelikle IL-6 ve TNF- α), büyüme hormonu (GH), glukagon ve kortizol rol oynamaktadır (34, 35, 36, 37, 38). Bu hormonların birçok etkisi insülinin normal etkilerine zıt yöndedir ve glukoneogeneze substrat sağlayacak şekilde artmış lipoliz ve proteoliz ile birlikte. Akut hasara yanıt olarak salınan katekolaminler hepatik glikojen yıkımını arttırarak glikojen yapımını baskılar (39). Glukoz yapımının artmasına ek olarak, glukozun geri alım mekanizmaları da bozularak hiperglisemi gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca bu hastalarda immobilizasyona sekonder egzersiz ile uyarılan kas glukoz geri alımı tamamen bozulur (40, 41). Ek olarak kalp, iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz transporter 4 (GLUT-4) ile gerçekleşen insülin bağımlı glukoz alımı bozulmuştur. Ancak glukoz alımı için insülin bağımlı olmayan beyin ve kan hücrelerinde glukoz alımı artmıştır. Bu nedenle stres hiperglisemisinin başlarda primer enerji kaynağı olarak glukoz kullanan organları korumaya yönelik yararlı ve adaptif bir mekanizma olduğu düşünülmüş ancak daha sonraları bu geçici yüksek kan şekeri düzeylerinin yoğun bakımda olumsuz sonuçlarla beraber olduğu fark edilmiştir. Yoğun bakım hastalarında hiperglisemi hastanede kalış süresinde, organ yetmezliği ve enfeksiyon gelişme riskinde ve daha önemlisi mortalitede artış ile ilişkilidir (42, 43).

Van den Berge ve ark. (33, 43)'nın cerrahi ve dahili yoğun bakım hastalarında yaptığı iki çalışmada kan şekerinin normal sınırlarda tutulan (110 mg/dl altında) hasta grubunda kan şekerinin daha yüksek olan gruba göre morbidite (organ yetmezliği, mekanik ventilatör desteği süresi, kritik hastalık nöropati / myopatisi) ve mortalitesinin daha az olduğu saptanmıştır.

İnsülinin sepsiste protektif etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, anti-apoptotik etkisi olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hipergliseminin düzeltilmesi ile nötrofil fagositik fonksiyonların düzelmesi de bu protektif etkiden sorumlu olabilir (44). İnsülinin bu direk etkileri yanında asıl olarak normogliseminin sağlanması ile hastane ve yoğun bakım mortalitesinde azalma, mekanik ventilasyon süresinde kısalma, akut böbrek yetmezliği, polinöropati gibi organ yetmezliklerinin insidansında azalma, ağır enfeksiyonların gelişiminde azalma görülmüştür (31, 44).

Ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda sepsis kılavuzunda önerilen; kan şekerinin 150 mg/dl nin altında tuatacak şekilde intravenöz insülin tedavisi verilmesi, sıkı kan şekeri monitorizasyonu ile hipoglisemi etkilerinden kaçınılmasıdır (3).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2010 yılı önerilerinde, yoğun bakım hastaları için hedef kan şekeri değerlerini yeniden gözden geçirerek, insülin tedavisi başlanan hastalarda kan şekerlerinin 140-180 mg/dl arasında tutulmasını, kan şekeri >180 mg/dl'nin üzerine çıkan hastalarda etkinliği ve güvenilirliği bilinen bir intravenöz insülin tedavi protokolü ile tedaviye başlanmasını ve bu esnada ciddi hipoglisemi riskini arttırmamaya özen gösterilmesini önermiştir.

1.2. ADİPONEKTİN

Adipoz doku günümüzde fazla enerjinin biriktirildiği bir depo olmaktan ziyade; birçok fizyolojik olarak aktif olan peptit salgılayan aktif hormonal bir sistem olarak görülmektedir. Adipositlerden salınan bu biyolojik aktif moleküllerin tümüne 'adipositokin' denilmektedir (45). Adipositokinler vücutta insülin duyarlılığı, açlık-tokluk, inflamasyon ve aterogenezis gibi çeşitli olayların düzenlenmesini sağlarlar (46).

Adiponektin 90'lı yılların ortalarında bağımsız 4 grup tarafından tanımlanmış ve isimlendirilmiştir (47-50).

Adiponektinin fizyolojik rolü kesin olarak bilinmemekle beraber, elde edilen deneysel bilgiler ışığında anti-aterojenik, anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu ve metabolik sendrom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (51, 52, 53).

1.2.1. ADİPONEKTİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE RESEPTÖRLERİ

Adiponektin kromozom 3q 27 üzerinde bulunan apM1 geni ile kodlanan, 30 kDa ağırlığında 244 aminoasit içeren, yağ dokudan bol miktarda sentezlenip salgılanan, soluble defans kollagen süper ailesinden bir polipeptittir (47-49, 52). Plazma konsantrasyonu 5-30 mcg/ml arasında olup plazma proteinlerinin % 0,01'ini oluşturmaktadır (51).

Adiponektin sentez ve sekresyonunun önceleri adipoz dokuya sınırlı olduğu düşünülürken son zamanlardaki yayınlarda adipoz doku dışında portal damarlar ve karaciğer sinüzoidlerindeki endotel hücrelerinde, iskelet kas hücrelerinde ve osteoblastlarda da adiponektin sentezlendiği bildirilmiştir (54-56).

Adiponektin reseptörlerinin iki izoformu vardır ve Yamauchi ve ark.(57) tarafından iskelet kası hücre genomundan kopyalanmıştır ve AdipoR1 ve AdipoR2 olarak isimlendirilmiştir. AdipoR1 daha çok iskelet kasında eksprese olur. AdipoR2 ekspresyonu ise daha çok karaciğere sınırlıdır.

Adipoz dokudan salınan bazı adipokinler direk veya indirek yolla insülin sensitivitesini etkilemektedir. Adiponektinin de bu adipokinlerden birisi olduğu bildirilmiştir (58). İnsülin direncine neden olan diğer adipokinlerin (TNF-a, leptin ve rezistin gibi) aksine obez, insülin rezistan rodent modellerinde adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (48).

Sağlıklı kişilerde artmış adiponektin seviyeleri tip 2 DM gelişme riskini bağımsız olarak azaltırken, azalmış seviyeleri de metabolik sendrom gelişmesi için bağımsız bir risk oluşturmaktadır (59,60). Normal kilolu kişilerle yapılan çalışmalarda plazma adiponektin düzeyinin VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci, kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyi ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (61).

Şimdiye kadar birçok çalışmada obezite ve insülin direnci olan durumlarda plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ouchi ve ark. (52) obezitenin sadece adiponektin seviyelerini değil aynı zamanda Adipo R1-R2 ekspresyon seviyelerini azalttığı ve böylece adiponektin sensitivitesini azalttığı; bunların da sonuçta insülin resistansına neden olduğu ve bir kısır döngü haline geldiğini belirtmişlerdir.-Ayrıca adiponektinin insülin duyarlaştırıcı etkisi de vardır. Yamauchi ve ark. (62)'nın obezite ilişkili Tip 2 DM ve metabolik sendrom modeli sıçanların kullanıldığı çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda plazma adiponektin seviyelerinin düştüğünü, ve adiponektinin tekrar yerine konulduğunda yüksek yağlı diyetle ilişkili insülin direnci ve hipertrigliserideminin düzeldiğini göstermişlerdir.

Bu çalışmalar adiponektinin metabolik kontrolün ve insülin duyarlılığının devamı için önemli olduğunu desteklemektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, adiponektin düzeyi ve AdipoR1-R2 düzeylerini arttıracak stratejilerin insülin direnci ve tip 2 DM tedavisinde yeni tedavi modaliteleri sağlayabileceği düşünülmektedir.

1.2.2. ADİPONEKTİN VE İNFLAMASYON

Ateroskleroz, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi insülin direnci ile ilişkili bozukluklar düşük düzeyli kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Doku inflamasyonunun başlangıcı ve ilerlemesinde adipoz doku inflamasyona iki yolla katkıda bulunur;

a) Ektopik yağ dokusu lipotoksisiteyi indükler ve hücre içi inflamatuvar cevaba neden olur.

b) Obezitede bozulmuş adipositokin yapımı inflamatuvar yanıtı katkıda bulunur.

Adiponektinin bu süreçte her iki yolda da etkisi vardır. Adiponektinin inflamasyondaki rolü, yapısal olarak TNF-a ve kompleman gibi immünproteinlerle yapısal benzerliğinin tanımlanması ile belirlenmiştir. Sonrasında da adiponektinin diğer adipokinlere zıt olarak anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır (63, 64).

Epidemiyolojik çalışmalar serum adiponektin düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler (CRP, fibrinojen) arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (65-68). IL-6 ve TNF-a önemli pro-inflamatuvar sitokinlerdir ve inflamasyonun önemli belirteçlerinden olan CRP' nin karaciğerden yapımının kontrolünde önemli yer tutarlar (69). Çalışmalar adiponektin ekspresyonunun IL-6 ve TNF-a' yı içeren pro-inflamatuvar sitokinlerce negatif olarak düzenlendiğini göstermiştir (70-72).

CRP'nin kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişmesi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. CRP seviyeleri aynı zamanda VKİ ile pozitif ilişkilidir ve CRP'nin obezite, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ilişkili kronik inflamatuvar durumlar için kullanışlı bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (69, 73-75).

Dolaşımda ve yağ dokusundaki CRP düzeyleri ile adiponektin arasında ilişki çalışılmıştır (76). Erkeklerde plazma CRP seviyeleri ile plazma adiponektin seviyeleri negatif ilişkilidir (65, 76, 77). Obez kadınlarla yapılan bir çalışmada plazma ve adipoz doku adiponektin seviyelerinin CRP seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Ayrıca, diyabetik hastalarda CRP ve adiponektin seviyeleri negatif ilişkili bulunmuştur (60, 78). Özet olarak adiponektin çeşitli dokularda anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Bu etkisini makrofajlar, endotel, hepatik ve kas hücreleri üzerine olan direk; TNF-a yapım ve etkisini inhibe ederek indirek olarak yaptığı düşünülmektedir.

1.2.3. ADİPONEKTİN VE SEPSİS

Sepsiste metabolik, hematolojik ve hemodinamik değişikliklere neden olan, Gr (-) bakterilerin hücre duvarı komponenti olan LPS yapısındaki endotoksindir. Son zamanlardaki tedavi stratejileri, endotoksinin indüklediği fazla miktardaki inflamatuvar mediatörlerin düzenlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır (79). Sepsisli hastalarda dolaşımdaki endotoksinin uzaklaştırılmasının sağkalım üzerine yararı gösterilmiş ve gelecekte bu hastaların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (80, 81). Hayvan çalışmalarında adiponektinin septik şok patogenezinde önemli bir rolü olan TNF-a yapımını inhibe ettiği, LPS bağlayarak endojen nötralizan gibi görev yaptığı gösterilmiştir (82, 83). Ancak, anti-inflamatuvar etkileri olduğu bilinen adiponektinin sepsisli hastalarda inflamatuvar yanıt, metabolik parametreler ve prognoza etkileri henüz bilinmemektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız sepsis tanısı alan hastalarda vücudun stres cevabında etkili olan kortizol ve anti-inflamatuvar etkili adiponektinin metabolik parametreler, inflamasyon ve prognoz ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde ACCP/SCC konsensus kriterlerine göre tanı alan 29 ağır sepsis ve septik şok hastası, 23 sepsis dışı bir nedenle izlenen hasta ve ayaktan 22 sağlıklı gönüllü bu çalışmaya alındı. Hastaların bilinci açık olanların kendilerinden, bilinci kapalı olanların yakınlarından hastaya ait demografik bilgiler, boy ve kilo bilgileri öğrenildi. Yoğun bakıma yatırılan hastaların organ yetmezlik derecelerinin belirlenmesi için SOFA skoru ve hastalık şiddet göstergesi olarak da APACHE II skorlaması kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan yoğun bakıma yatışları yapıldığı anda herhangi bir tedavi başlanmadan önce hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, hemostaz parametreleri ve arteriyel kan gazları, akciğer grafileri değerlendirildi. Hastalardan enfeksiyon odağına yönelik olarak, idrar, balgam, endotrakeal aspirat, yara yeri, asit sıvısı, kateter içi ve perifer kan kültürleri alındı. Dekstroz içeren sıvı tedavilerinden önce kan şekeri ölçümleri yapıldı. Serum kortizol, CRP, prokalsitonin düzeyleri çalışıldı. Serum adiponektin ve insülin ölçümleri için antikoagulansız tüplere 7-8 ml kan alındı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Kan şekeri ölçümleri Accu-Check GO marka glukometreyle yapıldı. Serum kortizol düzeyleri Immulite 2000 Cortisol, Solid faz kompetitif kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Serum CRP BioSystems BTS 310 Photometer cihazında CRP Turbidimetry Latex (biosystems) kiti kullanılarak çalışıldı. Serum prokalsitonin düzeyleri VIDAS B.R.A.H.M.S PCT ELFA-Enzim-linked Flouresant Assay yöntemi ile çalışıldı. Serum adiponektin düzeyleri sandwich enzim immunoassay yöntemi ile

(BioVendor GmbH D-69120 GERMANY) çalışıldı. Duyarlılık aralığı 5-150 ng/ml idi. Serum insülin düzeyleri (DRG Insulin Enzyme Immunoassay EIA-2935) ELISA yöntemi ile analiz edildi.

Hastaların insülin direncinin belirlenmesinde HOMA-IR formülü kullanıldı. HOMA-IR ilk kez Matthews ve ark. tarafından insülin duyarlılığını belirlemede kullanılan bir matematiksel hesaptır ve açlık plazma insülin(μ IU/L) X açlık plazma glukoz (mmol/L) / 22,5 formülü ile hesaplanır.

Çalışma için Etik Kurul onayı Ankara 1 No'lu Etik Kurulu'ndan alındı.

3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi SPSS 15,0 paket programı ile yapıldı. Niteliksel veriler için % dağılımı, niceliksel veriler için ort +/- SD hesaplaması yapıldı. Analizler sırasında non-parametrik testler kullanıldı. İki grup arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grupta çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman ve Pearson Korelasyon testleri kullanıldı. Hastaların tanı anında ve sepsisten çıktıktan sonraki adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki Wilcoxon T testi ile değerlendirildi. Sıralanabilir nitel değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde spearman korelasyon analizi, kesikli / sürekli nicel değişkenlerin normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında Pearson; en az birinin normal dağılıma uymadığı durumlarda Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Değişkenlerin prognostik değeri Cox regresyon modeli kullanılarak belirlendi ve sağkalım üzerine olan etkileri Kaplan-Meier eğrisi üzerinde gösterildi. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 29 ağır sepsis ve septik şok hastasının 16'sı erkek (%55,2), 13'ü kadın (%44,8) ve yaş ortalamaları $64 \pm 12,7$ (33-89) yıl, VKİ ortalaması $26,1 \pm 5,5$ kg/m² olarak bulundu.

Sepsis olmayan 23 hastanın 13'ü erkek (%56,5), 10'u kadın (%43,5) ve yaş ortalamaları $57 \pm 14,1$ (20-80) yıl, VKİ ortalaması $25,9 \pm 5,5$ kg/m² olarak hesaplandı.

Sağlıklı kontrol grubu ise 22 kişi olup, yaş ortalaması $56,0 \pm 9,6$ (43-71) yıl idi. 7'si (%31,9) erkek, 15 (%68,1)'i kadındı ve VKİ $26,2 \pm 4,1$ kg/m² idi . Bu kişilerde DM ve herhangi bir enfeksiyon veya inflamasyona neden olan bir hastalık yoktu ve serum CRP, karaciğer enzimleri ve kan sayımları normal sınırlar içindeydi.

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ bakımından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sepsisli hastaların %31'inde malignite öyküsü varken (4 kişide hematolojik malignite, 5 kişide solid organ tümörü), sepsis olmayan grupta 23 hastanın %30,4'ünde malignite öyküsü mevcuttu.(4 hastada hematolojik, 3 hastada solid tümör). İki grup arasında altta yatan hastalıklar bakımından farklılık yoktu, ($p>0.05$).

Hastaların sepsise neden olan enfeksiyon hastalıklarına bakıldığında 15 (%51,7) hastada pnömoni, 5 (%17,2) hastada idrar yolu enfeksiyonu, 4 (%13,8) hastada yumuşak doku enfeksiyonu, 3 (%10,3) kişide intraabdominal enfeksiyon, 1 (%3,4) hastada kateter enfeksiyonu saptanırken 1 (%3,4) hastada da sepsise neden olan enfeksiyon odağı saptanamadı. Hastaların yapılan kültürlerinde 22 kişide üreme saptanırken, 7 hastanın kültürlerinde üreme saptanmadı. En sık üreyen

etkenler sıklık sırasına göre 13 (%44,8) hastada gr (-), 3 (%10,3) hastada gr (+), 3 hastada (%10,3) fungal, 3 (%10,3) hastada çoklu etken üretildi.

Sepsisli hastaların APACHE II skoru ortalama $27,6 \pm 3,9$ olarak saptandı. Sepsisten çıkan hastalarda APACHE II skorları $22,58 \pm 4,6$ iken, sepsis nedeniyle eksitus olanlarda $28,88 \pm 8,3$ idi, ($p=0.03$). Sepsis olmayan hastalarda APACHE II skoru ortalama $15,6 \pm 8,2$ olup, sepsis grubu ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı, ($p=0.0001$). Sepsisli hastaların SOFA skoru $12,2 \pm 3,2$ iken sepsis olmayan hastaların skoru $2,3 \pm 2,1$ idi, ($p<0.05$).

Her iki grupta APACHE II ile altta yatan hastalıklardan malignite ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı, ($r=0.342$ $p=0.013$).

Her iki grupta (sepsis ve sepsis olmayan) hastaların mekanik ventilasyon gereksinimleri bakımından farklılık saptanmadı, ($p=0.059$). Ancak sepsisli hasta grubunda ortalama mekanik ventilasyon süresi $6,5 \pm 8,5$ (0-30) gün iken, sepsisi olmayan hastalarda $2,3 \pm 3,5$ (0-11) gün olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ($p=0.04$). Sepsisli hastaların yoğun bakımda kalış sürelerinin ortalaması $11,2 \pm 8,5$ gün iken sepsisi olmayan hastaların yoğun bakımda ortalama kalış süresi $10,8 \pm 7,4$ idi, ($p>0.05$).

İzlemde sepsisli hastaların 12'si sepsis tablosundan çıkarken (%41,4), 18'i (%58,6) sepsis nedeniyle eksitus oldu. Yaşayan ve ölen hastalar arasında cinsiyet farkı yoktu, ($p=0.463$). Sepsis olmayan hastaların ise 19'u (%83) taburcu olurken, 4'ü (%17) hayatını kaybetti.

Tablo 1:

Çalışma Grubunun Karakteristikleri			
Parametreler	P Değeri	Sepsis	Non-Sepsis
Sayı	p>0.05	29	23
Cinsiyet (E / K)	p>0.05	16 / 13	13 / 10
Yaş Ortalaması (Yıl)	p>0.05	64 ±12,7	57±14,1
VKİ (kg/m ²)	p>0.05	26,1 ±5,5	25,9±5,5
Yoğun Bakım Kalış Süresi (gün)	p>0.05	11 (2 - 32)	10 (3 - 30)
Yoğun Bakımda Ölüm (%)	p>0.05	18 (%58,6)	4 (%17)
Ventilasyon (Evet / Hayır)	p=0.059	20 / 9	10 / 13
Ventilatör Gün Sayısı	p=0.04	6,5±8,5	2,3±3,5
Ortalama CRP (mg/dl)	p=0.3	156±129	118±98
Ortalama prokalsitonin (ng/ml)	p=0.0001	21,9±26,1	7,04±2,8
Ortalama Kreatinin (mg/dl)	p>0.05	2,7±1,4	2,2±4,2
Ortalama APACHE Skoru	p=0.001	27,6±3,9	15,6±8,2
Ortalama SOFA Skoru	P<0.05	12,2±3,2	2,3±2,1

VKİ: vücut kitle indeksi; CRP: C reaktif protein; SOFA: kesitsel organ yetmezlik skoru; APACHE: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık değerlendirme skoru

Sepsis grubunda prokalsitonin düzeyi $21,9 \pm 26,1$ ng/ml iken non sepsis grupta $7,04 \pm 22,8$ ng/ml olarak bulundu, ($p=0.0001$). Sepsisli hastaların CRP düzeyleri $156 \pm 129,1$ mg/L, sepsis olmayan hastalarda $118 \pm 98,3$ mg/L, ($p=0.3$). Sepsis grubunda CRP düzeyi ile Pro C düzeyi ($r=0.285$ $P=0.047$), APACHE ($r=0.411$ $p=0.03$) ve SOFA skoru ($r=0.465$ $p=0.013$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

Tüm hasta grubu (septik şok ve sepsis olmayan hasta grubu)'nun CRP düzeyi 139 ± 98 mg/L iken sağlıklı kontrol grubunun CRP düzeyleri $2,5 \pm 1,37$ mg/L olarak bulundu ($p=0.0001$)

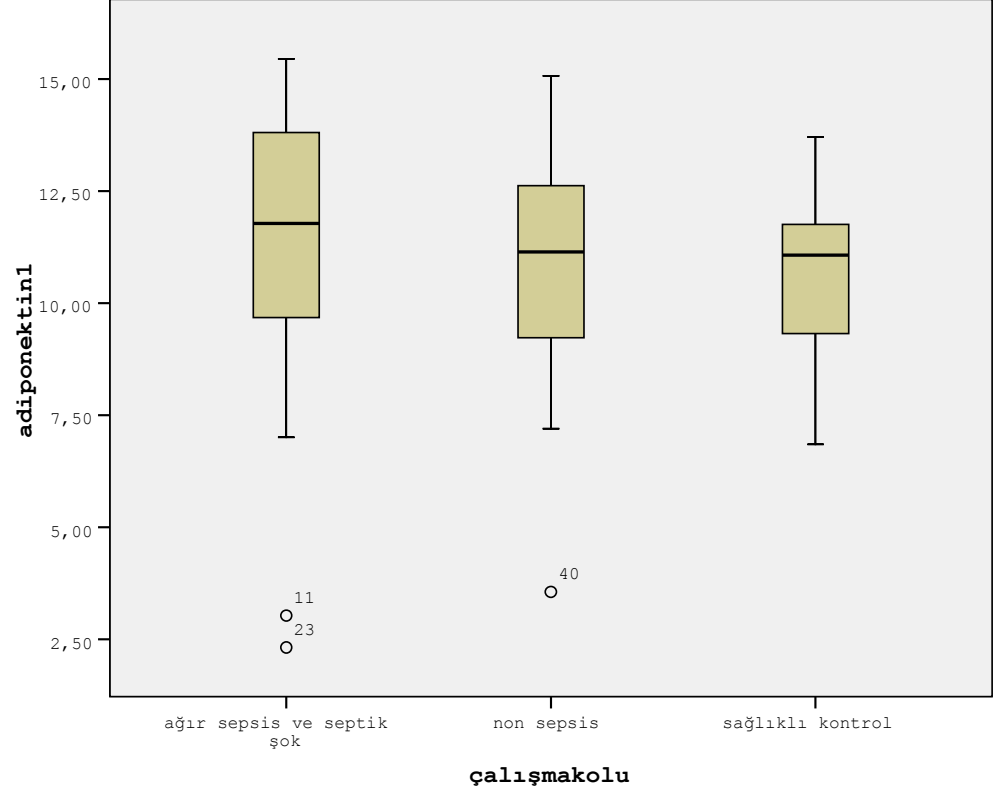
Sepsisli hastalarla sepsisi olmayan hastaların metabolik parametreleri karşılaştırıldığında, sepsisli hastaların glukoz düzeyleri $148 \pm 69,6$ mg/dl, insülin düzeyi $13,6 \pm 13,6$ μ IU/L, HOMA değeri $5 \pm 6,1$ iken; sepsisi olmayan hastaların glukoz düzeyi $132 \pm 47,4$ mg/dl, insülin düzeyi $20 \pm 23,6$ μ IU/L, HOMA değeri $6,5 \pm 10,1$ idi, ($p>0.05$).

Sepsisli hastaların kortizol düzeyi $33,4 \pm 14,7$ ug/dL iken sepsis olmayan hastaların kortizol düzeyleri $18,9 \pm 12,1$ ug/dL idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, ($p=0.001$).

Tüm hasta grubunun kan şekeri düzeyleri $138 \pm 47,1$ mg/dL iken sağlıklı kontrol grubunun kan şekeri düzeyi $91,2 \pm 6,15$ mg/dL ($p=0.0001$) idi. HOMA-IR hasta grubunda $5,71 \pm 6,1$; sağlıklı kontrol grubunda $2,26 \pm 2,2$ idi, ($p=0.003$). Serum insülin düzeyleri hasta grubunda $16,4 \pm 13,6$ μ IU/L iken sağlıklı grupta $11,1 \pm 10,3$ μ IU/L idi ($p=0.531$).

Hastalarda insülin – HOMA ($r=0.945$ $p=0.0001$) ve glukoz-HOMA ($r=0.436$ $p=0.001$) arasında pozitif anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

Sepsisli hasta grubunda serum adiponektin düzeyi $11,2 \pm 3,25$ ug/ml, sepsis olmayan grupta $10,7 \pm 2,5$ ug/mL, sağlıklı grupta ise $10,6 \pm 1,7$ ug/mL idi . Septik şoklu hastalarda bir miktar daha yüksek adiponektin düzeyleri olduğu görülse de istatistiksel olarak farklılık saptanmadı, ($p=0.217$).



Grafik 1. Grupların serum adiponektin düzeyleri

Altta yatan hastalıklar ve adiponektin arasındaki ilişkiye bakıldığında septik şok grubunda malignite ile negatif yönlü bir ilişki görülürken sepsis olmayan grupta bu farklılık görülmedi, ($r=-0.439$ $p=0.017$). Altta yatan diğer hastalıklar ile adiponektin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı, ($p>0.05$).

Adiponektin düzeyi $VKİ \geq 30$ kg/m² olanlarda $9,7 \pm 4,73$ ng/dl iken $VKİ < 30$ kg/m² olanlarda $11,2 \pm 2,5$ ng/dl bulundu, ($p>0.05$).

Serum adiponektin düzeyi ile serum glukoz ($r=-0.164$ $p=0.251$), serum insülin düzeyi ($r=-0.028$ $p=0.887$) ve HOMA-IR ($r=-0.06$ $p=0.965$) ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte negatif bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Serum adiponektin ile serum kortizol düzeyi arasında orta düzeyde kuvvetli pozitif yönde bir ilişki olduğu saptandı, ($r=0.49$ $p=0.013$).

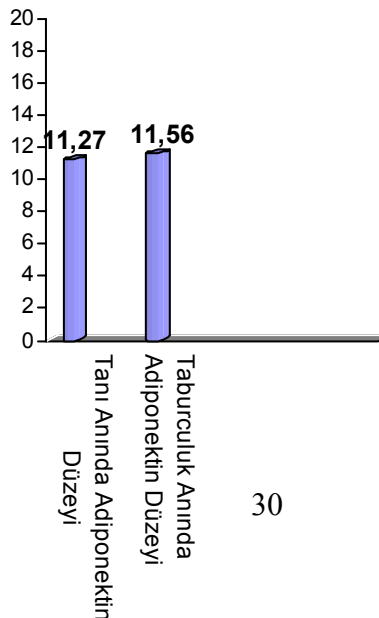
Hasta grubunda serum CRP ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptandı ($r=-0.331$ $p=0.019$). Serum prokalsitonin ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı, ($p>0.05$).

Her iki grupta yoğun bakımda yatan hastalarda APACHE II, ($p=0.490$) ve SOFA, ($p=0.365$) skoru ile adiponektin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tüm hastalarda organ yetmezliği göstergesi olarak kullanılan kreatinin ve adiponektin arasında pozitif bir ilişki varken, ($r=0.282$ $p=0.043$), bilirubin ile adiponektin arasında ilişki saptanmadı, ($p=0.67$).

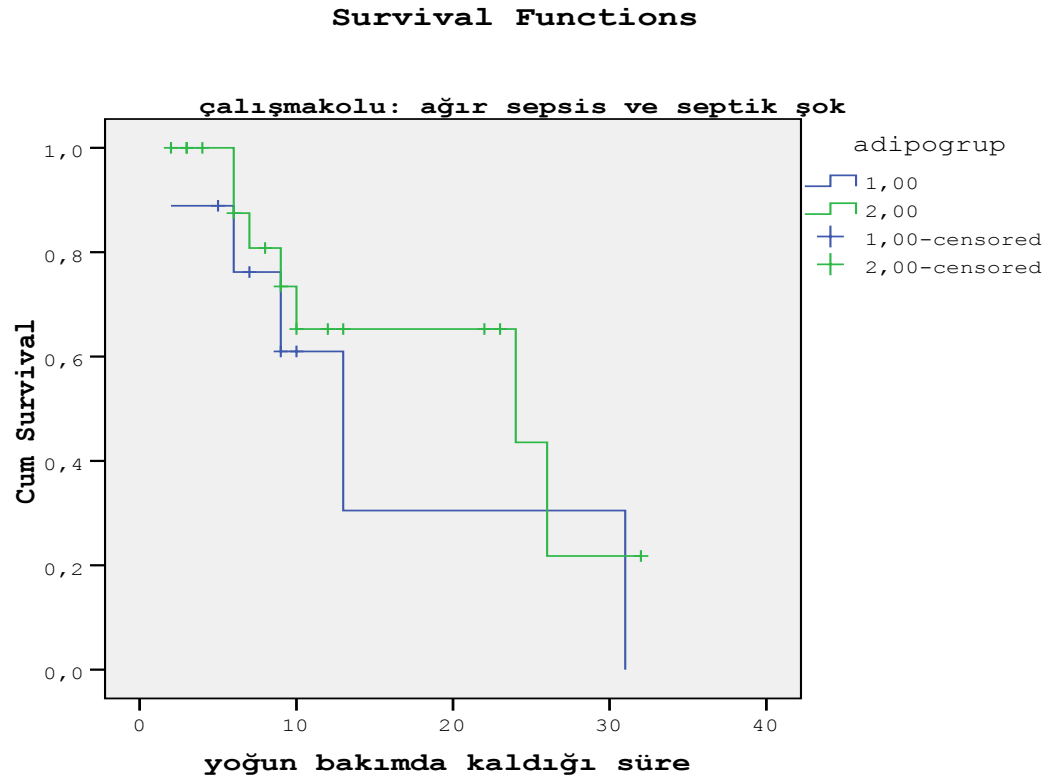
Sepsisli hastaların tanı anındaki serum adiponektin düzeyleri $11,2\pm3,25$ ng/dL iken sepsisten çıktıktan sonra serum adiponektin düzeyleri $11,5\pm2,3$ ng/dL idi. Serum adiponektin düzeyindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı, ($p=0.0001$).

Grafik 2: Yatış ve Çıkış serum adiponektin düzeyleri.



Eksitus olan hastaların serum adiponektin düzeyleri $12,04 \pm 2,49$ ng/dL iken yaşıyanların ortalaması $10,1 \pm 3,96$ ng/dl idi, ($p=0.286$). Yine eksitus olan hastaların kortizol düzeyleri $36,3 \pm 11,9$ ug/dL iken yaşıyanların ortalaması $28,9 \pm 17,8$ ug/dL idi, ($p=0.226$).

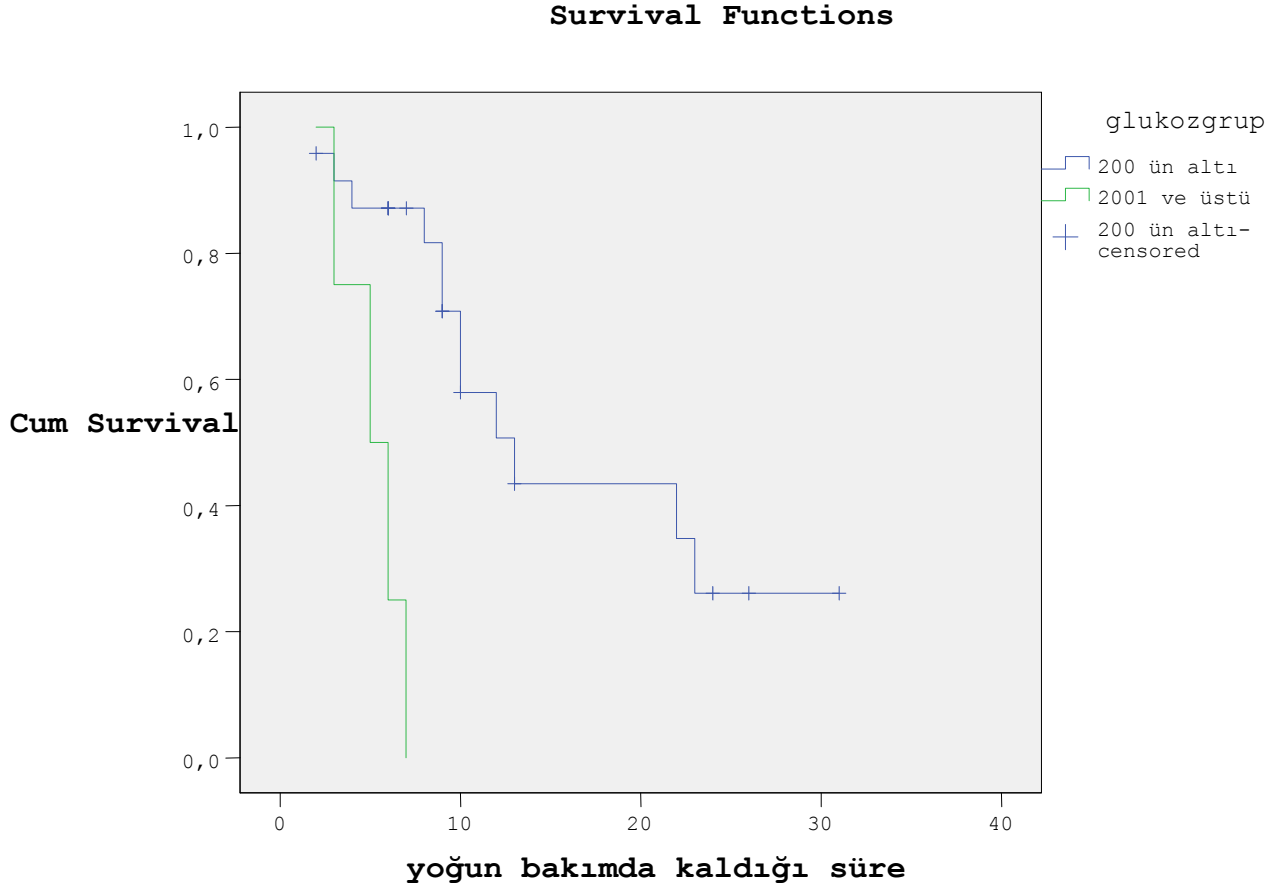
Septik şoklu hastaların yoğun bakım sağkalım analizinde serum adiponektin düzeyi sağlıklı hasta grubunun ortalaması olan 10,6 ug/dL baz alındığında, adiponektin düzeyinin bu ortalamanın altında olmasının sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü, ($p=0.423$).



Grafik 3: Adiponektinin Yoğun bakımda sağkalıma etkisi.

Yoğun bakımda kan şekeri düzeyinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; kan şekerinin 2008 sepsis kılavuzunun önerdiği hedef olan 150

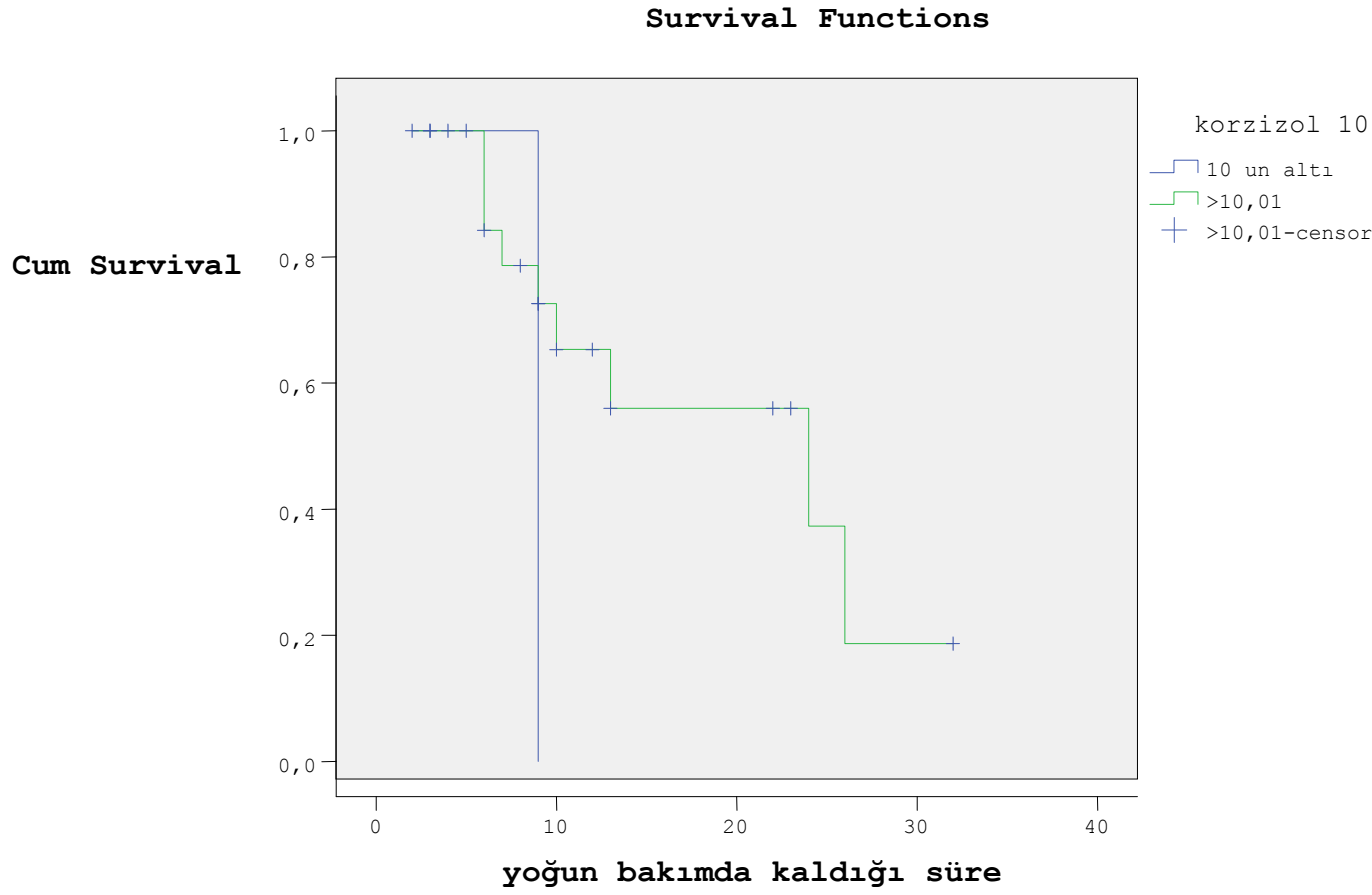
mg/dl nin üzerinde olmasının sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görülürken, ($p=0.689$), DM tanısı kriteri olarak kullanılan rastgele bakılan kan şekeri düzeyi olan 200 mg/dl'nin üzerinde olmasının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görüldü, ($p<0.05$).



Grafik 4: Kan şekerinin sağkalım üzerine etkisi, Kaplan Meier eğrisi.

Rastgele serum kortizol düzeyinin sağkalıma etkisine bakıldığında; kortizol düzeyinin adrenal yetmezlik tanısı için sınır kabul edilen 10 ug/dl'nin altında olmasının sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0.246$).

Yoğun bakımda yatan hastalarda sık görülen insülin rezistansının sağkalıma etkisi de HOMA-IR hesaplamasında insülin direnci için sınır kabul edilen 2,7'ye göre bakıldığında, HOMA'nın 2,7'nin üzerinde olmasının sağkalıma istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi, ($p=0.661$).



Grafik 5: Serum Kortizol düzeyinin sağkalıma etkisi.

5.TARTIŞMA

Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis yüksek oranlarda mortalite ve morbiditeye neden olan major bir sağlık problemidir (1). Sepsis tanısında ACCP/SCCM'nin belirlediği tanı kriterleri kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda hasta seçimi sırasında bu tanı kriterlerini göz önünde bulundurduk. Agresif tedavi stratejilerine rağmen ağır sepsis ve septik şoktan ölüm oranları halen %30-60 arasındadır (7,12). Çalışmamızda hastaların % 58,6'sı septik şok ve ağır sepsis nedeniyle hayatını kaybetti. Mortalite oranımız sepsis epidemiyoloji çalışmalarındaki mortalite oranları ile benzerdi.

Septik şokun görülmesi hayatın 6. dekadında pik yapmaktadır. Kolaylaştırıcı faktörler arasında erkek cinsiyet, obezite, etnik köken, altta yatan komorbid durumlar ve genetik faktörler yer almaktadır. Çalışmamızın septik şok grubunun yaş ortalaması ve altta yatan hastalıklar bakımından literatüre benzer kolaylaştırıcı faktörleri mevcuttu.

Alberti ve ark.(14)'nın 28 ünitenin katılımı ile yaptıkları çok merkezli uluslararası epidemiyolojik sepsis çalışmasında hastaların, %60'ında organ malignitesi, %46.1'inde kronik böbrek yetmezliği, %42'sinde KOAH ve %36,4'ünde DM altta yatan hastalıklara olarak bildirilmiştir.

Annane D. ve ark.(12)'nin 22 hastaneden 1993-2000 yılları arasında yaptığı sepsis epidemiyoljisinde primer sepsis odağı olarak akciğerleri saptarken abdominal ve genitoüriner enfeksiyonların bunu takip ettiğini ve ortalama yoğun bakım kalış süresinin 15 gün olduğunu tesbit etmişlerdir. Çalışmamızdaki sepsis kaynağı enfeksiyon odağı ve yoğun bakımda kalış süreleri epidemiyolojik bilgilerle benzerlik göstermekteydi.

Alberti ve ark.(14)'nın yaptığı çalışmada sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğer, ikinci sıklıkta sindirim sistemi ve daha sonra üriner sistem enfeksiyonları olarak bulunmuştur. Hastaların %47.2' sinde Gr(-) bakteriler, %38'inde Gr(+) bakteriler ve %9,7'sinde mantarlar sepsis etkeni olarak saptanmıştır. Ancak 2000'li yıllarda sepsise neden olan mikroorganizmalar arasında Gr(+) etkenler artarken gr (-) etkenlerde azalma olduğu gözlenmiştir. Yine son yıllarda polimikrobiyal enfeksiyon oranlarında da artış olduğu saptanmıştır (9, 12). Çalışmamızda da Gr(-) etkenler ön planda yer almaktaydı, bunun nedeninin hastanemiz florasının Gr(-) mikroorganizma ağırlıklı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmede APACHE II skorunun kullanılması önerilmektedir. Çalışmalarda yoğun bakımdan çıkan olgularda APACHE II skorlarının ölenlerden daha düşük olduğu saptanmıştır (84). Çalışmamızda APACHE II skorları nonsepsisli hastalarda sepsisli hastalara göre daha düşüktü. Ek olarak, sepsisli olup hayatını kaybeden hastalarda yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgular, sepsisli hastaların prognozunun takibinde APACHE II skorunun kullanılabileceğini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda artan SOFA skorunun artan mortalite ile ilişkili olduğu ve APACHE II skoru ile birlikte kullanımının prognoz açısından değerlendirmede daha yararlı olduğu belirtilmiştir (85). Bizim çalışmamızda da yoğun bakıma yatırılan hastalarda SOFA skoru ve APACHE II skoru septik şok hastalarında non-sepsis hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Toplum yaş ortalamasının artması, HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve hastaların tedavisi sırasında kullanılan invaziv prosedürlerin artması gibi nedenlerle sepsis insidansının artma ve mortalitenin gelişen tedavilere rağmen halen yüksek olması nedeniyle sepsisin tanı ve yönetiminde kullanılabilecek belirteçlerin

araştırılmasına ağırlık verilmeye başlanmıştır. Son zamanlarda sepsisten şüphe edilen hastalarda kullanmak üzere araştırılan belirteçler arasında beyin natriüretik peptit (Pro-BNP), CRP, Pro-kalsitonin, IL-1 reseptör antagonisti, transkripsiyon büyüme faktörü β yer almaktadır (86, 87).

Adiponektin adiposit kaynaklı bir proteindir. Obez kişilerde ve metabolik sendromlu hastalarda normal kişilere göre plazma adiponektin seviyeleri daha düşüktür. Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı, anti-aterosklerotik etkileri yanında inflamasyonda da önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Adiponektin vücutta pro-inflamatuvar sitokinlerin etkilerini antagonize eder. Hayvan deneylerinde adiponektinin LPS bağlayarak endojen endotoksin bağlayıcı gibi görev yaptığı ve sepsis patogenezinde rol oynayabileceği önerilmiştir (88).

Ancak insanlarda sepsiste adiponektinin inflamasyon ve metabolik parametreler üzerine olan etkisini gösteren çalışma çok az sayıdadır. Bu nedenle, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda serum adiponektin düzeyleri ve adiponektinin inflamatuvar durum, serum kortizol ve metabolik parametreler üzerine olan etkilerini incelemek, prognoz hakkında bilgi verip vermeyeceğini araştırmak üzere bu çalışmayı planladık.

Uji ve ark. (88) polimikrobiyal sepsis oluşturarak adiponektin eksikliği olan ve normal fareleri karşılaştırdıkları çalışmada adiponektin eksikliği olanlarda belirgin yüksek seviyelerde serum endotoksin olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine bu çalışmada adiponektin sekretegogu olarak bilinen PPAR-gamma analogları ile sepsis oluşturulmadan önce tedavi edilen farelerde plazma adiponektin seviyelerinin arttığı ve sepsise bağlı mortalitenin iyileştiği görülmüştür. Sonuçta adiponektin eksikliği olan farelerin kontrol grubuna göre sepsise daha fazla yatkınlık gösterdiği ve daha yüksek serum sitokin düzeylerine sahip olduğu

gösterilmiştir. Bu bulgular adiponektin eksikliğinin ciddi sistemik inflamatuvar yanıta ve mortaliteye neden olabileceğini önermektedir.

Keller ve ark. (89)'nın sağlıklı gönüllülere endotoksin vererek oluşturdukları akut inflamasyon durumunda TNF-a ve adiponektin arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, endotoksin verilmesinden sonra TNF-a ve IL-6 seviyelerinde belirgin artış olmasına rağmen adiponektin seviyelerinde azalma saptamamışlardır. Buna sebep olarak da endotoksemi sırasında TNF-a'nın neden olduğu metabolik etkilere karşı koymak için adiponektin seviyesinin artmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda ağır sepsis ve septik şoklu hastalar ile non sepsisli yatan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında adiponektin düzeyi bakımından istatistiksel bir fark saptamadık. Ancak sepsisten çıkanlarda başlangıca göre serum adiponektin düzeylerinde hafif olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir artış saptadık. Bu artışının inflamasyonu baskılamak ve sitokin aracılı oluşan metabolik etkilere karşı dengeyi sağlamak üzere oluşan bir kompensasyon mekanizması olabileceği kanısındayız. Bu açıdan bakıldığında dışarıdan rekombinant adiponektin verilerek inflamasyonun baskılanmaya çalışılması gelecekte sepsiste bir tedavi seçeneği olabilir.

Hasta gruplarında altta yatan hastalıklar ile adiponektin arasındaki ilişki incelendiğinde ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda malignite ile orta kuvvette istatistiksel anlamlı negatif bir ilişki saptanırken, sepsis olmayan hastalarda negatif ilişki vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan çalışmalar obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili endometriyal kanser, meme kanseri, kolon kanseri ve lösemi gibi kanserlerle serum adiponektin düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca gastrik kanser ve prostat kanserinin de düşük serum adiponektin düzeyleri ile birlikte olduğu saptanmıştır (90-92). Hastaların mevcut

maligniteleri literatürde adiponektin düzeyi ile negatif ilişkili olduğu belirtilen kanser türleri olup adiponektin ile korelasyon olduğu saptandı. Bu bulgular adiponektinin malignite patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda septik şok ve sepsis olmayan hasta gruplarında serum kreatinin düzeyi ile serum adiponektin düzeyi arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki saptadık. Zoccali ve ark. (93)'nın 227 hemodiyaliz hastasını içeren çalışmalarında plazma adiponektin düzeyinin diyaliz hastalarında normal popülasyona göre 2,5 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu artışın nedeninin renal klerens hızının azalması ve başka bilinmeyen nedenler olabileceği, belki de bu hastalarda artmış ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör olarak adiponektin seviyesinin artmış olabileceği kanısına varmışlardır. Biz de çalışmamızda bulduğumuz adiponektin kreatinin ilişkisinin adiponektinin renal klerensinin azalmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konunun öneminin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Metabolik sendrom, DM, koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda adiponektin ve CRP düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiştir (72, 94). Venkatesh ve ark. nın kritik hastalığı olanlarda yaptıkları çalışmada da benzer bulgular saptanmıştır (95). Biz de çalışmamızda serum adiponektin ve CRP arasında yatan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde negatif ilişki saptadık. Adiponektin TNF-a'yı inhibe ederek karaciğerden CRP yapımını baskılamaktadır. Bu negatif ilişki adiponektinin antiinflamatuvar etkisiyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda adiponektinin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi Kaplan Meier analizi ile incelendi. Adiponektin sınır değeri olarak sağlıklı kontrol grubunun adiponektin ortalaması olan 10,5 ng/dl değeri kabul edildiğinde;

10,5ng/dl'in altındaki adiponektin düzeylerinin mortalite ile istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Hayvan sepsis modellerinde adiponektinin inflamasyon ve sağ kalımı etkilediği gösterilmiştir (96). Ancak insanlarda adiponektinin kritik hastalık durumundaki rolünün anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağır hastalıklar ve stres hipotalamik-pituiter- adrenal (HPA) aksı güçlü bir şekilde uyararak pitüiter bezden ACTH salınımını uyarır ve dolayısı ile kortizol salınmasını aktive eder. Bu aktivasyon strese genel adaptasyonun mutlak bir komponentidir; organ ve hücre dengesinin devamına katkıda bulunur (97-100). Strese karşı cevabı destekler şekilde bizim çalışmamızdaki sepsisli hastalarda sepsis olmayanlara göre serum kortizol düzeyleri yüksekti. Ancak sepsis nedeniyle eksitus olanlarla sepsisten çıkanlar arasında fark gözlemedik. Ayrıca kortizolün düşüklüğü ile mortalite arasındaki ilişki kaplan meier analizi ile incelendiğinde kortizol değerinin 10 µg/dL'nin altında olmasının mortaliteye istatistiksel olarak etki etmediğini gözlemledik. Yoğun bakımda nadir olarak ortaya çıkan adrenal yetmezlik septik şok, ağır pnömoni, kafa travması, panreatit ve karaciğer yetmezliği gibi kritik hastalığı olanlarda bildirilmiştir. Adrenal yetmezlik, adrenal bez ve hipotalamusun yapısal hasarına bağlı olabileceği gibi, HPA'da geri dönüşümlü rölatif bir yetmezliğe de bağlı olabilir. Dokulardaki kortikosteroid direnci de bu yetmezlik durumuna katkıda bulunabilir. Çalışmamızda eksitus olan hastaların sadece birinde adrenal yetmezlik mevcuttu. Adrenal yetmezliğin daha sık olduğu çalışmalarda kortizol düzeyi düşüklüğünün mortalite üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir ().

Hayvan ve insan modellerinde kortizol ve adiponektin arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir hayvan çalışmasında kritik hastalıkla ilişkili olarak glukokortikoidlerin adiponektin yapımını azalttığı bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde

ve kritik hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyi ile plazma kortizol düzeyi arasında kuvvetli pozitif bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (95, 101, 102). Bu ilişkinin olası mekanizması adiponektin geninin promoter bölgesinde glukokortikoid bağlayan reseptör için konsensus sekansları içermesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür (103). Bizim çalışmamızda da septik şok grubunda adiponektin ile kortizol arasında istatistiksel anlamlı olan pozitif bir ilişki saptandı. Bu sonuca göre adiponektinin sepsiste kompansatuvar mekanizmalardan biri olduğu düşünüldü.

Hastalarda mortalite ve prognoz belirteci olarak kullanılan APACHE II ve SOFA skorları ile adiponektin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenemedi. Buna göre hastaların prognozları açısından tanı anındaki adiponektin düzeylerinin değil, sepsisin seyri sırasındaki adiponektin değişiminin etkili olabileceği sonucuna vardık.

Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda hiperglisemi; kontregülatuvar hormonların ve sitokin yanıtının etkisi ile sık görülmektedir. Herhangi bir akut hastalık durumunda glukoz dengesi bozulur, glukoz intoleransı, hiperglisemi ve insülin direnci gelişir. Stres hiperglisemisi de denilen bu durum enerji kaynağı olarak glukoz kullanan organları korumaya yönelik yararlı adaptif bir durum olduğu düşünülmekle birlikte hipergliseminin yoğun bakım hastalarında prognozu olumsuz etkilediği de bildirilmiştir (26,104-107). Biz de çalışmamızda sepsis, sepsis olmayan ve sağlıklı kontrol grubunda kan şekeri, insülin düzeyi ve insülin direncini gösteren HOMA düzeylerini karşılaştırdık. Glukoz ve HOMA değerleri hasta grubunda daha yüksek bulundu. Ayrıca birçok yayında da belirtildiği gibi, bizim hasta grubumuzda da insülin direnci mevcuttu.

Hasta grubundaki (sepsisli ve sepsis olmayan hastalar) diyabetik hastalar çıkarıldıktan sonra sağlıklı kontrol grubu ile yapılan analizlerde glukoz ve HOMA açısından anlamlı fark varken, insülin değeri için fark saptanmadı. Bu sonuçlar, kritik hastalık durumunda DM olmadan da hiperglisemi ve insülin direnci olabileceği bilgilerini desteklemekteydi.

2008 sepsis kılavuzunda da yüksek glukoz düzeylerinin prognozu kötü yönde etkilediği, kan şekeri regülasyonunun mortaliteyi, yoğun bakımda kalış süresini, organ yetmezliğini azalttığı ve mekanik ventilasyondan ayrılmayı kolaylaştırdığı için sıkı kan şekeri regülasyonunun sağlanmasını ve kan şekerinin 150mg/dl altında tutulmasını önermektedir. NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation Multicenter Trial) çalışmasında kan glukozunun 81-108mg/dl ile 144-180 mg/dl arasında tutulduğu iki yoğun bakım hasta grubunda yoğun bakımda kalış, mekanik ventilasyon destek süresi, diyaliz desteğinde iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre yoğun bakım hastalarında çok sıkı kan şekeri kontrolünün uygun olmayacağı bildirilmiştir (108).

Bizim de ağır sepsis ve septik şok grubunda yaptığımız sağ kalım analizlerinde 150 mg/dl'nin üzerindeki kan şekeri değerlerinin yoğun bakım mortalitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını; ancak 200 mg/dl'nin üzerindeki değerlerin sağ kalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğunu saptadık. Çalışmamızda glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerindeki olgularda atmış mortalite saptanması sonucu yoğun bakımda hiperglisemi gelişen hastalarda normal glukoz değerlerinden ziyade ADA (109)'nın da önerdiği gibi 180 mg/dl'nin altındaki değerlerin hedeflenmesinin daha etkin ve hipoglisemi yan etkisinin daha az olacağı kanısına vardık.

Hastalarda insülin direncini gösteren HOMA değerinin 2,7'nin üzerinde olmasının mortalite ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi olmadığını saptadık. Bu da insülin direncinden bağımsız olarak kan şekeri yüksekliğinin mortaliteyi etkilediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak yağ dokudan salgılanan adiponektin anti-inflamatuvar, insülin duyarlılaştırıcı ve LPS bağlayıcı etkileri ile sepsis patogeneğinde rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda adiponektinin sepsisli hastalarda kortizol, CRP, ve kreatinin gibi metabolik, inflamatuvar cevap ve organ yetmezliği ile ilişkisi gösterilmiştir; fakat sağkalım üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Adiponektinin sepsisli hastalarda yeni bir prognostik faktör veya bir tedavi seçeneği olup olmayacağı ileride daha fazla hasta içeren çalışmaların konusu olabilir.

5. KAYNAKLAR

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992 Jun;101(6):1644-55.
- 2) Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock Lancet. 2005 Jan 1–7;365(9453):63-78
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327.
- 4) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985;202: 685-93
- 5) Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conferance. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
- 6) Yorgancı K, Sayek İ: Sepsis ve ilgili tanımlamalar. Yoğun bakım dergisi 5(2):75-79, 2005
- 7) Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303–1310.
- 8) Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 1990;113:227-42.

- 9) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–54.
- 10) Morrell RM, Micek ST, Kollef MH. The Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 458-501.
- 11) Öncü S. Sepsisi tanıyormuyuz? *ANKEM Derg* 20 (2):40-40, 2006.
- 12) Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:165–72.
- 13) Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 27:3-9, 2001.
- 14) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–21.
- 15) Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002, 420: 885-91.
- 16) Russel J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006, 355:1699-1713.
- 17) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138–50.
- 18) Karaali R, Tabak F. Sepsis Patogenezi. *Klinik Gelişim*. 71-76.
- 19) Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*. 2005 Feb;257(2):139-55.
- 20) Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91,3725–45.
- 21) Selye, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 6, 1946, 117–230.

- 22)** Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727–34.
- 23)** Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1937-49.
- 24)** Lynn WA. Sepsis : Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London; 1999:613-627.
- 25)** Franson TR, Hieholzer WJ, La Breoque DR. Frequency and characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985; 7:1.
- 26)** McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107–124.
- 27)** Maisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002, 323:17-29.
- 28)** Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987, 147: 1895.
- 29)** Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754-8.
- 30)** 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; 345:1368–1377
- 31)** Bendjelid K, Romand JA: Fl
- 31)** Vanhorebeek I, Langouche L, Vanden Berghe G. Tight blood glucose control: what is the evidence. *Crit Care Med* 2007;35(9):S496–502.

- 32)** Thompson BT. Glucose control in sepsis. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):713-20.
- 33)** Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359– 67.
- 34)** Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest* 1991;88(3):811 – 6.
- 35)** Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ, et al. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990;39(7):738– 43.
- 36)** Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130(1):43 –52.
- 37)** Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;270(5 Pt 1):E864– 72.
- 38)** Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):739–47.
- 39)** Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, et al. Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534(Pt 1):269 –78.
- 40)** Richter EA, Ruderman NB, Gavras H, et al. Muscle glycogenolysis during exercise: dual control by epinephrine and contractions. *Am J Physiol* 1982;242(1):E25– 32.

- 41) Rodnick KJ, Piper RC, Slot JW, et al. Interaction of insulin and exercise on glucose transport in muscle. *Diabetes Care* 1992;15(11):1679–89.
- 42) Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF: Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979; 28: 1031–1039.
- 43) Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M: Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987; 317: 403–408.
- 44) Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1497-502.
- 45) Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug;60(3):329-39.
- 46) Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May;8(3):264-80.
- 47) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
- 48) Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-10703.
- 49) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.

- 50) Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120: 803-812.
- 51) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999 Dec 21-28;100(25):2473-6.
- 52) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1296-301.
- 53) Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages.. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1723-32.
- 54) Staiger H, Kausch C, Guirguis A, Weisser M, Maerker E, Stumvoll M, Lammers R, Machicao F, Häring HU. Induction of adiponectin gene expression in human myotubes by an adiponectin-containing HEK293 cell culture supernatant *Diabetologia*. 2003 Jul;46(7):956-60. Epub 2003 Jun 21.
- 55) Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology*. 2004 Dec;145(12):5589-97. Epub 2004 Aug 19.

- 56)** Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004 Oct;35(4):842-9.
- 57)** Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003 Jun 12;423(6941):762-9.
- 58)** Civitarese AE, Jenkinson CP, Richardson D, Bajaj M, Cusi K, Kashyap S, Berria R, Belfort R, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Ravussin E. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004 May;47(5):816-20. Epub 2004 Apr 23.
- 59)** Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):226-8.
- 60)** Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, Sugiura K, Kondo T, Murohara T, Toyoshima H Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Apr;26(4):871-6. Epub 2006 Feb 2.
- 61)** Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density

lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci (Lond). 2002 Aug;103(2):137-42.

62) Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, Kamon J, Kobayashi M, Suzuki R, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Froguel P, Nakae J, Kasuga M, Accili D, Tobe K, Ueki K, Nagai R, Kadowaki T. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):30817-22. Epub 2004 Apr 29.

63) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2442-50.

64) Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2004 Jun;4(3):281-9. Review

65) Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypertension. 2004;43(6):1318-23. Epub 2004 May 3.

66) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004;68(11):975-81.

67) Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1680-7.

68) Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3236

- 69)** Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 21;92(4B):17K-22K. Review.
- 70)** Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Diabetes Res Clin Pract. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. 2007;75(2):235-40.
- 71)** Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003;52(4):942-7.
- 72)** Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1745-51.
- 73)** Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004 Aug;47(8):1403-10.
- 74)** Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ.* 1996 Apr 27;312(7038):1061-5.
- 75)** Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):972-8. PMID: 10195925

- 76)** Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Dec;14(6):561-6. Review.
- 77)** Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003 Feb 11;107(5):671-4.
- 78)** Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*. 2003 ;148(6):657-62.
- 79)** Deans KJ, Haley M, Natanson C, Eichacker PQ, Minneci PC. Novel therapies for sepsis: a review. *J Trauma*. 2005;58(4):867-74.
- 80)** Bengsch S, Boos KS, Nagel D, Seidel D, Inthorn D. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study. *Shock*. 2005;23(6):494-500.
- 81)** Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, De Backer D, Brett S, Marzo D, Nakamura H, John S. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*. 2005;23(5):400-5
- 82)** Peake PW, Shen Y, Campbell LV, Charlesworth JA. . Human adiponectin binds to bacterial lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006, 3;341(1):108-15.
- 83)** Tsuchihashi H, Yamamoto H, Maeda K, Ugi S, Mori T, Shimizu T, et al. Circulating concentrations of adiponectin, an endogenous lipopolysaccharide

neutralizing protein, decrease in rats with polymicrobial sepsis. J Surg Res. 2006;134(2):348-53.

84) Nijsten Mw, Ten Duis Hj, Zijlsstra JG. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. Crit Care Med 2000, 28(12):3843-3846.

85) Minne L, Abu-Hanna, Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Critical Care 2008; 12(6):R161.

86) Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2007;35(9):2016-24.

87) Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis Crit Care Med. 2009;37(1):96-104.

88) Uji Y, Yamamoto H, Tsuchihashi H, Maeda K, Funahashi T, Shimomura I et al. Surgery. Adiponectin deficiency is associated with severe polymicrobial sepsis, high inflammatory cytokine levels, and high mortality 2009;145(5):550-7.

89) Keller P, Møller K, Krabbe KS, Pedersen BK. Circulating adiponectin levels during human endotoxaemia. Clin Exp Immunol. 2003;134(1):107-10.

90) Housa D, Housová J, Vernerová Z, Haluzík M. Physiol Res. Adipocytokines and cancer. 2006;55(3):233-44.

91) Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(3):993-7.

- 92)** Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology*. 2005;65(6):1168-72.
- 93)** Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):134-41.
- 94)** Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel PJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(5):815-22.
- 95)** Venkatesh B, Hickman I, Nisbet J, Cohen J, Prins J. Changes in serum adiponectin concentrations in critical illness: a preliminary investigation . *Crit Care*. 2009;13(4):R105.
- 96)** Teoh H, Quan A, Bang KW, Wang G, Lovren F, Vu V et al. Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(3):E658-64.
- 97)** Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, et al: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987.
- 98)** Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881–1893.
- 99)** Marik PE, Zaloga GP: Adrenal Insufficiency in the critically ill: A new look at an old problem. *Chest* 2002; 122:1784–1796.
- 100)** Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock(CORTICUS). *N Engl J Med* 2008;358(2):111–24.

- 101)** Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS: Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2838-2343.
- 102)** Fernandez-Real JM, Pugeat M, López-Bermejo A, Bornet H, Ricart W: Corticosteroid-binding globulin affects the relationship between circulating adiponectin and cortisol in men and women. *Metabolism* 2005, 54:584-589.
- 103)** Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, Mass D, Takahashi M, Kihara S: The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4321-4325.
- 104)** Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778.
- 105)** Rovlias A, Kotsou S: The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 335–342.
- 106)** Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, Scalea TM: Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 921–924.
- 107)** Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75–84.
- 108)** NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*, 2009;360:1283-97.
- 109)** American Diabetes Association. Standards Of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010 Jan. 33/1

6. ÖZET

Ağır sepsis ve septik şok yoğun bakımlarda halen en önemli ölüm nedenlerindendir. Bu nedenle günümüzde tanı ve prognoz göstergesi olabilecek belirteçlerin araştırmaları ve yeni tedavi seçenekleri önem kazanmaktadır.

Sepsis ağır bir stres durumudur. Strese karşı yanıtta hipotalamo-pituiter-adrenal aks önemli yer tutar. Kortizol seviyesindeki artış vasküler reaktivitenin korunmasında, immün yanıtın düzenlenmesinde ve akut hastalık sırasında vücut dengesinin devamlılığının sağlanmasında önemlidir.

Adiponektin yağ dokusundan salınan anti-inflamatuvar, insülin duyarlılaştırıcı ve anti-aterosklerotik etkileri olan; günümüzde diabetes mellitus, ateroskleroz, malignite ve sepsis gibi hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülen bir adipositokindir.

Bu çalışmada amacımız sepsis tanısı alan hastalarda vücudun stres cevabında etkili olan kortizol ve anti-inflamatuvar etkili adiponektinin metabolik parametreler, inflamasyon ve prognoz ile ilişkisini araştırmaktır. Bu nedenle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesine ağır sepsis ve septik şok tanıları ile yatırılan 29 hasta, sepsis dışı bir nedenle yatırılan 23 hasta ve benzer yaşta ayaktan sağlıklı 24 kişi çalışmaya alındı. Üç grup arasında serum adiponektin düzeyi bakımından istatistiksel olarak farklılık yokken, ortalama adiponektin düzeyi septik şok grubunda bir miktar daha yüksekti. Sepsisten çıktıktan sonra bakılan serum adiponektin düzeyleri tanı anında bakılan düzeyine göre anlamlı artmış bulundu. Buna göre, adiponektinin inflamasyonu baskılamak ve vücuttaki dengeyi sağlamak için serum düzeylerinin arttığı kanısına vardık. Serum adiponektin düzeylerinin mortaliteye anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık. Ancak,

glukoz düzeyleri 200 mg/dl üzerinde olduğunda sağkalımı olumsuz etkilediğini bulduk.

Sepsisli hastalarda sepsis olmayanlara göre serum kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Ek olarak, serum adiponektin düzeyi ile kortizol arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ayrıca, serum adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Tüm bu bulgular adiponektinin sepsiste inflamatuvar ve metabolik yanıtın bir parçası olarak rol oynadığını düşündürmektedir. Bulgularımız sepsisli hastalarda adiponektinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği kanısını uyandırır da adiponektinin sepsiste prognostik bir belirteç ve tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. SUMMARY

Sepsis and septic shock are still the most important causes of mortality in intensive care units. For this reason, there is on-going research about new therapeutic options and markers for diagnosis and prognosis of sepsis.

Adiponectin is an adipocytokine which is secreted by adipose tissue and has anti-inflammatory, insulin sensitizing, anti-atherosclerotic effects and plays role in pathogenesis of diseases such as diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis, malignancy and sepsis.

Our study was conducted with 29 patients who were being treated in internal medicine intensive care unit because of sepsis and septic shock, together with 23 patients still in intensive care, but hospitalized for an other reason than sepsis and healthy 24 controls who were being followed in outpatient clinics. Blood samples for clinical tests were taken at the time of admission to intensive care unit before any therapy.

There was not any statistically difference in serum adiponectin levels between three groups but adiponectin levels were slightly higher among the patients with septic shock. In patients who recovered from septic shock, adiponectin levels were significantly higher than the levels measured at the time of admission. According to this information, it was thought that adiponectin might have increased in order to suppress the inflammation and restore homeostasis and patients whose adiponectin levels didn't increase enough might represent with worse clinical consequences. Moreover, it has been shown in our study that adiponectin levels and mortality don't have a statistically significant correlation. Serum adiponectin level had a positive correlation with serum cortisol levels and a negative correlation with serum CRP levels.

All these findings have shown that adiponectin is playing role in sepsis as a part of immune and inflammatory response and it may be interpreted as a prognostic marker in septic shock. Our findings also show that we need more clinical studies to validate adiponectin as a prognostic marker and therapeutic target.

8. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hacer Demir
Ünvanı : Tıp Doktoru
Dogum Tarihi ve Yeri : 28.04.1981, Bolvadin / AFYON
E-mail : dr_hacerdemir@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1995-1999 Afyon Anadolu Öğretmen Lisesi
1999-2005 Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
2005-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
AD'de Arş. Gör. Dr. Ankara