

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSE ENFEKSİYON ŞÜPHEİ İLE
BAŞVURAN KARACİĞER NAKİLLİ
HASTALARDA PROKALSİTONİN, CRP, SERUM
AMİLOİD A, LAKTAT VE IL-6
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Ali GÜR

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK

Malatya-2016

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE ENFEKSİYON ŞÜPHESİ İLE
BAŞVURAN KARACİĞER NAKİLLİ
HASTALARDA PROKALSİTONİN, CRP,
SERUM AMİLOİD A, LAKTAT VE IL-6
BELİRTEÇLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Ali GÜR

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK

Bu tez, T.C. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)
tarafından 2015/47 proje numarası ile desteklenmiştir.

Malatya-2016

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Hakan OĞUZTÖRK'e, asistanlık eğitimi süresince bilgi ve becerilerimizin gelişmesinde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma ve diğer acil servis çalışanlarına, beni büyütüp bu günlere getiren çok sevdiğim aileme ve zor günlerimde yanımdan hiç eksik olmayan manevi desteklerini gördüğüm eşime sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Ali GÖR

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER NAKLİNİN TARİHÇESİ.....	3
2.2. KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI.....	4
2.2.1 Akut durumlarda karaciğer nakli.....	4
2.2.2. Kronik Durumlarda Karaciğer Nakli.....	5
2.2.3.Sirozlu olgularda Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları.....	5
2.3. KARACİĞER NAKLİ KONTRENDİKASYONLARI.....	6
2.4. KARACİĞER NAKLİ KOMPLİKASYONLARI	7
2.4.1. Bakteriyel enfeksiyonlar	8
2.5 SEPSİS.....	9
2.5.1. Sepsis de epidemiyoloji	10
2.5.2. Patofizyoloji.....	10
2.5.3. Klinik	12
2.5.4. Tanı	15
2.5.5. Tedavi	16
2.5.5.1. Antibiyotik Tedavisi.....	17
2.5.5.2. Kaynak Kontrolü.....	18
2.5.5.3. Sıvı Tedavisi.....	18
2.5.5.4. Vazopressörler	19
2.5.5.5. Kortikostreoidler	19
2.5.5.6. Kan Ürünleri Transfüzyonu	19
2.5.5.7. Glukoz Kontrolü	19
2.5.5.8. Bikarbonat Tedavisi	20
2.5.5.9. Derin Ven Trombozu Profilaksisi.....	20
2.6.BİYOBELİRTEÇLER.....	20

2.6.1 CRP.....	20
2.6.2 SERUM AMİLOİD A.....	21
2.6.3 LAKTAT	22
2.6.4 PROKALSİTONİN.....	23
2.6.5 IL-6	26
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. MATERYALLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI.....	30
3.2. ANALİZ	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	57
KAYNAKLAR.....	59

ÖZET

Acil Servise Enfeksiyon Şüphesi İle Başvuran Karaciğer Nakilli Hastalarda Prokalsitonin, CRP, Serum Amiloid A, Laktat Ve IL-6 Belirteçlerinin Prognostik Değeri

Amaç: Enfeksiyonlar, tüm nakillerde olduğu gibi karaciğer nakli sonrası da mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar uygun tanı ve tedavi ile önlenbilir nedenler arasında kabul görmektedir. Bu nedenle enfeksiyon riskinin erken tahmini, lokal antimikrobiyal direncin ve spesifik risk faktörlerinin önlenmesine etkin bir yaklaşım sağlayacaktır. Karaciğer nakilli ve enfeksiyon şüpheli hastalarda seçtiğimiz belirteçlerin faydalı belirteçler olup olmadığını birbirleriyle karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Acil servise enfeksiyon şüphesi ile başvuran karaciğer nakli olmuş 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların acil servis başvurusunda ki CRP, PCT, Laktat, SAA ve IL-6 değerlerine bakıldı. Hastalar kültürlerindeki üremelerine göre kültür negatif, kültür pozitif ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrıldı. Çalışma parametreleri enfeksiyon varlığına, kültür pozitiflik durumlarına ve kendi aralarındaki ilişkiye göre araştırıldı.

Bulgular: CRP, PCT, Laktat, SAA ve IL-6 değerleri enfeksiyon grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti ve enfeksiyon açısından anlamlıydı ($p<0.05$). CRP, PCT ve IL-6 değerleri kültür pozitif grupta kültür negatif gruba göre daha yüksekti ve anlamlı fark vardı ($p<0.05$). CRP, PCT ve IL-6 değerlerinin kendi aralarında, Laktat ve SAA ile anlamlı bir ilişki mevcuttu. SAA ve Laktat arasında ki ilişki anlamsızdı ($p>0.05$). CRP, PCT ve IL-6 parametreleri enfeksiyon riskini tahmin etmekte anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç: Karaciğer nakli olan enfeksiyon şüphesi ile acile başvuran hastalarda enfeksiyon varlığını tespit etmek için CRP, PCT, Laktat, SAA ve IL-6 parametreleri kullanılabilir. CRP, PCT ve IL-6 değerlerinin anlamlı yüksekliğinde hastaların kültürlerinde üreme olacağı tahmin edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Nakli, Acil Servis, CRP, PCT, Laktat, Serum Amiloid A, IL-6

ABSTRACT

The Prognostic Value Of CRP, Procalsitonin, SAA, Lactate and IL-6 Liver Transplantation Patient Admitted to Emergency Department with Suspected Infection

Aim: Infections are one of the most important causes of the mortality and morbidity after liver transplantation as in all transplantations. Infectious complications are known to be among the preventable causes with appropriate diagnosis and treatment. So early prediction of the risk of infections will provide an effective approach to determine the local antimicrobial resistance and prevention of specific risk factors. Our aim in this research is to compare the markers we chose to be useful or not in patients with suspected infection following liver transplantation.

Material and Method: The study included 65 patients with liver transplantation admitted to emergency room with suspicion of infection. These patient's CRP, PCT, Laktat, SAA and IL-6 levels were initially measured in the emergency service. The patients were classified to three categories according to positive results in cultures; culture negative, culture pozitiv and control group. According to the positivity of cultures in these patients and the present relationships between each others were determined as the parameters of this study.

Results: CRP, PCT, Laktat, SAA and IL-6 levels were high in patients with suspected infeciton when compared to control group and was significant for infection ($p < 0.05$). CRP, PCT and IL-6 levels were more higher in the culture pozitiv group than culture negative group and there was a significant variations ($p < 0.05$). There was a meaningful relationship among the CRP, PCT and IL-6 with Laktat and SAA. The relationship between SAA and Laktat levels was meaningless ($p > 0.05$). In infection suspicion the parameters CRP, PCT and IL-6 were meaningfull ($p < 0.05$).

Conclusion: We can use CRP, PCT, Laktat, SAA and IL-6 parameters to identify presence of infection at the liver transplantation patients admitted to the emergency service with suspected infection. if CRP, PCT and IL-6 levels are meaningfully high we can guess the patient's positive culture.

Key Words: Liver Transplantation, Emergency Service, CRP, PCT, Laktat, SAA, IL-6

KISALTMALAR DİZİNİ

- AFP: Akut Faz Proteinleri
AFR: Akut Faz Reaktanı
AFY: Akut Faz Yanıtı
ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
A-SAA: Akut Faz Serum Amiloid A
Asetil CoA: Asetil Koenzim A
ATP: Adenozin Trifosfat
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BSF-2: Beta Hücre Uyarıcı Faktör
CCT: Karboksipeptit
cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat
CRP: C- Reaktif Protein
C-SAA: Yapısal Serum Amiloid A
CT: Kalsitonin
CVP: Santral Venöz Basıncı
DİK: Disseminated Intravascular Koagülasyon
dk: Dakika
DNA: Deoksiribonükleik Asit
GKS: Glaskow Koma Skoru
HBV: Hepatit B Virüs
HCC: Hepatoselüler Karsinom
HCV: Hepatit C Virüs
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virus
HPGF: Hibridoma Büyüme Faktörü
HSF: Hepatosit Uyarıcı Faktör
IFN: İnterferon
Ig: İmmünglobulin
IL-1: İnterlökin 1
IL-6: İnterlökin 6
IRAK: İnterlökin1 Reseptör ilişkili Kinaz

iNOS: Inducible Nitric Oxide Synthase
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LPS: Lipopolisakkarit
MAP: Ortalama Arteriyal Basıncı
MGI-2: Monosit-Granülasit İndükleyici Tip 2
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleks
mmHg: Milimetre Civa
MODS: Multi Organ Disfonksiyon Sendromu
MRSA: Methicillin-Resistant Staphylococcus *Aureus*
MyD: Myeloiddifferentiation Protein
NaHCO₃: Sodyum Bikarbonat
NFkB: Nükleer faktör Kappa B
NO: Nitrik oksit
NOD: Intracellular Nucleotid Oligomerization Domain
N-PCT: Aminoprokalsitonin
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT: Prokalsitonin
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
RNA: Ribonükleik asit
SAA: Serum Amiloid A
ScvO₂: Santral Venöz (süperior vena kava) Oksijen Satürasyonu
SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOAP: Akut Hastalarda Sepsis Oluşumu
SOFA: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi
SVO₂: Mixed Venöz Oksijen Satürasyonu
TAK: TRAF-ilişkili Kinaz
TLR: Toll-like Reseptörleri
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TRAF: Tümör Necrosis Factor Receptor ilişkili Faktör
USG: Ultrasonografi
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 2.1: İnsan kalsitonin hormon prekürörlerinin şematik görünümü.....	24
Şekil 4.1: Grupların Yaş Ortalaması.....	32
Şekil 4.2: Parametrelerin ROC Curve ile Sensitivite ve Spesivitesi.....	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 2.1: Karaciğer Nakil Endikasyonları	6
Tablo 2.2: 2016 Uzlaşma Toplantısı Tanımlamaları.....	9
Tablo 2.3: Sepsise benzer klinik tablo oluşturan nonenfeksiyöz durumlar.....	15
Tablo 4.1: Grupların cinsiyet özellikleri	32
Tablo 4.2: Grupların nakil nedenleri	34
Tablo 4.3: Hastaların Gruplara göre başvuru şikayetleri	35
Tablo 4.4: Hastaların kullandığı immünsüpresan ajanların dağılımı.....	36
Tablo 4.5: Enfeksiyon grubu ve kontrol grubunun ortalama ve standart sapması.....	37
Tablo 4.6: Parametrelerin gruplar arası ortalama ve standart sapmaları.....	39
Tablo 4.7: Kültür negatif ve kültür pozitif hastaların tanıları.....	40
Tablo 4.8: Kültürde üreyen mikroorganizmalar.....	40
Tablo 4.9: CRP'nin Kültür Pozitif ve negatif gruptaki Prokalsitonin, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu	40
Tablo 4.10: Prokalsitonin'in Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu.....	41
Tablo 4.11: Laktat'ın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu.....	41
Tablo 4.12: Serum Amiloid A'nın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, Laktat ve IL-6 arasındaki korelasyonu.....	42
Tablo 4.13: IL-6'nın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, Laktat ve SAA arasındaki korelasyonu.....	42

Tablo 4.14: Yatış süresi ile CRP, Prokalsitonin, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu.....	43
Tablo 4.15: Hastaların mortalite oranları	43
Tablo 4.16: Enfeksiyon hastalarındaki parametrelerin cut off değeri ve risk artışı	44
Tablo 4.17: Parametrelerin Sensitivitesi, spesifitesi, PPD'i ve NPD'i	45



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyonlar, tüm nakillerde olduğu gibi karaciğer nakli sonrası da mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Bu nedenle transplantasyon sonrası karşılaşılan enfeksiyonlar bu işlemin yapıldığı merkezler için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Operasyon sonrası dönemde gelişen enfeksiyonların etiyolojik dağılımına bakıldığında bakteriyel enfeksiyonların daha yaygın olduğu görülmektedir. Transplantasyon sonrası enfeksiyonların daha çok ilk bir ay içerisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla cerrahi alanda, batin içinde, idrar yollarında, solunum yollarında ve kateter enfeksiyonu olarak kendini göstermektedir (1).

Abdominal enfeksiyonlar çoğunlukla hepatic arter veya portal ven trombozunun eşlik ettiği intrahepatik apse ve kolanjit tabloları şeklinde ortaya çıkmıştır. Bakteriyel etkenlerin büyük bölümünü *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* gibi enterik gram-negatif mikroorganizmalar oluşturmuştur. Gram-pozitif bakteriler içinde ise enterokoklar ilk sırada yer almıştır. Bu enfeksiyonlarda ateş yüksekliği ve lökositoz gibi parametreler immüsupresyon nedeniyle baskılanacağından tanı koymak son derece zordur ve tek yolu rutin kültürlerin alınmasıdır (2).

Her ne kadar enfeksiyöz komplikasyonlar bu hastalarda morbidite ve mortalitenin etkin sebeplerinden olsa da uygun tanı ve tedavi ile önlenebilir nedenler arasında kabul görmektedir. Bu nedenle enfeksiyon riskinin erken tahmini, lokal antimikrobiyal direncin ve spesifik risk faktörlerinin önlenmesine etkin bir yaklaşım sağlayacaktır (3). Akut enfeksiyöz uyarana karşı oluşan sistemik yanıtlarda karaciğerin akut protein sentezinde değişiklikler olmaktadır. Bazı akut faz proteinlerinin (AFP) sentezinde artma olurken bazı protein sentezlerinde ise azalma olur. Bu akut faz yanıtı enfeksiyon, doku hasarı ve travmaya bağlı olarak konakçının yanıtı olup bazı sitokinler aracılığı ile ateşe de neden olmaktadır (4).

AFP içinde C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA) yükseklikleri hastalık göstergesi olduğundan klinik açıdan da önemlilerdir. CRP ve SAA yüksekliği ateş ve nötrofili yokluğunda bile gizli enfeksiyonların ve malignitelerin varlığını gösterebilir. Bu reaktanların protein yapıları birbirine benzer (5). AFP ölçümü enfeksiyöz olan veya olmayan klinik durumları ayırt etmede de faydalı olabilir. Buna ek olarak enfeksiyonun yayılmasını, hastalığın klinik seyrini ve tedaviye olan cevabı takipte de kullanılır. Ayrıca prognozu belirlemede de yararlıdır (6).

Laktat dokulardaki anaerobik metabolizmanın ürünü olup adrenerjik stimulusa yanıt olarak ortaya çıkan bir akut faz reaktanıdır. 4 mmol/L üzerinde ölçülmüş olması artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (7).

Prokalsitonin (PCT) ise özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda artış gösterir. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıklarda, PCT düzeyinde belirgin bir artış beklenmez. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekle birlikte PCT nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (8).

Çeşitli sitokinler, öncelikle interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) ile tümör nekroz faktörü (TNF), SAA sentezinin başlamasında rol oynar (9).

Ciddi bakteriyel enfeksiyon şüphesi, gereksiz antibiyotik kullanımına, hastanede kalış süresinin uzamasına, toplumda dirençli bakterilerin giderek artmasına ve basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle erken veya geç dönemde acil servise başvuran karaciğer nakilli ve enfeksiyon şüpheli hastalarda seçtiğimiz belirteçlerin faydalı belirteçler olup olmadığını birbirleriyle karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Yapılacak olan bu çalışma, acil serviste enfeksiyon şüpheli karaciğer nakilli hastalarda erken tanı ve erken tedavi faydasını sağlamakla birlikte, bu sayede konuya ilişkin literatürde var olan büyük boşluk doldurulmaya ve enfeksiyon ajanlarına göre tanı koyma yöntemlerine katkı verecek, güncel parametrelerin eklenmesine imkan sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER NAKLİNİN TARİHÇESİ

Karaciğer nakli beyin ölümü gerçekleşmiş ya da tamamen sağlıklı insanlardan, normal fonksiyonları devam eden karaciğer dokusunun bir kısmının alınıp kronik karaciğer hastalığı olan veya akut fulminan yetmezliği gelişen seçilmiş vakalarda hastalıklı karaciğer dokusu ile cerrahi olarak yer değiştirmesidir. Kadavradan yapılan organ nakli ilk defa 1963'te Starzl tarafından Colorado Üniversitesi'nde yapılmış, fakat başarı sağlanamamıştır. Devam eden çalışmaların sonunda ilk başarıyla sonuçlanan karaciğer nakli yine aynı ekip tarafından 1967 yılında gerçekleştirilmiştir (10).

Sonraki süreçte nakil yapılacak kadavra azlığı nedeni ile yeni yöntemler geliştirmek zorunlu hale gelmiş ve ilk kez canlı donörden karaciğer nakli Smith tarafından yapılmıştır (11). Canlılardan yapılan karaciğer nakli ilk olarak çocuklarda denenmiş ve özellikle Asyalı toplumlarda olumlu sonuçlanmıştır (12).

1990'lı yıllarda karaciğer nakli Asya toplumlarında özellikle Japonya'da kültürel değerlerin kadavradan nakle izin vermemesinden dolayı batı toplumlarının aksine sık olarak karaciğer nakli canlı donörden sağlanmış, buna karşın kadavradan nakil milyonda 5 gibi çok düşük seviyelerde seyretmiştir. Batı toplumlarında ise kadavradan nakil konusunda herhangi bir kısıtlama olmamasından dolayı milyonda 10-35 gibi daha yüksek oranda karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir (12). Aslında yeterli kadavra bulma zorluğu içinde çaresiz kalan dünya organ bulma konusunda yeni yaklaşımlar geliştirmeye çalışmış ve ilk kez Japonya'da 1993 yılında canlı donörden Makuachi ve arkadaşları tarafından yetişkin insandan yetişkine sol lob nakli yapılmış ve başarı ile sonuçlanmıştır (13). Bu major operasyonun komplikasyonlarını azaltmak ve daha uygulanabilir bir hale getirmek için kullanılan ameliyat tekniği iyileştirilmeye çalışılmış ve ilk sağ lob nakli orta hepatik venle birlikte 1996 yılında Fan ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (14).

Komplikasyonları azaltmak amacı ile operasyon tekniğinin gelişmesi ile orta hepatik ven kullanılmadan yapılan ilk başarılı sağ lob nakli Wachs ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılmıştır (15). Bu çalışmalar sonucunda 1997 yılından sonra Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan nakil sayısı hızla artmıştır. Ancak özellikle sağ lob naklinin yaygınlaşması ve yetmezlik gelişmemesi için nakil yapılan greft boyutunun büyük tutulması neticesinde ciddi komplikasyonlar gelişmiş ve bu da

donör mortalite oranının artmasına neden olmuştur. Amerika'da bir donörde postoperatif gazlı gangren gelişmesi operasyonun risk ve komplikasyonlarının tekrar değerlendirilmesine neden olmuş olup artan donör morbiditesi ve mortalitesi 2002 yılından sonra özellikle Amerika da canlıdan yapılan karaciğer transplantasyonu sayısında ciddi azalmaya neden olmuştur (16).

Günümüzde Amerika'da yapılan nakil sayısının %5'ten daha az bir kısmı canlıdan yapılırken, Asya'da ise bu oran %90'ın civarındadır (17). 1990-2003 yılları arasında Avrupa'da yapılan toplam karaciğer nakli sayısının sadece %3'u canlıdan yapılan karaciğer naklidir (18).

Cerrahi teknikteki ve organ saklanmasıdaki gelişmeler, immun supresif tedavinin gelişmesi, donör ve alıcının seçimi ve nakil zamanının belirlenmesindeki gelişmeler sonucunda nakil sonrası yaşam süreleri ilk yıllarda %30'larda seyrederken günümüzde beş yıllık yaşam oranı %80'lere kadar yükselmiştir (19). Başka canlılardan yapılan organ nakli yani xenotransplantasyon ve karaciğer kök hücre nakline dayanan hepatosit transplantasyonu gelecekte uygulanması planlanan ve umut vaat eden çalışmalardır.

2.2. KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI

Bir yıllık yaşam şansı %90'dan daha düşük olan hastalar karaciğer nakli bekleme listelerine alınmaktadır. Transplantasyon endikasyonları içerisinde karaciğer sirozu birinci sırada yer alır. Bu durum Amerika, Avrupa ve ülkemizde de benzedir. Amerika'da karaciğer nakil endikasyonları arasında viral hepatit C (HCV) ve alkolik siroz ilk sırayı alırken, Avrupa da benzer bir durum söz konusudur. Ülkemizde ise nakil yapılan olguların %60-70'den fazlasını kronik viral hepatit B'ye (HBV) bağlı siroz vakaları oluşturmaktadır (20).

Çocuklarda biliyer atrezi, erişkinlerde ise çeşitli karaciğer hastalıklarından dolayı ortaya çıkan metabolik olaylar karaciğer nakil endikasyonu için major nedenlerdir. Ancak akut (fulminan) karaciğer yetmezliği veya kronik son dönem karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut olaylar sonucunda da acil transplantasyon gerekebilir (19).

2.2.1. Akut Durumlarda Karaciğer Nakli

Akut karaciğer yetmezliği ve kronik zeminde gelişen akut karaciğer hastalığı, buna bağlı olarak ortaya çıkan akut metabolik olaylar acil nakil gerektirebilecek önemli

endikasyonlardır. Fakat nakil için organ bekleyen kronik karaciğer yetmezliği olan hastalara bile organ bulmak çok fazla sıkıntılı ve akut dönemde hızlı bir şekilde organ bulmak ve nakil yapmak neredeyse imkânsızdır. Ayrıca hastaların premorbid statüsünün düşük olması ve elde edilen greftin küçük olması nedeni ile elektif ameliyatlar sonrası yıllık sağ kalım oranı %73-88 gibi yüksek orandan yaklaşık %50 seviyelerine inmektedir (21).

Ancak çeşitli merkezlerde, çok acil durumlarda nakil yapılan hastalar ile nakil yapılmasını tercih etmeyen hastalar karşılaştırıldığında, acil karaciğer nakli ile uygulanan nakil oranlarının %5'ten %75'lere çıktığı, ayrıca nakil ihtiyacı olan hastaların yaşam beklentileri de %5'ten %85'lere çıktığı gösterilmiştir (22).

2.2.2. Kronik Durumlarda Karaciğer Nakli

Kompanse sirozlu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %90'larda iken, asit, portal hipertansiyona bağlı kanama ve ensefalopati gibi dekompanse bulguları ortaya çıktıktan sonra 5 yıllık sağ kalım oranları %50'ye kadar geriler. Amerika ve Meksika'da yapılan çalışmalara göre kriptojenik sirozun majör nedeni alkolik olmayan steatohepatittir (23). Yüksek sayıda katılımcı ile ciddi merkezler tarafından yapılan çalışmalarda kriptojenik sirozlu hastalarda diyabet ve obezite oranları (%35-50) içinde buldukları topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kriptojenik sirozlu hastalar nispeten daha az oranda karaciğer nakline (%5-7) giderler (24).

2.2.3. Sirozlu olgularda Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

- Özefagus varis kanaması
- Asit
- Spontan bakteriyel peritonit
- Ciddi kaşıntı
- Malignite
- Ciddi kemik hastalığı
- Malnutrisyon
- Portosistemik ensefalopati (25).

Obeziteye bağlı kriptojenik sirozlu hastalardaki nakil sonrası survey HCV nedeni ile gelişmiş siroza göre daha kötüdür. Siroz hepatoselüler karsinom gelişimi için majör risk faktörüdür. HBV siroz yapmadan da direkt karsinojenik etkisi ile hepatoselüler karsinom (HCC)'ye neden olabilir. Kronik karaciğer hastalığına doğu

ülkelerinde HBV daha sık neden olurken, batıya gidildikçe alkol ve HCV dominant hale geçer (26).

Spesifik tedavi almayan HCC'li hastalarda prognoza bakılacak olursa, survey erken dönem hastalarda 6-9 ay, ileri dönem hastalarda ise 1-2 ay gibi çok sınırlıdır. Mazzaferro ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada hasta seçiminde uygulanan kriterler olan 5 cm den küçük tek lezyon ya da 3 cm den küçük en fazla 3 lezyon olması, vasküler invazyon olmaması, lenf nodu ve uzak metastaz olmaması nakil sonrası prognozun gösterilmesi açısından tüm dünyada kabul gören ve kullanılmaya başlanan Milan Kriterleri olarak anılan kriterleri oluşturmaktadır. Bu çalışma tüm dünyada yankı bulmuş, sonucunda ise HCC için en iyi tedavi yönteminin karaciğer nakli olduğunu göstermiştir (27).

Tablo 2.1: Karaciğer Nakil Endikasyonları

KARACİĞER NAKİL ENDİKASYONLARI				
KRONİK HEPATOSE-LÜLER HASTALIKLAR	KRONİK KOLESTATİK HASTALIKLAR	METABOLİK KC HASTALIKLARI	PRİMER HEPATİK KANSER	AKUT FULMİNAN KARACİĞER HASTALIK-LARI
-Hepatit A -Hepatit B -Hepatit C -Hepatit D -Alkolik kc hastalığı -Otoimmün hepatit	-Primer Biliyer Siroz -Primer Sklerozan Kolanjit	-Hemakromatozis -Wilson - α -1 antitripsin		

2.3. KARACİĞER NAKLİ KONTRENDİKASYONLARI

- Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif olması
- Malignite ve Kontrol edilemeyen enfeksiyon
- Kemik İliği Yetmezliği
- Kontrol edilemeyen Peritonit
- Pulmoner Hipertansiyon
- Kardiyopulmoner Hastalıklar
- Aktif Alkol Bağımlılığı
- Ekstrahepatik Kanser

- Psikiyatrik hastalıklar (25).

2.4 KARACİĞER TRANSPLANTASYONU KOMPLİKASYONLARI

Karaciğer nakli sonrası hastalarda operasyona bağlı olarak enfeksiyon, kanama, pulmoner tromboemboli gibi cerrahi sonrası görülen klasik komplikasyonlar oluşabileceği gibi greft kanlanması ve drenajındaki bozukluklar sonucu hepatik yetmezlik tablosu da ortaya çıkabilir. İlk 1 hafta içinde ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardan biri karaciğerin masif hemorojik nekrozu ya da farklı isimleri ile 7 gün sendromu veya akut hepatosit apopitozsidir (28). Bu sendromun etyopatogenezi açık değildir ve tekrardan nakil yapmaktan başka etkin bir tedavisi de yoktur (29).

Nakil yapılan hastalarda yoğun immunsupresif tedavi kullanılması sonucu bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar belirgindir. Nakil sonrası ilk bir yıl içinde alıcıda %65-70 oranında hipertansiyon ortaya çıkmakla birlikte bazı hastalarda sirkadiyen kan basıncı değişikliklerine bağlı olarak nokturnal hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir (30).

Komplikasyon birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir ancak en sık nedeni kalsinorin inhibitörlerinin ve steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Nakil sonrası hastalarda erken dönemde siklosporin ya da takrolimus kullanımı sonrasında renal vasokonstriksiyona bağlı olarak nefrotoksisite veya akut tübüler nekroz ortaya çıkabilir. Kronik böbrek yetmezliği konusunda çok fazla çalışma yoktur. 37.000 alıcının ortalama 36 ay incelendiği çalışmada ilk 3 yılda böbrek yetmezliği gelişmesi olasılığı %14, 5 yılda ise % 18 dolaylarındadır. Bu çalışmada ortaya konan risk faktörleri ise ileri yaş, nakil öncesi glomerüler filtrasyon hızının düşük olması, kadın cinsiyet ve ameliyat sonrası akut böbrek yetmezliği gelişmesidir (31).

Takrolimus ve siklosporin kullanımına bağlı olarak kronik dönemde böbrek yetmezliği gelişebileceğine dair bazı çalışmalar vardır (32). Renal transplant veya diyalize kadar giden son dönem böbrek yetmezliği gelişen transplant hastaları da rapor edilmiştir. Prednisolon, takrolimus ve siklosporin kullanımı sonrasında kilo alımı sonucu ortaya çıkabilen bir başka komplikasyon ise diyabettir. Sonuçları çok net olmasa da özellikle HCV nedeni ile organ ihtiyacı olan hastalarda diyabet gelişme riski yüksektir (33). Oral antidiyabetik kullanarak kan şekeri düzenli olan hastalarda nakil sonrası insülin ihtiyacı ortaya çıkarken %13-30 hastada yeni tanı diyabet ortaya

çıkabilmektedir (34). Takrolimus kullanımına bağılı olarak diyabet gelişme riskinin siklosporin kullanımından daha sık ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (35).

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan sık bir komplikasyon da hiperlipidemidir. Operasyon sonrası yaygın olarak Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri düşük olarak saptanan hastalarda ayrıca %16-43 oranında hiperkolesterolemi ortaya çıkarken, %40-47 sinde ise hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır (36). Hastalarda hiperlipidemi ilk bir ayda ortaya çıkıp bir yıl içinde normale dönerken kolesterol seviyesi ilk altı ayda yavaş yavaş yükselir ve sonrasında normale dönmeyip plato çizer. Transplantasyon öncesi hiperlipidemisi olan hastalarda sonrasında da hiperlipidemi gelişme riski anlamlı olarak yüksektir (37).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite riski artmış olan nakilli hastalarda kardiyovasküler risk artar. Daha yaşlı ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine ameliyat öncesi dönemde de sahip olan hastalarda özellikle operasyon sonrası dönemde uzun süre izlem yapıldığında kardiyovasküler risk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (38).

Kullanılan kortikosteroidlerin yan etkilerinden biri olan osteopeni nakil sonrasında sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Ayrıca yapılan hayvan deneyleri siklosporin ve takrolimusun da kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Diğer solid organ nakillerinde görüldüğü gibi karaciğer nakli sonrasında da malignite riski anlamlı olarak yükselmiştir (39).

Nakil sonrası hastalarda non-hodgkin lenfoma başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıkma olasılıkları normal popülasyona göre 30-50 kat yükselmiştir. Özellikle HCV ile enfekte hastalarda, 50 yaşın üzerinde ve alkolik sirozlu hastalarda risk anlamlı olarak yüksektir (40). Bunların dışında halsizlik, yorgunluk, seksüel disfonksiyon, hatta hiperürisemi ve gut ortaya çıkabilecek komplikasyonlar arasındadır (41).

Yapılan otopsi serilerindeki çalışmalarda ortaya konan sonuca göre, nakil sonrası hastalarda major mortalite nedeni enfeksiyonlardır (42). İmmünespresif ajanların çok yoğun olarak kullanıldığı özellikle ilk aylarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir.

2.4.1.Bakteriyel enfeksiyonlar

Karaciğer nakli sonrası en çok enfeksiyöz komplikasyon nedeni bakterilerdir. Risk faktörleri olarak biliyer sistem manüplasyonları, uzun süre hastanede kalış süresi veya cerrahi işlem yapılan alanların enfeksiyon komitelerince düzensiz takibi söylenebilir (43).

Karaciğer nakli sonrası bakteriyel enfeksiyonlar hemen hemen tüm etkenler ile olmakla birlikte en çoğunu enterekoklar, *Streptokokus viridans*, *Stafilococcus aureus* ve Enterekok ailesi oluşturmaktadır (2). İntraabdominal enfeksiyonlardan Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Candida* ve Gram negatif basil olan *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *Acinetobacter sp.*, ve *Enterobacter sp.* Sorumlu tutulmaktadır (44). Karaciğer nakli bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında gram negatif bakteriler ve gram pozitif bakteriler geniş yer tutmaktadır. (45).

2.5 SEPSİS

Sepsis terminolojisinin basitleştirilmesi ve standardizasyonu için son zamanlarda bir takım çalışmalar yapılmaktadır. İlk Sepsis Uzlaşma Toplantısı 1991’de, ikinci sepsis toplantısı 2001’de ve en son sepsis Uzlaşma Toplantısı ise 2015’de yapılmış ve bazı kararlar alınmıştır. Hem klinisyenler hem de sepsis araştırmacıları arasında kavram karmaşasının önüne geçmek için terminolojinin standardize edilmesi önemlidir. Sepsis tanımının standardize edilmesi tanı ve tedavi protokollerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için önemlidir. Bu toplantıda belirlenen tanımlamalar sepsisin tanı ve tedavisinde gelecekteki araştırmalar için kılavuz olacağı düşünülmektedir 2015’de yapılan uzlaşma toplantısında belirlenen tanımlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (46).

Tablo 2.2: 2016 Uzlaşma Toplantısı Tanımlamaları

2015 Uzlaşma Toplantısı Tanımlamaları
İnfeksiyon: Mikroorganizma varlığında ve/veya steril olan dokuların mikroorganizmalar tarafından invaze edildiğinde ortaya çıkan inflamatuvar cevaptır.
Sepsis: Konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu Şüpheli/tanılı enfeksiyon + 2 veya 3 SOFA kriteri: Hipotansiyon ≤ 100 mmHg Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13 Takipne ≥ 22 /dk
Septik Şok: Sepsis + MAP > 65 mmHg için Vazopressör ihtiyacı + Laktat > 2 mmol/L

GKS: Glaskow Koma Skoru

MAP: Ortalama Arteriyel Basıncı

Sepsis, konağın daha önce steril olan dokularda bulunan mikroorganizmaya karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonudur. Sepsis ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir ve enfeksiyonun primer kaynağından uzakta son organ işlev bozukluğu ile karakterizedir. Sepsis tanısının konulabilmesi için hastada şüpheli veya tanılı bir enfeksiyonun yanı sıra en az iki SOFA kriterinin karşılanmış olması gerekmektedir (46).

2.5.1. Sepsis de epidemiyoloji

Bugünkü bilgiler Amerika'da yılda 750.000 sepsis vakasının görüldüğünü ve yaklaşık mortalite oranının %29 olduğunu bildirmektedir (47). Avrupa'da yapılan Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) çalışmasında yoğun bakım hastalarında sepsis görülme sıklığının %35'in üzerinde olduğu ve mortalitenin de %27 olduğu bildirilmiştir (48).

Sepsisin görülme sıklığı dünyada giderek artmaktadır. Birleşik Devletlerde sepsis sıklığı 1979'da 100.000 de 83 kişi iken, 2000 yılında 100.000 de 240'a çıkmıştır (49). Sepsise neden olan enfeksiyon odağı da zamanla değişmiştir. 1990 yılından önce batın içi hadiseler primer kaynakken son yıllarda akciğerler en sık enfeksiyon kaynağı olarak kabul edilmektedir (50). Son çalışmalar pnömoninin sepsis ile en fazla ilişkili enfeksiyon olduğunu göstermiştir. Pnömoniye batın içi enfeksiyonlar, kateter enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonu takip etmektedir (51).

Sepsisin mikrobiyolojik etkenleri de zamanla değişmiştir. Geçmişte gram negatif organizmalar sıklıkla etken iken günümüzde gram pozitif ve gram negatif organizmaların oranı birbirine yakındır (50). Ayrıca fungal ve parazitik enfeksiyonlar da sepsise neden olabilirler. Hastaların üçte birinde ise hiçbir enfeksiyon ajanı tespit edilemez (52).

2.5.2. Patofizyoloji

Sepsis mikroorganizma ile konağın immün, koagülasyon ve enflamatuar yanıtının etkileşimi ile meydana gelir. Sepsis gelişimini ve sonucunu konağın yanıtları ve enfekte eden organizmanın özellikleri (örneğin süperantijenlerin ve diğer virülans faktörlerinin varlığı, opzonizasyonu, fagositoza direnç ve antibiyotik direnci) etkiler. Primer olarak enfeksiyona konağın yanıtı uygun olmadığı zaman organ disfonksiyonu gelişir (53).

Sepsisin, patojene karşı konağın enflamatuar yanıtının aşırı olması veya kompensatuar antienflamatuar yanıtın yetersiz olması sonucu geliştiği de öne

sürülmektedir. Konağın yanıtları doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtı olarak sınıflandırılabilir. Doğal immünite, antijene özgü T ve B hücre yanıtlarını içeren adaptif immün cevap başlamadan önce patojen ile karşılaşıldığında aktive olarak mikroorganizmaların çoğalma ve yayılmasını önlemeye çalışır (54). Doğal bağışıklık sistemi elemanları monositler, makrofajlar, nötrofiller, dentritik hücreler, natürel killer hücreler, kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinlerdir (55).

İmmün sistem virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi organizmaların birçoğunun moleküler özelliklerini tanıyabilirler. Bu moleküler özelliklerden bazıları gram negatif bakteri duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS, endotoksin), gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit ve peptidoglikan, metilsiz bakteriyel Deoksiribonükleik asit (DNA) veya çift sarmallı viral Ribonükleik asit (RNA)'dir. Memeli olmayan canlıların bu molekülleri üç tane özel reseptör tarafından tanınır. Bu reseptörler Toll-like reseptörleri (TLR), Intracellular Nucleotid Oligomerization Domain (NOD) proteinleri ve peptidoglikan tanıyıcı proteinlerdir (56).

İnsanlarda on farklı tür TLR tanımlanmış olup bunların çoğu CD14 gibi moleküllerle veya hücre yüzeyinden salgılanan diğer TLR ile bağlantı kurarlar. Mikrobiyal molekülün kendine özel TLR ile bağlanması sinyal iletimi ile sonuçlanır, bu da intraselüler enzim kaskadını başlatır (57). Bu enzimler kinazlardan oluşur. Kinazlar proteinleri fosforilleyerek aktive eder. Gram negatif bakterinin duvarından salgılanan LPS; TLR4 ve CD14' e bağlanır ve TLR kökenli myeloiddifferentiation protein (MyD)-88'i aktive eder. Bu aktivasyon ile İnterlökin1 Reseptör ilişkili Kinaz (IRAK) deaktive olur, bu da Tümör Necrosis Factor Receptor ilişkili Faktör (TRAF)'ü ve TRAF-ilişkili Kinaz (TAK)'ı uyarır (56). Bunun sonucunda bir nükleer transkripsiyon faktörü nücleer faktör kappa B (NFkB) inhibitöründen ayrılır ve hücre çekirdeğine girer. NFkB'nin DNA'ya bağlanmasıyla inflamatuvar süreçte sayıları artan proteinleri kodlayan yüzlerce özel gen aktive olur. NFkB aracılığıyla aktive edilen genlerden biri TNF'yi kodlar, TNF diğer organlara inflamasyonu taşır ve IL-6 ile karaciğerde, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini başlatır(58). Diğer bir aktive olan enzim Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)'dir. iNOS konsantrasyonu gen aktivasyonundan sonra yükselir. Nitrik oksit (NO) proinflamatuvar bir moleküldür (59). NO, guanyil siklaz gibi diğer enzimleri de aktive eder. Guanyil siklaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. Bütün bu sürecin klinik etkisi lokal ve sistemik

vazodilatasyondur ki bu da hipotansiyon ve şoka neden olur. İlginç olarak bu ikisinin farmakolojik olarak inhibisyonu septik şoktaki hastaların kan basıncında yükselmeye neden olur ama sağ kalıma olumsuz yönde etkisi vardır (60).

Sepsis sırasında proinflamatuvar mekanizmalar kuvvetle aktive olur, bununla beraber aynı anda antienflamatuvar mekanizmalar da aktive olur (61). Bu mekanizmalar; İnterlökin-10 ve çözünebilir TNF reseptörü gibi özel sitokinlerin artışı ve lenfosit hücre sayısında azalmayı içerir (62). Denge, erken dönemde proenflamatuvar süreç, geç dönemde antienflamatuvar süreç lehinedir (63). Bu sistemik antienflamatuvar cevabın, sistemik proinflamatuvar etkilerin zararlarını ve enfeksiyon sahasındaki enflamasyonun konsantrasyonunu azaltıcı etkisi olabilir (56). Fakat antienflamatuvar mekanizmalar baskın hale gelirse immün sistem deprese olabilir, bu da vücudun nazokomiyal enfeksiyonlara yatkınlığını artırır ve sitomegalovirüs gibi fırsatçı patojenlerin reaktive olmasına neden olabilir (64).

Septik hastalarda mikrosirkülasyondaki değişiklikler de iyi bilinmektedir ve bu değişiklikler dokuya oksijen dağıtımını azaltabilir. Hücrede mitokondri adenosin trifosfat (ATP) üretmek için oksijene ihtiyaç duyar ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretir. Vücudun oksijeninin %90'ından fazlası bu yolla üretilir. İntraselüler enerji ihtiyacının çoğu ATP tarafından karşılanır, ayrıca hücrel fonksiyonlar için de ATP gereklidir. İnfeksiyonu takiben mitokondri yapısal ve fonksiyonel olarak hasar görür (65).

İnfeksiyon sistemik enflamatuvar bir sürece ilerlerse sepsis başlar. Vücut enfeksiyonun uyarısına, selüler ve humoral komponentleri kullanarak immün sistem aracılığıyla cevap verir. Patojenin tanınmasıyla pro ve antienflamatuvar mediyatörler salgılanır ve vücudun daha fazla zarar görmesini engellemeye çalışılır. Patojenler inhibisyon yoluyla veya direk genomunu deprese ederek mitokondriyal disfonksiyona neden olurlar. Organ disfonksiyonu hasta için koruyucu bir etkiye de sahiptir (66).

2.5.3 Klinik

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateş ile beraber titreme de gözlenir. Bazı hastalarda vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermi sepsiste kötü prognozun bir işareti olarak kabul edilmektedir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (67).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilirken ateş, titreme ve diğer belirtiler daha geç başlayabilir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir. Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Sepsis'te %9-71 oranında ensefalopati tablosu gelişebilmektedir (68).

Sepsiste değişik özellikte deri lezyonları görülür. Bu lezyonlar üç kategoride değerlendirilebilir:

1- Deri ve deri altı dokusunun bakteriyel enfeksiyonu

2- Sepsise bağlı Şok ve/veya Disseminated Intravascular Koagülasyon (DİK) tablosu sonucu bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları

3- Mikroemboli ve immünkompleks vaskülitinin sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (enfektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir) (68).

Gram(-) bakteriyel sepsislerde ektima, hemorajik veziküller veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (68).

Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli bir yer tutar. Bunlar Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) ve solunum kaslarında yetersizliktir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya Şok akciğeri, Gram(-) bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel CO₂ basıncı <30 mmHg) gelişir. Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir. Bunların yanında metabolik bozukluklar, koagülasyon sistemi bozuklukları da görülebilir. Primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık görülebilir. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde de artış görülür (69).

Sepsiste görülen primer belirti ve bulgular;

- Ateş veya hipotermi
- Titreme
- Açıklanamayan taşikardi

- Açıklanamayan takipne
- Açıklanamayan Şok
- Periferik vazodilatasyon bulguları
- Mental durum değişiklikleri

Sepsiste görülen sekonder belirti ve bulgular;

- Hipotansiyon
- Kanama ve DİK bulguları
- Lökopeni veya lökositoz
- Trombositopeni
- Organ yetmezliği
 - ❖ Akciğer: Siyanoz, asidoz, ARDS
 - ❖ Böbrek: Oligüri, anüri, asidoz
 - ❖ Karaciğer: Sarılık
 - ❖ Kalp: Konjestif yetmezlik

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri görülür. Oligüri saatlik idrar çıkışınının 20 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka girmesiyle anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir (70).

Sepsiste bakteriyemik ürünler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık DİK'e neden olur. Trombositopeni ve intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazı gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinden kanama, enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinden sızıntı, büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık gözlenir. Uzayan şok, DİK tablosunu ağırlaştırır. DİK hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram negatif sepsislerde daha yaygın

bir klinik tablodur. Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir (71) Sepsiste ayırıcı tanı Tablo 2.3’de özetlenmiştir (72).

Tablo 2.3: Sepsise benzer klinik tablo oluşturan nonenfeksiyöz durumlar

Sepsise benzer klinik tablo oluşturan nonenfeksiyöz durumlar	
<i>Klinik görünümleri sepsise benzeyen durumlar</i>	<i>Hemodinamik parametreleri sepsise benzeyen durumlar</i>
Hemoraji	Akut pankreatit
Pulmoner emboli	Anafilaksi
Miyokard enfarktüsü	Spinal kord hasarı
Pankreatit	Adrenal yetmezlik
Diyabetik ketoasidoz (abdominal kriz)	
Ventrikuler psödoanevrizma	
Masif aspirasyon/atelektazi	
Sistemik vaskulit	
Diüretiğe bağlı hipovolemi	

2.5.4. Tanı

Son on yıldaki çalışmalara rağmen sepsis tanısı hala klinik işaretlerin nonspesifik kombinasyonları ve biyokimyasal anormalliklerle konulabiliyor. Sepsis tanısı ve tanımlamasındaki en önemli problem hastalığın heterojenitesidir. Sepsis, özellikle yoğun bakımda tanı konulması zor bir durumdur. 2015 sepsis kılavuzunda şüpheli enfeksiyon bulgusu veya tanıli enfeksiyon varlığı ile birlikte hipotansiyon<100 mmHg, bilinç bozukluğu GKS<13 ve takipne >22/ dk gibi Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirilmesi (SOFA) kriterlerinden en az 2 sinin birlikteliği ile konur (46).

Muhtemel semptom ve bulgular çok çeşitlidir. Sepsis tanısında kullanılan semptom ve bulgulardan yukarıda bahsedilmişti. Ne yazık ki bu kriterlerin hiçbiri spesifik değildir. Daha önce sağlıklı olan kişide purpura fulminans, selülit, toksik şok sendromu, toplumdan kazanılmış pnömoni gibi klinik olarak aşikar bir enfeksiyon veya, yaradan pürülan bir akıntı gelmesi, mesane, peritoneal/plevral boşluk veya Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)’ da enfeksiyon varlığı tanı koymamıza yardımcı olabilir (73).

İnfeksiyon tanısı patojenlerin, kan veya doku kültürlerinde üremesi ile kesin olarak anlaşılır. Ancak kültürler 6-48 saatte sonuç verirler ve %30 vakada negatiftirler;

ayrıca sepsis sadece patojenlere bağlı değil, patojenlerin ürettiği toksinlere bağlı da oluşabilir. Bu nedenlerle Polymerase Chain Reaction (PCR) veya bazı bakteri türlerinin hızlı (<4 sa) tanısını sağlayan moleküler yöntemler geleneksel kültür yönteminin yerini alabilir (74).

Antibiyotik tedavisinde bariz bir gecikmeye neden olmayacaksa antibiyotik tedavisinden önce kültürlerin alınmasını önerilir. Etken mikroorganizmanın tanınması için antibiyotikten önce en az iki kan kültürü alınmalıdır. Bunlardan biri perkütan olarak diğeri, vasküler girişi 48 saatten önce olan bir yerden alınmalıdır. Diğer yandan eğer antibiyotik tedavisinde gecikme olmayacaksa kültür idrar, BOS, yara, respiratuar sekresyon ya da diğer vücut sıvılarından da alınabilir (72).

İnfeksiyonun potansiyel kaynağını saptamak için girişimlerin acil bir şekilde yapılması tavsiye edilmektedir. İnfeksiyonun potansiyel kaynağının belirlenmesi bazen invaziv prosedürlerden sonra acil serviste, bazen de yoğun bakım ünitesinde yapılabilir. Ultrasonografi (USG) gibi yatakbaşı çalışmalar invaziv prosedürlerden birisidir. Tanısal çalışmalar enfeksiyon kaynağının bir yabancı cisim olduğunu gösterebilir ve alınması ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilir. Bununla beraber bazı durumlarda hastanın taşınması bile tehlikeli olabilir. Bu durumlarda risk ve fayda analizi faydalıdır (72).

2.5.5. Tedavi

1. Sepsisin indüklediği doku perfüzyon bozukluğu (başlangıç sıvı tedavisinden sonra ısrar eden hipotansiyon ya da kan laktat konsantrasyonu ≥ 2 mmol/L) mevcut olan şoklu hastalarda uygulanması önerilen tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Hipoperfüzyon tanımlandığından itibaren sıvı resüsitasyonuna başlanmalıdır ve hastanın Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne alınması gecikmemelidir. Resüsitasyonun ilk 6 saatinde sepsisin indüklediği hipoperfüzyonun başlangıç resüsitasyonun hedefleri aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

Santral Venöz Basınç (CVP): 8-12 mm Hg

Ortalama Arter Basıncı (MAP) ≥ 65 mm Hg

İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat

Santral venöz (süperior vena kava) oksijen saturasyonu (ScvO₂) $\geq 70\%$ ya da mixed venöz oksijen saturasyonu (SVO₂) $\geq 65\%$ olmalıdır. Resüsitasyona ilk 6 saatte başlanması 28 günlük mortalite oranını azaltmıştır. ScvO₂ ve SVO₂ kullanımı birbirine

eşdeğer kabul edilmiştir. Kan laktat konsantrasyonu doku metabolik durumunu gösterebilir ve sepsiste yükselmiş laktat seviyeleri agresif resüsitasyonu destekler (72).

Mekanik olarak ventile edilen hastalar ya da bilinen azalmış ventriküler kompliansı olan hastalarda daha yüksek bir CVP (12-15 mmHg) önerilir (75). Artmış abdominal basınç ve diyastolik disfonksiyon durumunda aynı düşünceler geçerlidir (76). Yeni yapılan birçok çalışma ciddi sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonunda erken protokolize edilmiş resüsitasyonun değerini desteklemektedir (77). Şoklu hastalardaki çalışmalar SVO2' nun ScvO2'den %5-7 daha düşük olduğunu göstermiştir (78). Bugün halen sıvı resüsitasyonu için itirazsız kabul edilen CVP ölçümüdür (72).

2. Sepsisin resüsitasyonunun ilk 6 saatinde hedef Scvo2 % 70ve SVO2 % 65hedefine sıvı resüsitasyonu ile ulaşılamamışsa, hedefe ulaşmak için hematokriti \geq 30% yapmak için eritrosit transfüzyonu ve/veya dobutamin infüzyonu (max. 20 μ g/kg/dak) uygulanması önerilmektedir. Bunu yapmak için başlangıç sıvı tedavisi, eritrosit süspansiyonu ve sonra dobutamin uygulanır. Bu protokol hayatta bir iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Yatak başı klinik değerlendirme ve kişisel tercihine bağlı olarak bir klinisyen için oksijen dağıtımını artırmak için ya kan transfüzyonu (hematokrit % <30 ise) ya da dobutamin en iyi ilk seçimdir ve uygun sıvı tedavisine yanıt olarak ScvO2 yükselir (72).

2.5.5.1. Antibiyotik Tedavisi

Sepsis hastalarında tanı konulduktan sonraki ilk saatlerde mümkün olan en kısa zamanda intravenöz antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Uygun kültürlerin alınması antibiyotik tedavisinden önce yapılmalıdır, ancak bu antibiyotik başlamasını geciktirmemelidir. Sepsisli hastaların yönetiminde damar yolu açılması ve agresif sıvı tedavisi ilk önceliktir. Bununla beraber antimikrobiyal ajanların acil infüzyonu da önceliklidir ve ilave vasküler girişim yollarına ihtiyaç olabilir. Septik şok varlığında efektif antibiyotik uygulamasında gecikme mortalitede ölçülebilir artışla ilişkilidir (79).

Muhtemel bütün patojenlere (bakteriyel/fungal) karşı aktivitesi olan ve enfeksiyon kaynağı tahmininde yeterli konsantrasyonda penetre olan bir ya da daha fazla ilacın başlangıçta ampirik olarak kullanılması önerilmektedir. Seçilen antimikrobiyal ajanın spektrumu muhtemel bütün patojenleri kapsayacak şekilde yeterli genişlikte olmalıdır (72).

Direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi azaltmak ve maliyetleri azaltmak için antimikrobiyal ilaç yönetiminin günlük olarak tekrar değerlendirilmesi önerilir. Tedavi süresinin genellikle 7-10 gün olması tavsiye edilir. Klinik cevabı iyi olmayan hastalarda, giderilemeyen enfeksiyon odağı olanlarda ya da nütropeniye içeren immünolojik yetersizlik bulunan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Eğer hastada nonenfeksiyöz bir sebepten kaynaklanan klinik sendrom var ise antibiyotiğe dirençli patojen ile enfekte olma ihtimalini en aza indirmek veya ilaca bağlı yan etki gelişmesini önlemek için antimikrobiyal tedavinin derhal durdurması tavsiye edilir (72).

2.5.5.2 Kaynak Kontrolü

Belirli bir anatomik enfeksiyon tanısında acil kaynak kontrolü için dikkatli olunması önerilir (nekrotizan fasiit, diffüz peritonit, intestinal enfarktüs gibi). Teşhis mümkün olduğunca çabuk konmalı ya da dışlanmalıdır. İlk 6 saat içinde enfeksiyon kaynağının tanımı yapılmalıdır (72).

Sepsisle seyreden tüm hastaların; enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi, olası kaynak kontrol tedbirini özellikle abse veya lokal enfeksiyonun drenajı, enfekte nekrotik dokunun debrütmanı, potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynağın ortadan kaldırılması ve kontrol altına alınması önerilmektedir (72).

Kaynak kontrolü gerektiğinde en az fizyolojik hasarla sonuçlanan etkin müdahale önerilir. İntravenöz giriş yerlerindeki aletlerden kaynaklanan; ciddi sepsis veya septik şoka muhtemel kaynak teşkil eden eski giriş yerlerinin yerine yeni giriş yerleri açılınca eski giriş yerlerinin hemen çıkarılması önerilmektedir (72).

2.5.5.3 Sıvı Tedavisi

Sıvı resüsitasyonu olarak doğal kolloid ya da kristalloidlerden biri ile önerilmektedir. Bir sıvının diğerine üstünlüğünü destekleyecek bulgu yoktur. Septik hastaların alt analizlerinde kolloid kullanımı ile birlikte mortalite oranlarında önemsiz bir azalma vardır. Bazı meta analizlerde kolloid kullanımı ile kristalloid kullanımı arasında sıvı resüsitasyonu için fark olmadığı gösterilmiştir (80).

Kristalloidlerin dağılım hacmi kolloidlerden daha fazla olmasına rağmen kristalloid ile sıvı resüsitasyonu daha fazla sıvı ve daha fazla ödem ile sonuçlanabilir. Kristalloidler daha ucuzdur. Hipovolemiden şüphelenilen hastalara 30 dakikanın

üzerinde 1000 ml üstü kristalloid veya 300-500 ml kolloid başlanması önerilmektedir. Sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonlu hastalarda daha fazla sıvı uygulanması gerekebilir. Sıvı tedavisinin başlangıç hedefinde CVP ≥ 8 mm Hg (mekanik ventilatör desteği alan hastalarda 12 mm Hg) olması önerilmektedir. Hemodinamik parametreler izlenerek (arteryel basınç, kalp hızı, idrar çıkışı) sıvı tedavisine devam edilmelidir (72).

2.5.5.4 Vazopressörler

Hipovolemi düzeltilemediğinde, yaşamı tehdit edici hipotansiyon ve yaşamı desteklemek için vazopressör tedavi kullanılır. Belli ortalama basınç altında değişik vasküler yataklardaki otoregülasyon kaybedilebilir ve perfüzyon bozulabilir. Böylece bazı hastalara minimal perfüzyon basıncı meydana getirmek ve ortalama düzeyde yeterli sıvı akıcılığını elde etmek adına vazopressör tedavi başlanır. MAP'ı ≥ 65 mm Hg olmalıdır. Hem norepinefrinin hem de dopaminin septik şoktaki hipotansiyonu düzeltmek için seçilecek ilk vazopressör ajan olduğu belirtilmektedir (72).

Septik şoklu hastalarda dopamin kullanımı noradrenalin kullanıma göre daha fazla mortaliteye ve daha fazla kardiyak aritmiye neden olmaktadır (81).

2.5.5.5. Kortikosteroidler

İntravenöz hidrokortizonun sadece kan basınçları sıvı tedavisi ve vasopressör tedaviye zayıf cevap veren septik şoktaki hastalara verilmesi önerilir. Vazopressör cevapsız septik şoklu (sıvı resüstasyonu ve vazopressöre rağmen hipotansiyon) hastaları içeren Fransa'da yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışma, kortikosteroid tedavisi ile relatif adrenal yetmezlikli hastalarda mortalite oranlarının azaltılabildiğini ve şokun bariz bir şekilde tersine çevrilebildiğini göstermiştir (82).

2.5.5.6. Kan Ürünleri Transfüzyonu

Kan transfüzyonu doku hipoperfüzyonu olduğunda; myokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama, siyanotik kalp hastalığı ya da laktik asidoz gibi sebepler yokken, erişkinlerde Hemoglobin < 7.0 gr/dL olduğunda; hedef Hemoglobin 7.0-9.0 arası olacak şekilde eritrosit transfüzyonu önerilmektedir (72).

2.5.5.7 Glukoz Kontrolü

Yoğun bakım ünitesine alınan ciddi sepsis ve hiperglisemili hastalara kan glikoz seviyelerini azaltmak için intravenöz insülin tedavisinin başlangıç resüstasyonundan sonra verilmesi önerilmektedir. İnsülin doz uygulamaları için geçerli protokollerin kullanımında hedef glikoz seviyesi < 150 mg/dL olmalıdır. İntravenöz insülin alan tüm

hastaların insülin infüzyon oranları not edilmeli, hastaların kan şekerleri glikoz değerleri stabilleşinceye kadar her 1-2 saatte bir, sonrasında 4 saatte bir ölçülmelidir (72).

2.5.5.8. Bikarbonat Tedavisi

Hipoperfüzyonun indüklediği laktik asidemili ($\text{pH} \geq 7.15$) hastalarda; vazopressör gereksinimini azaltmak ya da hemodinaminin iyileştirilmesi amacıyla sodyum bikarbonat tedavisinin kullanımı önerilmemektedir (72).

2.5.5.9. Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Derin Ven Trombozu profilaksisi alan ciddi sepsisli hastaların kontrendikasyonu yoksa (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral hemoraji gibi) günlük düşük molekül ağırlıklı heparin ya da günlük 2 yada 3 kez uygulanan düşük doz anfraksiyone heparin alması önerilmektedir (72).

2.6 BİYOBELİRTEÇLER

2.6.1 CRP

CRP *S. pneumoniae*'nin hücre duvarındaki c polisakkaridine bağlanma yeteneğine sahip olan karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve C-reaktif protein adını vermişler. CRP ilk bulunan akut faz reaktanıdır (83).

Her biri 187 aminoasit içeren, beş alt üniteden oluşan ve molekül ağırlığı 106 kilo dalton olan bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumlarında çok az miktarda bulunmakta ve değeri gün içinde değişiklik göstermemektedir. Ancak travma veya enfeksiyon durumlarında düzeyi artmakta bu artış inflamasyonun bir göstergesi olup aynı şekilde düzeyindeki azalma da doku yaralanmasının veya enfeksiyonun rezolüsyonu olarak kabul edilmektedir. CRP'nin enflamatuvar süreçlerindeki patofizyolojik rolleri karmaşıktır. Sadece çeşitli bakteri, mantar, protozool parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfotidilkolinlere ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir (83).

Bağlanma gerçekleşikten sonra kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederek kendisi bir opsonin gibi davranır. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir. Yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde CRP'nin polivalan bir ligand ile kompleks

yapması sonucu klasik kompleman yolunu yine kompleman sisteminde yer alan faktor H'nin CRP'ye bağlanması da alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. Yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlanması ile CRP bağımlı fagositozda rol aldığı düşünülmektedir (84).

Enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta ve 36-50 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Normal değerinin 100 ila 1000 katı arası yükselebilir. CRP sepsisin şiddetinin tayininde, bakteri ve virüs enfeksiyonlarının ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda CRP düzeyindeki değişikliklerin sepsisin erken tanısında ve rezolüsyonunda yararlı olduğu gösterilmiştir. Fakat enfeksiyonun eliminasyonuna rağmen plazma düzeylerinin birkaç gün yüksek seyretmesi ve nonenfeksiyöz etiyojisi olan enflamasyon durumlarında yükselmesi gibi nedenlerden dolayı travma sonrası enflamasyonda, sepsisin tanı ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına zayıf kalmaktadır (83).

2.6.2 SERUM AMİLOİD A

Günümüze dek tanımlanmış olan en duyarlı AFP'dir. HDL apoprotein olarak bağlanan bir AFP'dir. Molekül ağırlığı 11.4-12.5 kDa'dur(85). SAA ailesi, akut faz SAA'ları (A-SAA) ve yapısal SAA'lar (C-SAA) olmak üzere 2 farklı grup apolipoproteinlerden oluşur. A-SAA'lar inflamasyon sırasında in vivo konsantrasyonları ~1000 kat artan major AFR'dır. Akut faz yanıtı (AFY) sırasında C-SAA'lar minimum etkilenir. Karaciğer A-SAA ve C-SAA'ların primer sentez bölgesi olmasına karşın, ekstrahepatik üretim de bildirilmiştir. Çeşitli sitokinler, öncelikle IL-1 ve IL-6 ile TNF, SAA sentezinin başlatılmasında rol oynar (9).

A-SAA'nın inflamasyon sırasında konak savunmasındaki asıl rolü tanımlanamamış olmasına karşın, klinik önemi olan birçok fonksiyonu belirlenmiştir. Bunlar yağ metabolizması ve transportu, ekstraselüler matriksi parçalayan enzimlerin uyarılması, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine kemotaksisinin sağlanmasıdır. SAA birçok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde de rol oynamaktadır. Amiloidozda depolanan amiloid A proteinin prekürsürüdür. Ayrıca ateroskleroz ve romatoid artrit patogenezinde de yer alır. Yaşları 20 ile 70 arasında değişen kişilerdeki ortalama konsantrasyonu 2.5 mg/lt'nin altındadır ve %95 üst güvenlik sınırı 15 mg/lt'dir. Artan yaşla birlikte değişiklik saptanmamıştır. Başka bir çalışmada 50 sağlıklı insandan ard arda 3 kez alınan örneklerde ortalama bazal SAA 0.7 mg/lt, %95 üst sınır ise 2.6

mg/lt bulunmuştur. SAA düzeyleri, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında ve izleminde kullanılmaktadır. Duyarlılığı nedeniyle bu amaçla kullanımı yaygınlaşmalıdır. Potansiyel olarak hayatı tehdit edici fizyolojik olaylarda SAA'nın indüksiyonu, AFY'nda koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir (85).

SAA'nın bildirilen 2 immunolojik fonksiyonu mevcuttur. Birincisi SAA, doku hasarı sonrasındaki onarımda önemli olan kollagenaz, stromelisin, matriks metalloproteinazları 2 ve 3 gibi enzimleri indükler(9). Uzun süreli SAA ve bir sonuç olarak bu enzimlerin üretimi romatid artrit gibi dejeneratif hastalıklarda rol oynayabilir. İkincisi, in vitro çalışmalar SAA'nın, monositler, nötrofiller, mast hücreleri ve T lenfositler gibi immun hücreler için kemoatraktan olarak rol oynadığını kanıtlamıştır. İki çalışmada SAA'nın proinflamatuvar sitokinleri indüklediği bildirilmiştir (86). Bu da SAA'nın sitokin-benzeri özellikleri olduğunu desteklemektedir. SAA'nın T hücre-makrofaj etkileşimini ve yardımcı T hücresi fonksiyonunu etkileyerek antijenlere karşı in vitro immun yanıtı baskıladığı bildirilmiştir. SAA, lenfositlerin güçlü bir inhibitörüdür. SAA'nın farelerdeki IL-1 ve TNF'ye bağlı ateşi inhibe etmesi gözlemine dayanarak SAA ve immunoregulator sitokinler arasında geri besleme ilişkisi olduğu iddia edilmiştir (87).

SAA, trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Böylece SAA, AFY sırasındaki pro-inflamatuvar olayları "downregüle" eder. SAA nötrofillere bağlanarak, oksidatif yanma yanıtını inhibe eder ve böylece inflamasyon sırasındaki oksidatif doku hasarını önlemeye yardımcı olur. Fakat bu etki konsantrasyon bağımlıdır (88). SAA, lokal konsantrasyonlara göre farklı etkilere neden olur. Bu AFP'ye özgü anti-inflamatuvar etkiler sistemik değil, selektif ve özgül olabilir. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamasyona yanıt olarak SAA konsantrasyonları 6-8 saat içinde normal değerlerinin 1000 katına çıkabilmektedir. Yarı ömrü kısa ve bazal değerleri çok düşük olduğundan minör hastalık değişikliklerine duyarlıdır (9). SAA düzeyinin yüksekliği altta yatan inflamatuvar reaksiyonun yaygınlığına bağlıdır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar SAA sentezinde dramatik artışla neden olurlar. İnfeksiyon gerilediğinde SAA konsantrasyonunda hızlı bir düşüş gözlenir (89).

2.6.3 LAKTAT

Laktat, anaerobik hücresel metabolizmanın bir yan ürünüdür. Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit piruvattır. Aerobik koşullarda piruvat asetil

koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülür ve Krebs siklusuna girmektedir. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevrilmektedir. Laktat plazmada sodyum bikarbonat (NaHCO₃) tarafından tamponlanmakta, eritrositler, perivenoz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilt tarafından üretilmektedir. Bazal üretilen miktar 0,8 mmol/kg/saat'dir. Posttravmatik dönemde salınan farklı sitokinler (TNF α), hücre zarında bulunan glukoz transport sistemlerinin yapımını arttırmaktadır. Böylece hücre içine yüksek oranda glikoz girmekte ve bu glikoz piruvat ve laktata yıkılmaktadır. Sonuç metabolik asidozdur (90).

Asidoz, doku hipoksisinin bir göstergesidir. Travmalı hastalarda hem direkt doku hasarlanması sonucu oluşan iskemi ve nekroza, hem de kanama, hipotansiyon, hipoperfüzyon veya sistemik enflamatuvar yanıt sendromuna sekonder olarak gelişmektedir. Doku hipoksisi anaerobik metabolizmaya ve laktik asit sentezinde artışa neden olmaktadır. Yeterli sıvı resusitasyonu ve kan basıncının düzeltilmesinden sonra devam eden asidoz kötü prognoz işaretidir. Arteryel baz açığının travma hastalarında travma ağırlığı, transfüzyon ihtiyacı, komplikasyon gelişimi, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (91).

Travma sonrası gelişen SIRS veya erken sepsiste hiperlaktatemi doku hipoksisini yansıtabilmekte, oksijen sunumunun erken dönemde artırılabilmesi ise sonucu iyileştirebilir (90).

Global hipoperfüzyon durumlarında veya şokta anaerobik metabolizma baskın olduğundan karaciğer ve böbreklerde laktat metabolizması artmakta ve bunun sonucunda kanda laktat düzeyi yükselmektedir. Hemorajik sok, septik şok durumlarında ve resusitasyonda baz açığının laktat seviyesiyle korele olduğu gösterilmiştir (92).

2.6.4 PROKALSİTONİN

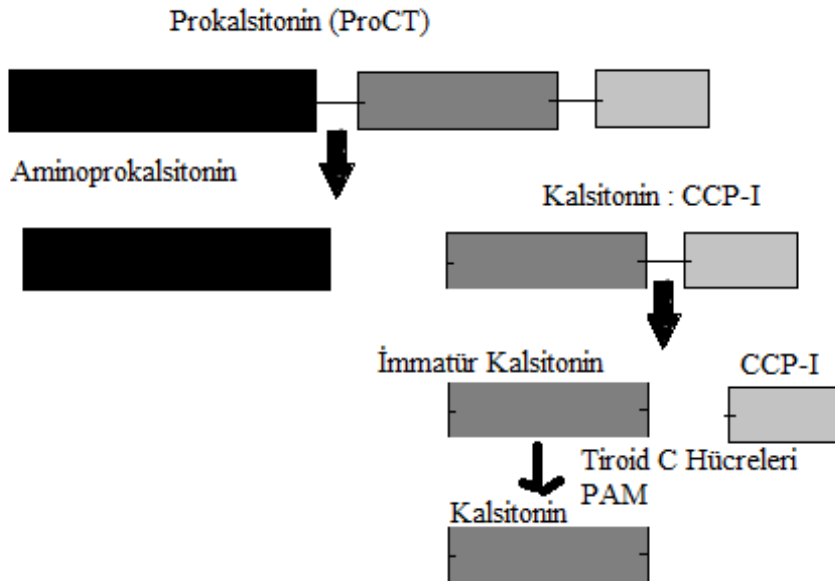
Enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve gelişen bağışıklık yanıtını belirleyen birçok laboratuvar parametresi bulunmaktadır. Ancak kullanılan lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte olup özgül değildirler. 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanan (9) ve ilk kez 1993 yılında enfeksiyöz bir belirteç olduğu öne sürülen(93) PCT farklı özellikleri olan yeni tanısal bir parametredir (94).

Viral enfeksiyon, kronik bakteriyel olmayan enflamasyon, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi travmalardan ya çok az, ya da hiç

etkilenmemektedir. Bu nedenle PCT'nin bakteriyel ve nonbakteriyel enflamasyonun ayırıcı tanısında, MODS ve sepsis hastalarının izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir. PCT, moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilo dalton olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (95).

Normal ve sağlıklı bireylerde hormonal olarak aktif kalsitonin, prohormon olan prokalsitoninden tiroid bezinin C hücrelerinde üretilmekte ve salgılanmaktadır (96). PCT sentezi, CALC-I geninin transkripsiyonu ve 141 aminoasitlik öncül proteinin (preprokalsitonin) translasyonu ile başlamaktadır. Preprokalsitoninde, PCT'nin N-terminal bölgesinde (N-PCT) bir sinyal dizisi, ortada kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunmaktadır. Özgül hücre içi proteoliz ile bu peptidden ilk olarak PCT (116 aminoasit) ve daha sonra kalsitonin (32 aminoasit) serbestleşmektedir. Normalde kalsitonin yapımı kalsiyuma bağımlı olarak düzenlenmektedir. Kalsitoninin serumdaki yarı ömrünün (10 dakika) kısa olmasına karşılık, PCT 25-30 saatlik bir yarı ömüre sahip olup *invivo* koşullarda çok stabil bir proteindir (97).

Öncelikle PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin – karboksipeptit - 1 = CT: CCP- I) molekülüne dönüşmektedir. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşmaktadır. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matur kalsitonin hormonuna dönüşmektedir (Şekil 2.1) (98).



Şekil 2.1: İnsan kalsitonin hormon prekürörlerinin şematik görünümü

Sağlıklı insanlarda prokalsitonin saptanamayan seviyelerdedir (<0.5 ng/ml). Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1.5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve enflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml 'nin üzerine çıkabilmektedir. Günümüzde uygun bir deneysel modelin yokluğundan dolayı, hangi hücrelerin PCT sentezlediği kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte yapılan birçok çalışmada kalsitonin prekürsörlerinin varlığının çeşitli troid dışı hastalıklarda bulunduğu bildirilmektedir(96). Çeşitli organlara ait makrofaj ve monositleri de içeren hücrelerden salındığı, bronş epitelindeki akciğer nöroendokrin hücrelerin, intestinal nöroendokrin hücrelerin ve karaciğerin PCT kaynağı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Nijsten, Olinga ve arkadaşları tarafından maymunlarla yapılan bir çalışmada PCT 'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunda TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda üretildiği gösterilmiştir (99).

PCT'in özgül yıkım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi muhtemelen proteoliz ile yıkıma uğramaktadır. Renal PCT atılımı da küçük bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda dalgalanmalar göstermekle birlikte PCT konsantrasyonlarının yaklaşık %25'i idrarda saptanmıştır. Klinik veriler PCT'nin ağır böbrek fonksiyon bozukluklarında birikime uğramadığını göstermektedir. Plazma konsantrasyonları 24 saatlik hemofiltrasyon uygulanan hastalarda dahi etkilenmemektedir. Bu nedenle PCT, böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz uygulansın veya uygulanmasın, tanısal değerini korumaktadır (95).

PCT üretimi proinflamatuvar sitokinlerin induksiyonu ve inflamasyonun uyarılması ile yakından ilişkilidir. Deneysel ve klinik gözlemler, PCT'nin başlıca bakteriyel endotoksinlerce uyarıldığını göstermektedir. İnfeksiyonların akut seyrinde PCT, IL-6 ve TNF- α 'nın plazma değerleri arasında benzer bir korelasyon deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Enflamasyonunun gerilemesi durumunda PCT değerlerindeki azalma, IL-6'daki azalmadan sonra, CRP'deki azalmadan önce başlamaktadır. PCT endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada tespit edilmekte, 6-8 saat içinde pik konsantrasyona ulaşmakta ve 12-24 saat plato değerinde kalıp, 48-72 saat sonra normal değerine düşmektedir (95).

Akut enflamasyon sonrası PCT'nin serum düzeylerinin hızlı artması ve yüksek düzeylere ulaşması, bağışık yanıtta PCT'nin patofizyolojik bir fonksiyonunun

olabileceğini, herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmayan travmalı hastalarda ise artmış PCT düzeylerinin uyarılmada başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (95).

2.6.5. IL-6

IL-6 moleküler çalışmalarla IFN-beta2, beta hücre uyarıcı faktör 2 (BSF-2), hibridoma/plazmositom büyüme faktörü (HPGF veya IL-HP 1), hepatosit uyarıcı faktör(HSF), monosit-granülasit indükleyici tip 2 (MGI-2), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir (100).

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur(101). IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial, hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (102).

IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (103). TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virüs (HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler(102). IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder (104).

IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerdeki sinyalleri üç değişik kategoride değerlendirilebilir:

1. Farklılaşmanın indüklenmesi veya B hücrelerinden Ig yapılmasının hızlandırılması veya hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması.
2. Myelom/plazmositom veya T hücrelerinin büyümesinin hızlandırılması.
3. Myeloid lösemi hücrelerinin veya meme kanseri hücrelerinin büyümesinin engellenmesi.

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle 102-103 civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve

hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler (100).

IL-6'nın fonksiyonel hali homodimerdir ve tip 1 sitokin reseptörüne bağlanan sitokinlerdeki gibi her bir subünite dört alfa heliks yapısında globüler dizilim yapar. IL-6 reseptörünün komplementer DNA'sı klonlanmıştır. Reseptör tek bir transmembran segmentle birlikte 468 aminoasitten oluşmaktadır. Sitoplazmik kısım 82 aminoasitten meydana gelir. Diğer sitokinlerin aksine sinyal iletimi için intrasitoplazmik kısım gerekli değildir. IL-6 reseptörü 60kD'luk sitokin bağlayıcı protein ve 130kD'luk sinyal ileten subüniteden oluşur. Bağlayıcı bölge Ig zinciri ve iki sistein/WSXWS paterni içeren tip 1 sitokin reseptörü özelliği gösterir. Sinyal ileten subünitede bu paterni içerir ama IL-6'ya bağlanmaz, diğer sitokinlerden sinyal getirir (105).

Aminoasit sırasının karşılaştırılması ile IL-6 reseptörünün Ig'lerin C2 dizisine ait olduğu ve ilk 100 aminoasidin Ig benzeri segment oluşturduğu gösterilmiştir. GCSF, IL-1 ve IL-6'nın hepsi C2 dizisinden oluşur. IL-6 reseptörü 5 adet N glikolizasyon kısmına sahiptir. Molekül ağırlığı 60kDa olan reseptörü ile etkileştikten sonra, reseptör ile birleşen 130kDa molekül ağırlıklı bir sinyal ileticisinin varlığı gösterilmiştir. Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir. IL-6'nın postreseptör mekanizmaları henüz bilinmemektedir (100,102).

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (100,102). TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar (104).

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir (100). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler (104). Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır.

Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (102).

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF; IL-6'nın, TNF; IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (106). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (107). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (108).

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. İnfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünleri ne karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF alfa seviyeleri yüksek bulunmuştur (109). Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir (110). HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. İnfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF, direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır(111). IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla Majör histokompatibilite kompleks (MHC1) sınıfı antijenlerin yapımını uyarır (104).

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını artırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır (102).

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir(104). IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogenezinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. Romatoid artritli hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve

serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri tarafından IL-6 üretilmektedir. İdrar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ilerleme süreci arasında bir ilişki vardır (100,102).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinin 2014/165 nolu Etik Kurul onayı ve T.C. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminin 2015/47 nolu proje desteği alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışmamıza prospektif olarak 01 Ocak 2015-30 Ağustos 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinin acil servisine enfeksiyon şüphesi ile başvuran karaciğer nakli olmuş 65 hasta dahil edildi. Çalışmaya kontrol grubu olarak acil servise herhangi bir enfeksiyon şüphesi olmayan enfeksiyon dışı semptom veya semptomlarla başvuran karaciğer nakli olmuş 65 hasta dahil edildi.

Çalışmamızda 18 yaş altı olan hastalar ve nakil sonrası 3 ay içinde acil servise başvuran hastalar ile travma öyküsü olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.1. Materyallerin Toplanması Ve Saklanması

İnfeksiyon şüphesi ile acile başvuran hastalar acil serviste değerlendirildi. Bu hastalar hastanemiz bünyesindeki enfeksiyon hastalıkları ve organ nakli bölümü ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirildi. Bu hastalar çalışmamız sonucunda kültür negatif (n:38), kültür pozitif (n:27) ve kontrol grubu (n:65) olarak üç gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların adı soyadı, cinsiyeti, yaşı, nakil nedeni, başvuru şikayeti, kan basıncı, nabızı, solunum sayısı, ateşi, kullandığı immün süpresif ajan varlığı, beyaz küre değerleri ve acil servise başvurusundaki CPR, Prokalsitonin, Laktat, Serum Amiloid A ve Interleukin-6 değerleri hazırlanan hasta kayıt formuna yazıldı. Bu hastaların aldıkları tanı, tedavi ve kültür sonuçları takip edildi. Acil servisten yatan hastalar yattıkları serviste enfeksiyon hastaları tarafından aynı doktor tarafından takip ve tedavi edildi. Daha sonra bu hastaların aldıkları tanı, kültürlerinde üreme varlığı ve hastaenede yatış süresi hasta kayıt formuna yazıldı.

Hastalar acil servise başvurdıklarında normal tetkikleri dışında çalışma amaçlı hastalardan 8cc kan alındı. Alınan kanlar acil serviste 2 cc CRP için, 2 cc Prokalsitonin ve IL-6 için ve 2 cc SAA için kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine ve 2 cc de sodyum floridli laktat tüpüne aktarıldı. Laktat soğuk zincir eşliğinde alınan kanlar ile birlikte hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderildi. Alınan kanlar bir saat içinde 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazma olarak ayrıldı. SAA hariç diğer numuneler hemen çalışıldı ve sonuçları kaydedildi. SAA ise soğuk zincir ile Ankara'da

uluslar arası akriditesi olan özel bir laboratuvara tetkik amaçlı gönderildi ve sonuçları online üzerinden takip edilip kaydedildi.

Sepsis tanısı, sepsis konferansı kriterleri doğrultusunda konulmaya çalışıldı.

3.2. Analiz

C-Reaktif Protein serumda Siemens CardioPhase kiti kullanılarak Siemens Dadebehring cihazında immünonefolometrik yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı 0-0,35 mg/dL kabul edilmiştir.

Prokalsitonin serumda Roche kiti kullanılarak Roche Cobas E422 cihazında immünolüminometrik yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı 0-0,5 ng/ml kabul edilmiştir.

Laktat plazmada abbott kiti kullanılarak Architech c 16000 cihazından immunoturbidimetrik yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı 4,5-19,8 mg/dL kabul edilmiştir.

Serum Amiloid A serumda Enlatexsh kiti kullanılarak Siemens Bnprospec cihazında immünonefolometrik yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı 0-0,6 mg/L kabul edilmiştir.

IL-6 serumda Roche kiti kullanılarak Roche Cobas E422 cihazında immünolüminometrik yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı 0-10 pg/ml kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) paket programı yardımıyla analiz edildi. Hastalar ilk olarak enfeksiyonu olan ve olmayan diye iki grup altında toplandı. Bu iki grubun karşılaştırılması Student T Testi ile karşılaştırıldı. Daha sonra hastalar kültür sonuçlarına göre kültür negatif, kültür pozitif ve kontrol grubu olarak 3 grupta toplandı. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma ($X\pm SS$) kullanıldı. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, “varyasyon katsayısı” birlikte değerlendirilerek belirlendi. Sürekli sayısal verilerden normal dağılıma uyan parametrelerin ikiden fazla grup yönünden karşılaştırılması kültür negatif grup, kültür pozitif grup ve kontrol grubu Anova Tukey Testi ile gerçekleştirildi. Bazı parametreler arasında doğrusal bir bağıntı olup olmadığı Pearson Correlation testi ile tespit edildi. Daha sonra Roc Curve ile risk analizi yapıldı. Cut off değerleri CRP için 2.51, Prokalsitonin için 0.217, Laktat için 11.75, SAA için 2.35 ve IL-6 için 21.14 belirlendi. Tüm analizlerde, $p<0.05$ olduğunda aradaki farkın ya da ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

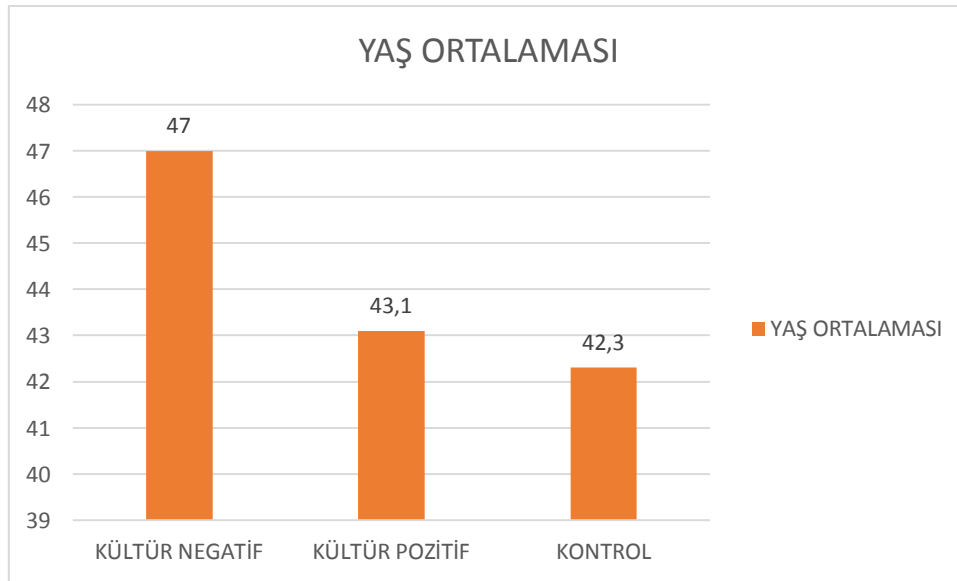
4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda n:130 (%100) hasta olmak üzere n:41 kadın (%31.5) ve n:89 erkek (%68.5) hasta dahil edildi. Hastalar cinsiyet ve gruplara göre ayrıldığında kültür negatif grupta n:15 kadın (%11.5) ve n:23 (%17.8) erkek olmak üzere n:38 (%39.3) kişi tespit edildi. Kültür pozitif grupta n:8 kadın (%6.1) ve n:19 erkek (%14.6) olmak üzere n:27 (%20.7) kişi tespit edildi. Kontrol grubunda ise n:18 kadın (%13.9) ve n:47 erkek (%36.1) olmak üzere n:65 (%50) kişi tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Grupların cinsiyet özellikleri

Cinsiyet	Kültür negatif	Kültür pozitif	Kontrol	Toplam
Kadın	15 (%11.5)	8 (%6.1)	18 (%13.9)	41 (%31.5)
Erkek	23 (%17.8)	19 (%14.6)	47 (%36.1)	89 (%68.5)
Toplam	38 (%29.3)	27 (%20.7)	65 (%50)	130 (%100)

Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda bulunan hastaların yaş ortalaması 44 ± 13 olarak tespit edildi. Kültür negatif hastaların yaş ortalaması 47 ± 12.3 , kültür pozitif hastaların yaş ortalaması 43.1 ± 13.4 , kontrol grubu hastaların yaş ortalaması 42.3 ± 13 tespit edildi. Tüm hasta grupları ve kontrol grubunun yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Grupların Yaş Ortalaması

Hastalar nakil nedenlerine göre değerlendirildiğinde kültür negatif grupta 19 (%14.67) hasta, kültür pozitif grupta 14 (%10.13) hasta, kontrol grubunda 35 (%27.67) hasta olmak üzere toplamda 68 (%52.26) hasta hepatit B nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 1 (%0.77) hasta, kültür pozitif grupta 4 (%3.08) hasta, kontrol grubunda 5 (%3.85) hasta olmak üzere toplamda 10 (%7.7) hasta kriptojenik nedenle nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 1 (%0.77) hasta, kültür pozitif grupta 3 (%2.31) hasta, kontrol grubunda 5 (%3.85) hasta olmak üzere toplamda 9 (%6.93) hasta hepatit B+D nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 3 (%2.31) hasta, kontrol grubunda 4 (%3.08) hasta olmak üzere toplamda 7 (%5.39) hasta toksik hepatit nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 3 (%2.31) hasta, kontrol grubunda 3 (%2.31) hasta olmak üzere toplamda 6 (%4.62) hasta alkolik hepatit nedeni ile nakil olmuştu. Kültür pozitif grupta 2 (%1.54) hasta, kontrol grubunda 4 (%3.08) hasta olmak üzere toplamda 6 (%4.62) hasta primer biliyer siroz nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 4 (%3.08) hasta, kontrol grubunda 2 (%1.54) hasta olmak üzere toplamda 6 (%4.62) hasta hepatoselüler kanser nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 3 (%2.31) hasta, kültür pozitif grupta 1 (%0.77) hasta, kontrol grubunda 1 (%0.77) hasta olmak üzere toplamda 5 (%3.85) hasta hepatit D nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 2 (%1.54) hasta, kültür pozitif grupta 1 (%0.77) hasta, kontrol grubunda 2 (%1.54) hasta olmak üzere toplamda 5 (%3.85) hasta hepatit C nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 1 (%0.77) hasta, kültür pozitif grupta 2 (%1.54) hasta, olmak üzere toplamda 3 (%2.31) hasta Chron hastalığı nedeni ile nakil olmuştu. Kültür negatif grupta 1 (%0.77) hasta, kültür pozitif grupta 1 (%0.77) hasta, kontrol grubunda 3 (%2.31) hasta olmak üzere toplamda 5 (%3.85) hasta ise Portal ven trombozu, Wilson hastalığı, budd-chiari ve lenfoma gibi diğer nedenlerle nakil olmuştu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grupların nakil nedenleri

Nakil nedenleri	Kültür negatif (n=38, %29.3)	Kültür pozitif (n=27, %20.7)	Kontrol (n=65, %50)	Toplam (n=130, %100)
Hepatit B	19 (%14.67)	14 (%10.13)	35 (%27.67)	68 (%52.26)
Kriptojenik S	1 (%0.77)	4 (%3.08)	5 (%3.85)	10 (%7.7)
HBV+HDV	1 (%0.77)	3 (%2.31)	5 (%3.85)	9 (%6.93)
Toksik hepatit	3 (%2.31)	0 (%0)	4 (%3.08)	7 (%5.39)
Alkolik siroz	3 (%2.31)	0 (%0)	3 (%2.31)	6 (%4.62)
PBS	0 (%0)	2 (%1.54)	4 (%3.08)	6 (%4.62)
HCC	4 (%3.08)	0 (%0)	2 (%1.54)	6 (%4.62)
Hepatit D	3 (%2.31)	1 (%0.77)	1 (%0.77)	5 (%3.85)
Hepatit C	2 (%1.54)	1 (%0.77)	2 (%1.54)	5 (%3.85)
Chron hastalığı	1 (%0.77)	2 (%1.54)	0 (%0)	3 (%2.31)
Diğer*	1 (%0.77)	1 (%0.77)	3 (%2.31)	5 (%3.85)

Diğer*: Portal ven trombozu, Wilson hastalığı, Budd- Chiari, Lenfoma

Hastalar acil servise başvurdukları şikayet ve/veya şikayetlerine göre değerlendirildiğinde kültür negatif grupta 31 hastada (%23.84) ve kültür pozitif 26 (%20) hastada olmak üzere toplamda 57 (%43.84) hastada ateş mevcuttu. Kültür negatif grupta 13 (%10) hastada, kültür pozitif grupta 4 (%3.07) hastada ve kontrol grubunda 20 (%15.38) hastada olmak üzere toplam da 37 (%28.45) hastada karın ağrısı mevcuttu. Kültür negatif grupta 2 (%1.53) hastada ve kontrol grubunda 30 (%23.07) hastada olmak üzere toplam da 32 (%24.61) hastada baş ağrısı, yan ağrısı, vücut ağrısı, göğüs ağrısı, kol ve bacak ağrısı, eklem ağrısı gibi ağrılar mevcuttu. Kültür negatif grupta 15 (%11.53) hastada, kültür pozitif 9 (%6.92) hastada ve kontrol grubunda 7 (%5.38) hastada olmak üzere toplam da 31 (%23.84) hastada bulantı-kusma mevcuttu. Kültür negatif grupta 5 (%3.84) hastada, kültür pozitif 1 (%0.76) hastada ve kontrol grubunda 12 (%9.23) hastada olmak üzere toplam da 18 (%13.83) hastada kaşıntı mevcuttu. Kültür negatif grupta 8 (%6.15) hastada, kültür pozitif 6 (%4.61) hastada olmak üzere toplam da 14 (%10.76) hastada halsizlik mevcuttu. Kültür negatif grupta 6 (%4.61) hastada, kültür pozitif 8 (%6.15) hastada olmak üzere toplam da 14 (%10.76) hastada öksürük-balgam mevcuttu. Kültür negatif grupta 9 (%6.92) hastada, kültür pozitif 3 (%2.3) hastada olmak üzere toplam da 12 (%9.23) hastada dizürü mevcuttu. Kültür negatif grupta 6 (%4.61) hastada, kültür pozitif 3 (%2.3) hastada olmak üzere toplam da 9 (%6.92) hastada nefes darlığı mevcuttu. Kültür negatif grupta 3 (%2.3) hastada, kültür

pozitif 2 (%1.53) hastada ve kontrol grubunda 4 (%3.07) hastada olmak üzere toplam da 9 (%6.92) hastada ishal mevcuttu. Kontrol grubu ve toplamda 5 (%3.84) hastada iştahsızlık ve 7 (%5.38) hastada da enfeksiyon dışı herhangi bir semptom mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların Gruplara göre başvuru şikayetleri

Başvuru Şikayetleri	Kültür negatif (n=38, %29.3)	Kültür pozitif (n=27, %20.7)	Kontrol (n=65, %50)	Toplam (n=130, %100)
Ateş	31(%23.84)	26 (%20)	0 (%0)	57 (%43.84)
Karın ağrısı	13 (%10)	4 (%3.07)	20 (%15.38)	37 (%28.45)
Ağrı*	2 (%1.53)	0 (%0)	30 (%23.07)	32 (%24.61)
Bulantı-kusma	15 (%11.53)	9 (%6.92)	7 (%5.38)	31 (%23.84)
Kaşıntı	5 (%3.84)	1 (%0.76)	12 (%9.23)	18 (%13.83)
Halsizlik	8 (%6.15)	6 (%4.61)	0 (%0)	14 (%10.76)
Öksürük-balgam	6 (%4.61)	8 (%6.15)	0 (%0)	14 (%10.76)
Dizüri	9 (%6.92)	3 (%2.30)	0 (%0)	12 (%9.23)
Dispne	6 (%4.61)	3 (%2.30)	0 (%0)	9 (%6.92)
İshal	3 (%2.30)	2 (%1.53)	4 (%3.07)	9 (%6.92)
İştahsızlık	0 (%0)	0 (%0)	5 (%3.84)	5 (%3.84)
Diğer**	0 (%0)	0 (%0)	7 (%5.38)	7 (%5.38)

Ağrı*: Baş ağrısı, yan ağrısı, vücut ağrısı, göğüs ağrısı, kol ve bacak ağrısı, eklem ağrısı

Diğer**: Enfeksiyon semptomu dışı herhangi bir semptom

Hastalar immünespresif kullanma durumuna göre değerlendirildiğinde kültür negatif gruptaki 24 (%18.46) hasta, kültür pozitif gruptaki 18 (%13.84) hasta ve kontrol grubunda ki 52 (%40) hasta olmak üzere toplamda 94 (%72.3) hasta takrolimus kullanıyordu. Kültür negatif gruptaki 6 (%4.6) hasta, kültür pozitif gruptaki 3 (%2.3) hasta ve kontrol grubunda ki 4 (%3.07) hasta olmak üzere toplamda 13 (%10.02) hasta everolimus kullanıyordu. Kültür negatif gruptaki 8 (%6.15) hasta, kültür pozitif gruptaki 6 (%4.6) hasta ve kontrol grubunda ki 6 (%4.6) hasta olmak üzere toplamda 20 (%15.38) hasta takrolimus ve everolimus birlikte kullanıyordu. Kontrol grubunda ve toplamda 3 (%2.3) hasta ise siklosporin kullanıyordu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların kullandığı immünsüpresan ajanların dağılımı

İmmün süpresif Ajan	Kültür negatif (n=38, %29.3)	Kültür pozitif (n=27, %20.7)	Kontrol (n=65, %50)	Toplam (n=130,%100)
Takrolimus	24 (%18.46)	18 (%13.84)	52 (%40.00)	94 (%72.30)
Everolimus	6 (%4.60)	3 (%2.30)	4 (%3.07)	13 (%10.02)
Takrolimus +Everolimus	8 (%6.15)	6 (%4.60)	6 (%4.60)	20 (%15.38)
Siklosporin	0 (%0)	0 (%0)	3 (%2.30)	3 (%2.30)

Enfeksiyon grubu ve kontrol grubundaki hastalar ortalama vital bulgularına göre değerlendirildiğinde enfeksiyon grubunun sistolik kan basıncı 121 ± 22 mmHg ve kontrol grubunun sistolik kan basıncı ise 128 ± 14 mmHg olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun sistolik kan basıncı ile kontrol grubunun sistolik kan basıncı arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Enfeksiyon grubunun diastolik kan basıncı 76 ± 11 mmHg ve kontrol grubunun diastolik kan basıncı ise 82 ± 7 mmHg olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun diastolik kan basıncı ile kontrol grubunun diastolik kan basıncı arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Enfeksiyon grubunun nabızı 88 ± 23 /dakika ve kontrol grubunun nabızı ise 78 ± 9 /dakika tespit edildi. Enfeksiyon grubunun nabızı ile kontrol grubunun nabızı arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Enfeksiyon grubunun solunum sayısı 20 ± 3 /dakika ve kontrol grubunun nabızı ise 19 ± 2 /dakika olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun solunum sayısı ile kontrol grubunun solunum sayısı arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Enfeksiyon grubunun ateşi 36.8 ± 0.9 °C ve kontrol grubunun ateşi ise 35.9 ± 0.2 °C olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun ateşi ile kontrol grubunun ateşi arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 4.5).

Enfeksiyon grubu ve kontrol grubundaki hastalar ortalama laboratuvar bulgularına göre değerlendirildiğinde enfeksiyon grubunun beyaz küresi 8 ± 5 10^3 /M ve kontrol grubunun beyaz küresi 7 ± 2 10^3 /M olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun beyaz küre sayısı ile kontrol grubunun beyaz küre sayısı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Enfeksiyon grubu ve kontrol grubundaki hastalar ortalama çalışma parametrelerimize göre değerlendirildiğinde enfeksiyon grubunda CRP 5.7 ± 5.2 mg/dL ve kontrol grubunda CRP ise 0.5 ± 1 mg/dL olarak tespit edildi. Enfeksiyon grubunun CRP değeri ile kontrol grubunun CRP değeri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Enfeksiyon grubunda prokalsitonin 10.1 ± 20.2 ng/ml ve kontrol grubunda

prokalsitonin ise 2 ± 2.7 ng/ml olarak tespit edildi. İnfeksiyon grubunun prokalsitonin değeri ile kontrol grubunun prokalsitonin değeri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). İnfeksiyon grubunda laktat 18 ± 16 mg/dL ve kontrol grubunda laktat ise 13 ± 5 mg/dL olarak tespit edildi. İnfeksiyon grubunun laktat değeri ile kontrol grubunun laktat değeri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). İnfeksiyon grubunda serum amiloid A 7 ± 7.8 mg/L ve kontrol grubunda serum amiloid A ise $0.5\pm 1,1$ mg/L olarak tespit edildi. İnfeksiyon grubunun serum amiloid A değeri ile kontrol grubunun serum amiloid A değeri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). İnfeksiyon grubunda IL-6 518 ± 163 pg/mL ve kontrol grubunda ise IL-6 ise 18 ± 36 pg/mL olarak tespit edildi. İnfeksiyon grubunun IL-6 değeri ile kontrol grubunun IL-6 değeri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

İnfeksiyon grubu ve kontrol grubundaki hastalar ortalama yatış günlerine göre değerlendirildiğinde enfeksiyon grubunun yatış süresi 16 ± 17 gün ve kontrol grubunun yatış süresi ise 2 ± 4 gün olarak tespit edildi. İnfeksiyon grubunun yatış süresi ile kontrol grubunun yatış süresi arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Enfeksiyon grubu ve kontrol grubunun ortalama ve standart sapması

Parametreler	Enfeksiyon grubu (ortalama \pm SD)	Kontrol (ortalama \pm SD)	P
Vital bulgular			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121 \pm 22	128 \pm 14	0.042
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76 \pm 11	82 \pm 7	0.001
Nabız (atım/dakika)	88 \pm 23	78 \pm 9	0.001
Solunum sayısı (/dakika)	20 \pm 3	19 \pm 2	0.016
Ateş ($^{\circ}$ C)	36.8 \pm 0.9	35.9 \pm 0.2	0.001
Laboratuvar bulguları			
Beyaz küre (10^3 /M)	8 \pm 5	7 \pm 2	0.108
Çalışma Parametreleri			
CRP (mg/dL)	5.7 \pm 5.2	0.5 \pm 1	0.001
Prokalsitonin (ng/ml)	10.1 \pm 20.2	2 \pm 2.7	0.002
Laktat (mg/dL)	18 \pm 16	13 \pm 5	0.009
Serum amiloid A (mg/L)	7 \pm 7.8	0.5 \pm 1.1	0.001
IL 6 (pg/mL)	518 \pm 163	18 \pm 36	0.003
Hastane yatış süresi (gün)	16 \pm 17	2 \pm 4	0.001

P: İnfeksiyon grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hastalar gruplar arasındaki ortalama CRP değerleri arasındaki ilişkiye göre değerlendirildiğinde kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasındaki CRP değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p_1 < 0.05$). Kültür negatif grup ve kontrol grubu arasındaki CRP değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p_2 < 0.05$). Kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasındaki CRP değerleri arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p_3 < 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastalar gruplar arasındaki ortalama prokalsitonin değerleri arasındaki ilişkiye göre değerlendirildiğinde kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasındaki prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p_1 < 0.05$). Kültür negatif grup ve kontrol grubu arasındaki prokalsitonin değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p_2 > 0.05$). Kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasındaki prokalsitonin değerleri arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p_3 < 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastalar gruplar arasındaki ortalama laktat değerleri arasındaki ilişkiye göre değerlendirildiğinde kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasındaki laktat değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p_1 > 0.05$). Kültür negatif grup ve kontrol grubu arasındaki laktat değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p_2 > 0.05$). Kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasındaki laktat değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edildi ($p_3 < 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastalar gruplar arasındaki ortalama serum amiloid A değerleri arasındaki ilişkiye göre değerlendirildiğinde kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasındaki serum amiloid A değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p_1 > 0.05$). Kültür negatif grup ve kontrol grubu arasındaki serum amiloid A değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p_2 < 0.05$). Kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasındaki serum amiloid A değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edildi ($p_3 < 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastalar gruplar arasındaki ortalama IL-6 değerleri arasındaki ilişkiye göre değerlendirildiğinde kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasındaki IL-6 değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p_1 < 0.05$). Kültür negatif grup ve kontrol grubu arasındaki IL-6 değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p_2 > 0.05$). Kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasındaki IL-6 değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edildi ($p_3 < 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Parametrelerin gruplar arası ortalama ve standart sapmaları

Çalışma Parametreleri	Kültür negatif (ortalama±SD)	Kültür pozitif (ortalama±SD)	Kontrol (ortalama±SD)	p1	p2	p3
CRP	4.6±4.7	7.2±5.5	0.5±1	0.015	0.001	0.001
Prokalsitonin	2.6±3.0	20.5±28.3	2±2.7	0.001	0.969	0.001
Laktat	15±9	22±22	13±5	0.053	0.517	0.001
Serum amiloid A	6.8±9	7.2±6	0.5±1.1	0.953	0.001	0.001
IL 6	103±250	1104±1888	18±36	0.001	0.880	0.001

p1: kültür negatif grup ile kültür pozitif grubun karşılaştırılması,
p2: kültür negatif grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması
p3: kültür pozitif grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

İnfeksiyon grubu olarak kabul ettiğimiz kültür negatif ve kültür pozitif gruptaki hastalar aldıkları tanılara göre değerlendirildiğinde kültür negatif gruptaki 6 (%9.23) hastaya, kültür pozitif gruptaki 10 (%15.38) hastaya olmak üzere toplam 16 (%24.61) hastaya pnömoni tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 1 (%1.53) hastaya, kültür pozitif gruptaki 11 (%16.92) hastaya olmak üzere toplam 12 (%18.45) hastaya sepsis tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 9 (%13.84) hastaya kolanjit tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 6 (%9.23) hastaya, kültür pozitif gruptaki 2 (%3.07) hastaya olmak üzere toplam 8 (%12.3) hastaya üriner sistem enfeksiyonu tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 5 (%7.69) hastaya, kültür pozitif gruptaki 2 (%3.07) hastaya olmak üzere toplam 7 (%10.76) hastaya bilioma tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 4 (%6.16) hastaya, kültür pozitif gruptaki 1 (%1.53) hastaya olmak üzere toplam 5 (%7.69) hastaya intrahepatik abse tanısı konuldu. Kültür negatif gruptaki 7 (%10.76) hastaya, kültür pozitif gruptaki 1 (%1.53) hastaya olmak üzere toplam 8 (%12.3) hastaya katater enfeksiyonu, selülit, pankreatit ve kolesistit gibi diğer tanıları konuldu (Tablo 4.7).

Kültür pozitif gruptaki hastalarda kültürde üreyen mikroorganizmalara bakıldığında 6 (%22.22) hastada *Stafilokokus Aureus*, 1 (%3.7) hastada *Acinetobakteri*, 3 (%11.11) hastada *Klebsiella*, 14 (%51.85) hastada *E.coli*, 1 (%3.7) hastada *Candida*, 1 (%3.7) hastada *Aeromonas hidrofília* ve 1 (%3.7) hastada da *Psödomonas Aeroginoza* tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.7: Kültür negatif ve kültür pozitif hastaların tanıları

Tanımlar	Kültür negatif (n=38)	Kültür pozitif (n=27)	Toplam (n=65)
Pnömoni	6 (%9.23)	10 (%15.38)	16 (%24.61)
Sepsis	1 (%1.53)	11 (%16.92)	12 (%18.45)
Kolanjit	9 (%13.84)	0 (%0)	9 (%13.84)
Üriner sistem enfeksiyonu	6 (%9.23)	2 (%3.07)	8 (%12.3)
Bilioma	5 (%7.69)	2 (%3.07)	7 (%10.76)
İntrahepatik abse	4 (%6.16)	1 (%1.53)	5 (%7.69)
Diğer*	7 (%10.76)	1 (%1.53)	8 (%12.3)

Diğer*: Kateter enfeksiyonu, sellülit, pankreatit, kolesistit

Tablo 4.8: Kültürde üreyen mikroorganizmalar

Etkenler	n:27	%(100)
<i>Stafilokokus Aureus</i>	6	%22.22
<i>Acinetobakter</i>	1	%3.70
<i>Klebsiella</i>	3	%11.11
<i>E.Coli</i>	14	%51.85
<i>Candida</i>	1	%3.70
<i>Aeromonas Hidrofilia</i>	1	%3.70
<i>Psödomonas Aeroginoza</i>	1	%3.70

CRP'nin kültür pozitif ve kültür negatif grup arasındaki korelasyonuna bakıldığında prokalsitonin ile korelasyon katsayısı 0.524 ($p<0.05$) olarak anlamlı, laktat ile korelasyon katsayısı 0.202 ($p<0.05$) olarak anlamlı, serum amiloid A ile korelasyon katsayısı 0.696 ($p<0.05$) olarak anlamlı ve IL-6 ile korelasyon katsayısı 0.242 ($p<0.05$) olarak anlamlı tespit edildi. Bu sonuca göre CRP en güçlü serum amiloid A ile korelasyon göstermekte olup diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: CRP'nin Kültür Pozitif ve negatif gruptaki Prokalsitonin, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu

	CRP	Prokalsitonin	Laktat	SAA	IL-6
Korelasyon Katsayısı	1	.524**	.202**	.696**	.242**
P değeri		.000	.021	.000	.006
N	65	65	65	65	65

Prokalsitoninin kültür pozitif ve kültür negatif grup arasındaki korelasyonuna bakıldığında CRP ile korelasyon katsayısı 0.524 ($p<0.05$) olarak anlamlı, laktat ile korelasyon katsayısı 0.408 ($p<0.05$) olarak anlamlı, serum amiloid A ile korelasyon katsayısı 0.300 ($p<0.05$) olarak anlamlı ve IL-6 ile korelasyon katsayısı 0.541 ($p<0.05$) olarak anlamlı tespit edildi. Bu sonuca göre prokalsitonin en güçlü IL-6 ile korelasyon göstermekte olup diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Prokalsitonin'in Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu

	Prokalsitonin	CRP	Laktat	SAA	IL-6
Pearson Korelasyon	1	.524**	.408**	.300**	.541**
P değeri		.000	.000	.001	.000
N	65	65	65	65	65

Laktat'ın kültür pozitif ve kültür negatif grup arasındaki korelasyonuna bakıldığında CRP ile korelasyon katsayısı 0.202 ($p<0.05$) olarak anlamlı, prokalsitonin ile korelasyon katsayısı 0.408 ($p<0.05$) olarak anlamlı, serum amiloid A ile korelasyon katsayısı 0.164 ($p>0.05$) olarak anlamsız ve IL-6 ile korelasyon katsayısı 0.698 ($p<0.05$) olarak anlamlı tespit edildi. Bu sonuca göre laktat en güçlü IL-6 ile korelasyon göstermekte olup serum amiloid A hariç diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Laktat'ın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu

	Laktat	CRP	Prokalsitonin	SAA	IL-6
Pearson Korelasyon	1	.202**	.408**	.164**	.698**
P değeri		.021	.000	.063	.000
N	65	65	65	65	65

Serum Amiloid A'nın kültür pozitif ve kültür negatif grup arasındaki korelasyonuna bakıldığında CRP ile korelasyon katsayısı 0.696 ($p<0.05$) olarak anlamlı, prokalsitonin ile korelasyon katsayısı 0.300 ($p<0.05$) olarak anlamlı, laktat ile

korelasyon katsayısı 0.164 ($p>0.05$) olarak anlamsız ve IL-6 ile korelasyon katsayısı 0.217 ($p<0.05$) olarak anlamlı tespit edildi. Bu sonuca göre serum amiloid A en güçlü CRP ile korelasyon göstermekte olup laktat hariç diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Serum Amiloid A'nın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, Laktat ve IL-6 arasındaki korelasyonu

	SAA	CRP	Prokalsitonin	Laktat	IL-6
Pearson Korelasyon	1	.696**	.300**	.164**	.217**
P değeri		.000	.001	.063	.013
N	65	65	65	65	65

IL-6'nın kültür pozitif ve kültür negatif grup arasındaki korelasyonuna bakıldığında CRP ile korelasyon katsayısı 0.242 ($p<0.05$) olarak anlamlı, prokalsitonin ile korelasyon katsayısı 0.541 ($p<0.05$) olarak anlamlı, laktat ile korelasyon katsayısı 0.698 ($p<0.05$) olarak anlamlı ve serum amiloid A ile korelasyon katsayısı 0.217 ($p<0.05$) olarak anlamlı tespit edildi. Bu sonuca göre IL-6 en güçlü laktat ile korelasyon göstermekte olup diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: IL-6'nın Kültür Pozitif ve negatif gruptaki CRP, Prokalsitonin, Laktat ve SAA arasındaki korelasyonu

	IL-6	CRP	Prokalsitonin	Laktat	SAA
Pearson Korelasyon	1	.242**	.541**	.698**	.217**
P değeri		.006	.000	.000	.013
N	65	65	65	65	65

Hastaların hastanede ki yatış süresi ile çalışma parametrelerinin korelasyonuna bakıldığında CRP ile korelasyon katsayısı 0.390 ($p<0.05$) olarak anlamlı, Prokalsitonin ile korelasyon katsayısı 0.497 ($p<0.05$) olarak anlamlı, laktat ile korelasyon katsayısı 0.246 ($p<0.05$) olarak anlamlı, serum amiloid A ile korelasyon katsayısı 0.252 ($p<0.05$) olarak anlamlı ve IL-6 ile korelasyon katsayısı 0.341 ($p<0.05$) olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Bu sonuca göre hastanede yatış süresi en güçlü prokalsitonin ile korelasyon

göstermekte olup diğer parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Yatış süresi ile CRP, Prokalsitonin, Laktat, SAA ve IL-6 arasındaki korelasyonu

	Yatış süresi	CRP	Prokalsitonin	Laktat	SAA	IL-6
Pearson Korelasyon	1	.390**	.497**	.246**	.252**	.341**
P değeri		.000	.000	.005	.004	.000
N	65	65	65	65	65	65

Hastalar mortalite oranlarına göre değerlendirildiğinde kültür negatif gruptaki 36 (%27.8) hasta, kültür pozitif gruptaki 21 (%16.2) hasta ve kontrol grubundaki 65 (%50) hasta olmak üzere toplamda 122 (%94) hasta tedavileri bittikten sonra şifa ile taburcu olmuşlardır. Kültür negatif gruptaki 2 (%1.5) ve kültür pozitif gruptaki 6 (%4.5) hasta olmak üzere toplamda 8 (%6.0) hasta tüm tedavilere rağmen ex olmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Hastaların mortalite oranları

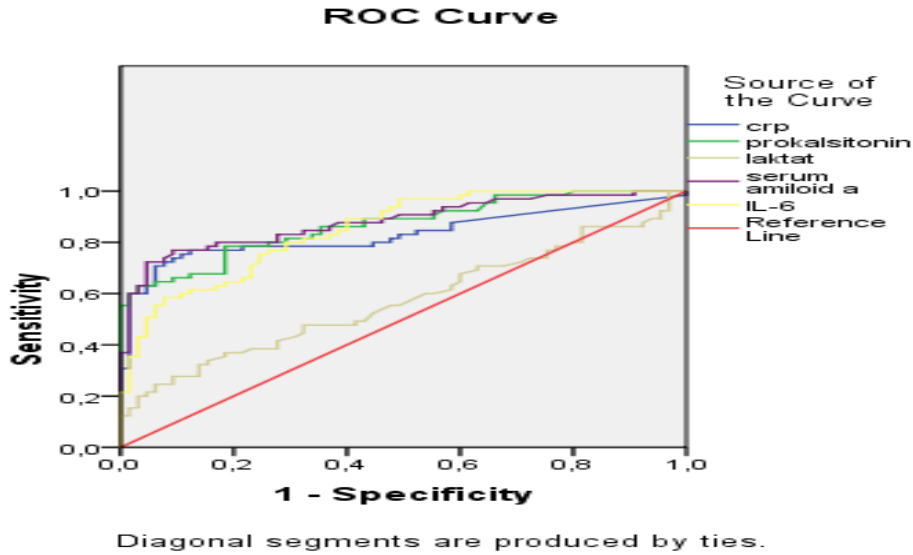
Mortalite	Kültür negatif (n:38, %29.3)	Kültür pozitif (n:27, %20.7)	Kontrol (n:65, %50)	Toplam (n:130, %100)
Yaşayan	36 (%27.8)	21(%16.2)	65 (%50)	122 (%94)
Ölen	2 (%1.5)	6 (%4.5)	0 (%0)	8 (%6.0)

Kültür negatif ve kültür pozitif gruptaki parametrelerin belirlenen cut off değerlerine göre enfeksiyon risk artışı değerlendirildiğinde CRP'nin cut off değeri 2.51 olarak belirlendiğinde enfeksiyon riskinde 3.75 (1.08-13.02) kat bir artış beklenmiş olup parametre olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). Prokalsitonin'in cut off değeri 0.217 olarak belirlendiğinde enfeksiyon riskinde 11.0 (2.81-42.94) kat bir artış beklenmiş olup parametre olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). Laktat'ın cut off değeri 11.75 olarak belirlendiğinde enfeksiyon riskinde 0.84 (0.30-2.33) kat bir artış beklenmiş olup parametre olarak anlamlı tespit edilmedi ($p>0.05$). SAA'nın cut off değeri 2.35 olarak belirlendiğinde enfeksiyon riskinde 2.56 (0.79-8.3) kat bir artış beklenmiş olup

parametre olarak anlamlı tespit edilmedi ($p>0.05$). IL-6'nın cut off değeri 21.145 olarak belirlendiğinde enfeksiyon riskinde 3.75 (1.08-13.02) kat artış beklenmiş olup parametre olarak anlamlı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: İnfeksiyon hastalarındaki parametrelerin cut off değeri ve risk artışı

Parametreler	Cut off değeri	Odss Ratio- %95 Confidense	P
CRP	2.51	3.75 (1.08-13.02)	0.031
Prokalsitonin	0.217	11.0 (2.81-42.94)	0.001
Laktat	11.75	0.84 (0.30-2.33)	0.750
SAA	2.35	2.56 (0.79-8.3)	0.109
IL-6	21.14	3.75 (1.08-13.02)	0.031



Şekil 4.2: Parametrelerin ROC Curve ile Sensitivite ve Spesivitesi

Kültür negatif ve kültür pozitif gruptaki parametreler, Sensitivitesine, Spesifitesine, Pozitif Prediktif değerine (PPD) ve Negatif Prediktif Değerine (NPD) göre incelendiğinde CRP'nin sensitivitesi %71, Spesifitesi %93.8, PPD %38.4 (0.30-0.47) ve NPD %61.5 (0.52-0.69) olarak tespit edildi. Prokalsitonin'in sensitivitesi %66.2, Spesifitesi %90.8 PPD %37.6 (0.29-0.46) ve NPD %62.3 (0.53-0.70) olarak tespit edildi. Laktat'ın sensitivitesi %60, Spesifitesi %47.1 PPD %56.9 (0.47-0.68) ve NPD %43.0 (0.34-0.52) olarak tespit edildi. SAA'nın sensitivitesi %71, Spesifitesi %93.4 PPD %37.6 (0.29-0.46) ve NPD %62.3 (0.53-0.70) olarak tespit edildi. IL-6'nın

sensitivitesi %70.8, Spesifitesi %76.9 PPD %46.9 (0.38-0.55) ve NPD %53.0 (0.44-0.61) olarak tespit edildi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Parametrelerin Sensitivitesi, spesifitesi, PPD'i ve NPD'i

Parametreler	Sensitivite	Spesifite	PPD (%95 CI)	NPD (%95 CI)
CRP	%71	%93.8	%38.4 (0.30-0.47)	%61.5 (0.52-0.69)
Prokalsitonin	%66.2	%90.8	%37.6 (0.29-0.46)	%62.3 (0.53-0.70)
Laktat	%60	%47.1	%56.9 (0.47-0.68)	%43.0 (0.34-0.52)
SAA	%71	%93.4	%37.6 (0.29-0.46)	%62.3 (0.53-0.70)
IL-6	%70.8	%76.9	%46.9 (0.38-0.55)	%53.0 (0.44-0.61)

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde yılda yaklaşık 40000 organ nakli yapılmaktadır ve bunların yıllık sağ kalımları %85-90, 5 yıllık sağ kalımları ise %70-75 arasındadır. Bu nakiller içerisinde karaciğer nakli böbrek naklinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (112). Son dönem karaciğer yetmezliğinin tek tedavisi olarak karaciğer nakli seçeneği dünya tıp literatüründe tek düşünce olarak akla gelmektedir. Karaciğer nakli sonrası hastaların ömür boyu immünsüpresan ilaç kullanımı gerekli olduğu olduğu için bu hastalarda karaciğer nakli sonrası sistemik enfeksiyon görülme sıklığı çok yaygındır. Bu enfeksiyonlar ise artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle karaciğer nakli olmuş olan insanlarda mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonları erken tanımak, zamanında tedavi yaklaşımını belirlemek ve acil bir tedavi başlamak gerekir (113).

Son yıllarda yoğun bakım teknolojisi ile antibiyotik tedavisindeki gelişmeler ve sendromun patofizyolojisi hakkında bilgilerimizdeki artışlara rağmen sepsisin insidansı giderek artmaktadır. Sepsisin insidansındaki bu artışın, sepsisin etiyolojik nedenlerinin artmasından, hastaların demografik özelliklerinin değişmesinden, enfeksiyonların tedavisinde daha potent ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasından, immünsüpresan ajanların ve invaziv tedavi yöntemlerinin daha fazla kullanılmasından kaynaklanması olasıdır (114).

Nakil yapılan hastalarda ciddi enfeksiyon varlığı tanısı koymak, patojenlerin varlığını ve türlerini erken tespit etmek ve bu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni bir takım laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır (115). Konakçının bakteriyel enfeksiyona karşı çeşitli inflamatuvar molekülleri dolaşıma salmasından dolayı bu moleküllerin, enfeksiyonun tanısı ve takibinde kullanılabileceği akla getirilebilir. İnfeksiyon tanısı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu belirteçler arasında TNF alfa, IL-6 ve CRP bulunmaktadır (116). İnfeksiyonlarının kısa sürede ayırımına yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti düşük bir laboratuvar belirteci henüz bulunmamaktadır. Bakteri enfeksiyonlarının tanısı için altın kural kültürde etkenin üretilmesidir. Ancak günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması için de zamana ihtiyaç vardır. Buna karşın bakteri enfeksiyonlarında erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olmaktadır. Diğer taraftan ciddi bakteri enfeksiyonu kuşkusuyla gereksiz antibiyotik kullanımı hastanede kalış süresinin uzamasına, toplumda dirençli bakterilerin giderek

artmasına ve basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Mikroorganizmanın üretilmesinin uzun bir süre almasından dolayı tanınasal amaçlı, enfeksiyon şüpheli olan nakil hastalarında bir takım enfeksiyon belirteci olan parametrelere ihtiyaç vardır. Bizde bu çalışmada karaciğer nakli olmuş hastalarda erken enfeksiyon tanısı koyup hastaların tedavisine acil başlamak için CRP, Prokalsitonin, Laktat, Serum Amiloid A ve IL-6 parametrelerinin enfeksiyon riski açısından tanınasal değerlerini inceledik.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli olmuş ve katater yeri enfeksiyonu şüphesi olan 55 hastanın 25'inde katater yerinde mikroorganizma üretilmiş. Çalışmaya alınan hastaların 36'sı (%65.4) erkek, 19 u (%34.6) kadın ve yaş ortalamaları 53 idi (117). Başka bir çalışmada karaciğer nakli olmuş 135 hastada klinik olarak anlamlı enfeksiyonu mevcutmuş. Bu hastaların 81 (%60) i erkek cinsiyet ve yaş ortalamaları 52 (18-69) imiş (118).

Bizim çalışmamızda da nakil olan hastaların 89'u (%68.5) erkek, 41'i (31.5) kadın ve yaş ortalamaları ise 44 ± 13 olarak bulundu. Hastalarımızın cinsiyet dağılımı literatür ile benzer olmakla birlikte, yaş ortalamasına bakıldığı zaman hasta popülasyonumuz literatüre göre daha genç yaşlardadır.

Amerikada karaciğer nakil endikasyonlarında HCV %30, alkol kullanıcıları %15, primer biliyer siroz %10, kriptojenik siroz %9, otoimmün hepatit %5, diğer viral hepatitler %4, malignite %1 ve diğer nedenler ise %13 olarak belirtilmiş olup Avrupada da benzer bir durum söz konusudur. Ülkemizde ise transplantasyon yapılan olguların %60-70'den fazlasını kronik viral hepatit B'ye (HBV) bağlı siroz vakaları oluşturmaktadır (25).

Hepatit B'li hastalarda %15-40 oranında ciddi sekelli kronik karaciğer hastalığı gözlenmektedir. Kronik hepatit B'li hastaların %12-20'sinde beş yıl içinde siroz gelişir, %20-23 hastada siroz dekompanse forma geçer ve yine sirozlu hastaların %5-15'inde hepatoselüler karsinoma gelişir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu hepatit B'ye bağlı karaciğer yetersizliğinde artık iyice yerleşmiş bir tedavi yöntemidir (119).

Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli olan 220 hastanın nakil endikasyonlarına bakıldığında 110 (%50) hasta Hepatit B, 92 (%46) hasta HCC, 7 (%3.2) hasta HCV, 3 (%1.3) hasta PBS, 3 (%1.3) hasta fulminan hepatit ve 7 (%3.2) hasta ise diğer nedenlere bağlı nakil olduğu belirtilmiş (120). Başka bir çalışmada 30 tanesi HBV sirozu, 8 tanesi

HCV sirozu, 10 tanesi PBS ve 7 tanesi ise HCC nedeni ile nakil olmuş (117). Bu hastaların nakil nedenleri ise HCC'ye bağlı siroz 36 (%27), akut karaciğer yetmezliği 24 (%18), viral hepatit 20 (%15), alkolle bağlı siroz 19 (%14), kolestatik karaciğer hastalığı 11 (%8), kriptojenik karaciğer sirozu 7 (%5) ve diğer hastalığı olanlar ise 18 (%13) imiş (118).

Hastalarımızın nakil nedenlerine bakıldığı zaman en fazla HBV'ye bağlı karaciğer nakli, takiben ise kriptojenik siroz'a bağlı karaciğer nakli olan hastalar görülmektedir. Bu oran ülkemizdeki literatüre ve diğer bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Karaciğer nakli olan hastalar ağır immünsüpresyon altındadır. Bu immünsüpresyonun amacı, alıcı da nakledilen doku veya organa karşı tolerans geliştirmek, red olayının gerçekleşmesini önlemektir. Bu da greftin sağ kalım süresini ve dolayısıyla hastanın yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır. İmmünsüpresyonda antijen tanınarak red olayının oluşmasında bulunan T hücrelerinin antijeni saptama ve çoğalma, farklılaşma ve antikor yapımı işlevi baskılanır. Bu anlamda kullanılan bazı immün süpresif ajanlar; Kalsinörin inhibitörleri olarak siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, TOR inhibitörleri olarak sirolimus ve everolimus, Antilenfosit immünglobulinler, monoklonal antiorlar ve diğer bazı ajanlardır (121).

Bizim çalışmamızda ise hastalar immünsüpresif amaçlı en fazla takrolimus kullanıyordu. Daha sonra sıklık sırasına göre takrolimus ve everolimus'un birlikte kullanımı, everolimus ve en az ise siklosporin kullanımı mevcuttu.

Yapılan bir çalışmada enfeksiyon tanısı alan hastalar %93,3 oranında ateş şikayeti ile acil servise başvurmuşlardır (122). Bizim çalışmamızda ise en sık başvuru şikayetine göre enfeksiyon tanısı alan 57 (%88) hastada ateş şikayeti, 24 (%37) hastada bulantı-kusma ve 17 (%26) hastada ise karın ağrısı mevcuttu. Bizim çalışmamızdaki ateş şikayetinin en sık başvuru şikayeti olması literatür ile uyum göstermekteydi (122)

Sudhir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyon tanısı konulan 100 hastanın 40'ına solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmuş, 25'ine sepsis tanısı, 19'una üriner sisten enfeksiyonu tanısı ve 8 hastaya gastrointestinal sistem tanısı konulmuş (123). Başka bir çalışmada ise karaciğer nakli olup enfeksiyon tespit edilen 30 hastanın enfeksiyon odaklarına bakıldığında %45 hastada pnömoni, %23 hastada üriner sistem enfeksiyonu, %13 hastada abdominal enfeksiyon, %23 hastada ise diğer organ ve sistem

kaynaklı enfeksiyon tespit edilmiş (124,125). Pankreatit transplantasyon sonrası çok korkulan bir komplikasyondur. Hastaların %20'sinde amilaz veya lipaz düzeylerinde yükselme saptanmasına rağmen, ancak %5'inde pankreatit klinik olarak kendini gösterir (126).

Bizim çalışmamızda ise karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarının aldıkları tanılara bakıldığında 16 (%24.6) hastada pnömoni, 12 (%18.4) hastada sepsis, 12 (%18.4) hastada abdominal enfeksiyonlar ve 8 (%12.3) hastada üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Pankreatit tanısı ise çalışma grubumuzdaki hastaların %5'inden azdı. Bu anlamda karaciğer nakli sonrası en sık görülen enfeksiyon solunum yolu enfeksiyonu olup bizim çalışmamızda da pnömoni tespiti edildi ve literatür ile uyumluydu.

Lebel ve arkadaşları (127) tarafından yapılan bir çalışmada septik şoklu hastaların ancak %40'ında etken izole edilebilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada sepsisli hastalarda kan kültürlerinde %31.9 oranında üreme saptanmıştır (128). İnfeksiyonlara bağlı ölümlerin %81'inde etken olarak bakteriyel etkenler suçlanmıştır (129). Bizim çalışmamızda ise üretilen etkenlerin %93'ü bakteriyel etken olması ile bu konuda da literatür ile benzerlik göstermektedir.

E.Coli karaciğer nakli sonrası kan kültüründe *K. pneumoniae* ve *P. Aeruginosa*'dan sonra üretilen en sık gram negatif bakteridir. Bu oran bazı merkezlerde %13'den % 44 e kadar değişmektedir (45). Yapılan çalışmalarda karaciğer nakilli enfeksiyonu olan hastalarda üretilen kültürlerde ki etkenler *Escherischia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, ve *Acinetobacter* olarak üretilmiştir (125-130).

Bizim çalışmamızda enfeksiyon şüphesi ile takip edilen karaciğer nakli olmuş 65'nin 27'sinde (%41.4) kan kültüründe bakteriyel etken üretilmiştir. Bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir. Üretilen etkenlere bakıldığında 14 hastada (%51.8) ile *E. coli*, %22.2 ile *Stafilokokus Aureus* ve %11.1 ile *Klebsiella pneumoniae* üretilmiştir. Çalışmamızda üretilen diğer etkenlerde literatürde belirtilen karaciğer nakli sonrası en sık görülen etkenler ile benzerlik göstermektedir.

Klinikte; ateş/hipotermi, açıklanamayan taşikardi ya da taşipne, periferik vazodilatasyon bulguları, açıklanamayan şok, mental durumda bozulma enfeksiyonu akla getirmelidir. Lökositoz ya da lökopeni, açıklanamayan laktik asidoz, renal ya da

hepatik fonksiyonlarda açıklanamayan değişiklikler, trombositopeni ya da yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), artmış oksijen tüketimi, düşük sistemik vasküler direnç/artmış kardiak atım da enfeksiyonu düşündürmelidir (46).

Bizim çalışmamızda da enfeksiyon grubu ve kontrol grubu arasındaki hastaların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı ve ateşi arasında anlamlı fark vardı. Bu parametreler karaciğer nakli olan enfeksiyon hastaları ile enfeksiyonu olmayan hastaların ayırımında anlamlı parametrelerdir.

Yakın bir zamana kadar transplantasyon cerrahi süresi en az 10 saat, yoğun bakımda kalış süresi ortalama bir hafta ve hastanede yatış süresi bir-üç ay iken; günümüzde karaciğer transplantasyonu cerrahisi beş-sekiz saat, yoğun bakımda kalış süresi 12-48 saat ve hastanede yatış süresi 7-10 güne düşmüştür (131). Ancak bu yatış oranı enfeksiyon varlığında uzamaktadır. Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarının hastanede kalış süresi 45.92 ± 24.34 olarak bulunmuş (132).

Bizim çalışmamızda ise enfeksiyonu olan karaciğer hastalarının hastanede kalış süresi ortalama 16 ± 17 olup yapılan çalışmaya göre daha kısadır. Diğer çalışmaya göre hastanede yatış süresinin kısalığı hastanemizin karaciğer naklindeki deneyim ve tecrübesiyle orantılı olduğu kanısındayız. Çalışmamızda enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatan karaciğer nakli olmuş hastaların enfeksiyon dışı nedenlerle yatanlara oranla daha uzun sürmesi ise literatür ile uyumluydu.

Enfeksiyonu gösteren normal biyomarkerlar örneğin nötrofil sayımı her zaman bakteriyel enfeksiyonu göstermede faydasızdır. Çünkü steroid ve /veya immün supresif kullanımı antisitokin tedavisi gibi bazı durumlarda nadiren yükselir ve buda bakteriyel enfeksiyonu tanımamamıza neden olabilir (122). Yapılan Bir çalışma da karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarının beyaz küre ortalaması 11.74 (3.3-50.3), ve ateş ortalaması 38.5 olarak bulunmuş (133).Yapılan başka çalışmalarda hastaların lökosit değerleri enfeksiyon değeri olarak anlamsız ($p > 0.05$) olarak bulunmuş (118,134).

Bizim çalışmamızda da enfeksiyon grubu ve kontrol grubu arasındaki hastaların beyaz küre sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Beyaz küre değeri karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında anlamsızdır.

Bazı çalışmalarda CRP düzeyindeki değişikliklerin sepsisin erken tanısında ve rezolüsyonunda yararlı olduğu gösterilmiştir (135). CRP düzeyinin düşük olması bakteri enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat

içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (136). Bizim çalışmamızda da CRP değeri düşük olan ancak enfeksiyon varlığından şüphelenilen hastaların yatışlarında enfeksiyon varlığı gözlemlendi.

Maartje ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli olmuş 135 hastada klinik olarak anlamlı enfeksiyonu olan hastalarda CRP'i değeri araştırılmış. CRP değeri ortalama 13,7 olup enfeksiyon değeri olarak anlamlı ($p<0.001$) bulunmuş (118). Bir çalışmada karaciğer nakli olan hastalarda enfeksiyon tespit edilen hastalar ile enfeksiyonu olmayan hastalarda CRP değerinin enfeksiyon grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiş (124.137). Başka bir çalışmada CRP değeri karaciğer nakli olmuş enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslanmış. CRP değeri enfeksiyonu olmayan hastalarda 0.068 ve enfeksiyonu olan hastalarda ise 1.21 bulunmuş ve enfeksiyon açısından anlamlı olduğu tespit edilmiş ($p<0.001$) (138).

Bizim çalışmamızda da karaciğer nakli olan enfeksiyon hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ölçülen CRP değerleri enfeksiyon açısından anlamlıydı ($p<0.001$). CRP karaciğer nakli olmuş hastalarda enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir.

PCT bakteriyel enfeksiyonlara yanıtı gösteren, organ nakli sonrası vakaların tanı ve tedavi takibinde bir sepsis markeri olarak kullanılan bir proteindir (95). Sudhir ve arkadaşlarının Ekim 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında Angalore/Hindistan' da bulunan M. S. Ramaiah Hastanesinde yaptığı çalışmada enfeksiyon tanısı konulan 100 hastada PCT' nin sepsis için mükemmel bir endikatör olduğu ve sepsis şüphesi olan kritik hasta bakımında standart tekniklere PCT testinin eklenmesinin tanısal doğruluğu arttırdığı vurgulanmıştır (123).

Broek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli olmuş hastalarda klinik olarak anlamlı enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitonin değerleri araştırılmış. Prokalsitonin değeri ölenlerde 13.7 ng/mL ve yaşayanlarda 10.9 ng/mL olup bu iki grup arasında anlamlı fark saptanamamış ($p=0.26$). İnfeksiyon hastalarında bakılan PCT değeri ortalama 27,2 ng/mL olup enfeksiyon değeri olarak anlamlı ($p=0.014$) (118). Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli olmuş hastalarda enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasındaki PCT değerleri karşılaştırılmış. Kontrol grubunda olan 18 hastanın ortalama PCT değerleri 0.21 (0.05-2.1) ve enfeksiyonu olan 12 hastanın PCT değeri ise

1.45 (0.11-375.05) olarak tespit edilmiş ve her iki grup arasındaki PRC değeri enfeksiyonu göstermede anlamlı bulunmuş (130). Başka bir çalışmada sepsis tanılı 27 hasta ve enfeksiyonu olmayan 23 hastadan sepsisli hastaların medyan PCT konsantrasyonu 1.00 mg/L iken enfeksiyonu olmayan hastalarda ise 0.18 mg/L bulunmuş (139). Yapılan başka çalışmalarda prokalsitonin değerlerinin enfeksiyon grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ($p<0.001$) (124,138).

Bizim çalışmamızda da karaciğer nakli olan enfeksiyon hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ölçülen Prokalsitonin değerleri enfeksiyon açısından anlamlıydı. ($p<0.002$). Prokalsitonin karaciğer nakli olmuş hastalarda enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir.

Huttunen ve arkadaşları (137) tarafından çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, SAA'nın bakteri enfeksiyonlarında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da karaciğer nakli olan enfeksiyon hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ölçülen SAA değerleri enfeksiyon açısından anlamlıydı ($p<0.001$). SAA karaciğer nakli olmuş hastalarda enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir.

Bir çalışmada Laktat değeri karaciğer nakli olmuş enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında kıyaslanmış. Laktat değeri enfeksiyonu olmayan hastalarda 1.55 mmol/l iken enfeksiyonu olan hastalarda 1.69 mmol/l olarak bulunmuş ve enfeksiyon açısından anlamsız olduğu tespit edilmiş ($p>0.05$) (138). Bizim çalışmamızda ise karaciğer nakli olan enfeksiyon hastaları ile kontrol grubu hastalarının laktat değeri kıyaslandığında Laktat değeri enfeksiyon açısından anlamlı tespit edildi ($p<0.009$). Bu anlamda çalışmamız yapılan diğer çalışmaya göre farklılık göstermekte olup laktat değeri enfeksiyonu tespit etme açısından anlamlı bir parametredir.

Yapılan bir çalışmada enfeksiyon hastalarında IL-6 değerinin enfeksiyon göstergesi olarak kullanışlı bir belirteç olacağı belirtilmektedir (140). Bizim çalışmamızda da enfeksiyonu olan karaciğer nakil hastaların IL-6 değeri ile enfeksiyonu olmayan karaciğer nakilli hastaların IL-6 değeri karşılaştırıldığında IL-6 parametresinin enfeksiyon varlığını gösterdiğini tespit ettik ($p<0.003$). Bu anlamda IL-6 karaciğer nakli olmuş hastalarda enfeksiyon göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir.

Yapılan bir çalışmada sepsis tanısında CRP, PCT ve SAA değerleri kan kültüründe üreme olan hastalar ile üreme olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında

gruplar arasında CRP, PCT ve SAA değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (134). Yapılan başka bir çalışmada ise kültür pozitif grupta, negatif olan gruba göre PCT düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu, CRP değerlerinin ise her iki grup arasında farklı olmadığı bulunmuştur (141).

Bizim çalışmamızda ise CRP değeri hem kültür negatif ve kültür pozitif grup arasında karşılaştırıldığında ($p<0.015$), hem kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ($p<0.001$), hem de kültür negatif ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Yani CRP ile enfeksiyon varlığı anlaşılabilceği gibi kültür pozitif grupta ki CRP değerinin kültür negatif gruptaki CRP değerinden daha anlamlı yüksek bekleneceği söylenebilir. Bu anlamda çalışmamız literatürden de farklılık göstermektedir.

PCT değeri kültür negatif ve kültür pozitif grup arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$) ancak kültür negatif grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farkın olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Aynı zamanda PCT değeri kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Yani kültür pozitif gruptaki PCT değeri hem kültür negatif gruba oranla hem de kontrol grubuna oranla daha yüksek beklenebileceği ancak kültür negatif grup ile kontrol grubu ayırımında anlamsız olduğu söylenebilir. Bu anlamda kültür pozitif gruptaki PCT yüksekliği yapılan bazı çalışmaları desteklemektedir.

SAA değeri hem kültür negatif grup ile kültür pozitif grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farkın olmadığı tespit edildi. ($p>0.05$). Ancak hem kültür negatif ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ($p<0.001$), hem de kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu edildi ($p<0.001$). Yani SAA değeri enfeksiyon varlığını gösterirken kültür pozitif ve kültür negatif grup ayırımında yetersiz bir parametre olduğu söylenebilir. Bu anlamda çalışmamız literatür ile uyumlu sonuç göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada enfeksiyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki laktat değeri karşılaştırıldığında laktat değerinin enfeksiyonu göstermede yetersiz olduğu gösterilmiş ($p>0.05$) (138). Bizim çalışmamızda ise laktat değeri kültür pozitif grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Ancak kültür negatif ve kültür pozitif grup arasında karşılaştırıldığında

anlamli farkin olmadigi tespit edildi ($p>0.05$). Yani laktat degeri kultur pozitif grup ile enfeksiyonu olmayan grup arastirinda kullanilabilirken enfeksiyon grubundaki kultur pozitif ve negatif ayriminda kullanilamayacağı soylenebilir.

Yapilan literatur taramasinda IL-6'nin enfeksiyon parametresi olabilecegi konusunda yayinlarin oldugu ancak hastalarin kulturlerinde ureme varligina ya da ureme olmamasina gore IL-6 degerinin karstisirlidigi bir calismaya rastlamadik. Bizim calismamizda ise IL-6 degeri kultur negatif grup ile kultur pozitif grup arastirinda karstisirlidiginde anlamli farkin oldugu tespit edildi. ($p<0.001$). Aynı zamanda IL-6 degeri kultur pozitif grup ile kontrol grubu arastirinda karstisirlidiginde da anlamli farkin oldugu tespit edildi. ($p<0.001$). Ancak IL-6 degeri kultur negatif grup ile kontrol grubu arastirinda karstisirlidiginde anlamli farkin olmadigi tespit edildi. ($p>0.05$). Yani kultur pozitif grupta IL-6 degeri kultur negatif gruba gore daha yuksek beklenebilecegi soylenebilir. Bu anlamda calismamizin literatüre katkı saglayacağı ve bu anlamda yeni calismalara yol açacağı kanisındayiz.

Çetinkaya ve arkadaslarinin yaptiklari calismada virus ve bakteri enfeksiyon gruplarinda CRP-PCT, CRP-SAA arastirinda pozitif iliski bulmuslardir (134). Baska bir calismada ise CRP ile IL-6 arastirinda korelasyon ise 0.64 (95% CI, 0.48—0.76), CRP ve Prokalsitonin arastirinda korelasyon 0.5 (95% CI, 0.31—0.65) olarak anlamli bulunmus (125). Bizim calismamizda da CRP'nin PCT, SAA, Laktat ve IL-6 ile aralarinda pozitif bir korelasyonun oldugu tespit edildi. Bu veriler literatur ile uyumluydu. CRP'nin en guclü korele oldugu parametre ise SAA oldugu tespit edildi. Yani CRP yuksekliginde en çok SAA yuksekliginin de beklenecegi soylenebilir.

Yapilan bir calismada ise karaciğer nakli olmus enfeksiyon hastalarinda PRC, CRP ve IL-6 nin korelasyonuna bakilmis. Prokalsiyonin ve IL-6 arastirinda korelasyon 0.26 (95% CI, 0.04—0.46) olarak anlamli bulunmus (125). Bizim calismamizda da PCT'nin CRP, SAA, Laktat ve IL-6 ile aralarinda pozitif bir korelasyonun oldugu tespit edildi. Bu veriler literatur ile uyumluydu. PCT'nin en guclü korele oldugu parametre ise IL-6 oldugu tespit edildi. Yani PCT yuksekliginde en çok IL-6'nin yuksekliginin de beklenecegi soylenebilir.

Farahat O ve arkadaslari tarafından yapilan bir calismada laktat seviyesi ile IL-6 arastirinda iliski karaciğer nakli yapilan SIRS hastalarinda degerlendirilmis. Calismaya 40 karaciğer nakli olmus hasta dahil edilmiş. Bu calismada laktat seviyesi ile IL-6

arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış (142). Bizim çalışmamızda ise Laktat değerinin sadece SAA ile arasında pozitif bir ilişkinin olmadığı ancak diğer çalışma parametrelerimiz olan CRP, PCT ve IL-6 arasındaki ilişkinin pozitif olduğu tespit edildi. Hatta laktat'ın en fazla pozitif korelasyon gösterdiği parametrenin IL-6 olduğu tespit edildi. ($p < 0.001$, *698). Bu anlamda çalışmamız literatürden farklılık göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli olan hastalarda enfeksiyon tespit edilen 30 sepsis hastasında CRP'nin cut-off değeri 10.4 belirlenmiş, 95% CI 1.4-16.8 ile sensitivitesi ise %36, spesivitesi ise %96.6 belirlenmiş (124).

Bizim çalışmamızda ise CRP'nin cut-off değeri 2.51 olarak belirlendiğinde 95 % CI 1,08-13,02 ile sensitivitesi %71, spesifitesi %93.8 olarak tespit edildi. CRP'nin PPD %38,4 (0,30-0,47) ve NPD %61,5 (0,52-0,69) olarak tespit edildi Bu anlamda CRP değeri 2.51'in üzerinde olduğu zaman enfeksiyon riskinde 3.75 kat artış bekleneceği ve bu değer altında ise %61.5 ihtimalle enfeksiyonun olmadığı tahmin edilebilir.

Bir çalışmada Prokalsitoninin cut-off değeri 9.3 belirlenip %95 CI 1.2-69.2 ile sensitivitesi %32, spesivitesi ise %96.6 tespit edilmiş (124). Başka bir çalışmada PCT için üst sınır değer 1.00 ng/ml olarak belirlendiğinde sepsisli hastalar için sensitivitesi %70, spesifisite %91, PPV %90 ve NPV %72 bulunmuş (139). Yapılan bir meta-analizde 6 çalışmada ve 77 karaciğer nakilli hasta değerlendirilmiş. Meta-analiz sonucunda prokalsitonin cut-off değeri 6.12 (3.79-9.88) olarak bulunmuş. Prokalsitonin sensitivitesi %90 ve spesifitesi ise %85 olarak bulunmuştur (143).

Bizim çalışmamızda ise PCT'nin cut-off değeri 0.217 olarak belirlendiğinde 95 % CI 2,81-42,94 ile sensitivitesi %66.2, spesifitesi %90.8 olarak tespit edildi. PCT'nin PPD %37,6 (0,29-0,46)ve NPD %62,3 (0,53-0,70) olarak tespit edildi Bu anlamda PCT değeri 0.217'nin üzerinde olduğu zaman enfeksiyon riskinde 11 kat artış bekleneceği ve bu değer altında ise %62.3 ihtimalle enfeksiyonun olmadığı tahmin edilebilir.

Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli olmuş olan enfeksiyon hastalarında laktat düzeyinin ROC Curve değeri 0.55 (95%CI= 0.40; 0.70) olarak tespit edilmiş. Aynı çalışmada laktat düzeyinin mortalite üzerine etkisine bakılmış ve mortalite üzerinde etkisinin anlamsız olduğu tespit edilmiş ($p > 0.05$) (144).

Bizim çalışmamızda ise laktat'ın cut-off değeri 11.75 olarak belirlendiğinde 0.84 (95%=0.30;2.33) ile enfeksiyon riskini göstermede anlamlı olmadığı tespit edildi.

Ancak laktat değeri 11.75 iken sensitivitesi %60, spesifitesi ise %47.1 tespit edildi. Bu anlamda laktat değerine göre risk artışı belirleyemeyeceğimizi söyleyebiliriz.

Yapılan başka bir çalışmada enfeksiyon riskini belirlemek açısından hastalar 2 gruba ayrılarak SAA düzeylerine bakılmış. SAA değerinin enfeksiyonun ciddiyetinin belirlenmesinde anlamsız bir belirteç olduğu saptanmış (145).

Bizim alışmamızda ise SAA'nın cut-off değeri 2.35 olarak belirlendiğinde 2,56 (0,79-8,3) ile enfeksiyon riskini göstermede anlamlı olmadığı tespit edildi. Ancak SAA değeri 2.35'in iken sensitivitesi %71, spesifitesi ise %93.4 tespit edildi. SAA'nın PPD %37,6 (0,29-0,46) ve NPD %62,3 (0,53-0,70) tespit edildi. Bu anlamda SAA değeri 2.35'in altında ise %62.3 ihtimalle enfeksiyonun olmadığı tahmin edilebilir.

Yapılan bir çalışmada IL-6 için cut - off değeri 3,05 iken sensitivite %96 ve Spesifite %36 olarak bulunmuş (125). Bizim alışmamızda ise IL-6'nin cut-off değeri 21.14 olarak belirlendiğinde 95 % CI 1,08-13,02 ile sensitivitesi %70.8, spesifitesi %76.9 olarak tespit edildi. IL-6'nın PPD %46,9 (0,38-0,55) ve NPD %53,0 (0,44-0,61) olarak tespit edildi Bu anlamda IL-6 değeri 21.14'n üzerinde olduğu zaman enfeksiyon riskinde 3.75 kat artış bekleneceği tahmin edilebilir.

Perrakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli olmuş ve enfeksiyonu olan 32 hasta incelenmiş. Bu alışma sonucunda hastaların 5'i (%16) alışma sonunda ex olmuş ve 27'si (%84) ise taburcu olmuş (146). Başka bir çalışmada ise karaciğer nakli olmuş 135 hastada klinik olarak anlamlı enfeksiyonu olan hastaların hastanede kalış süresi ortalama 29 gün olup çalışmada sonunda enfeksiyon hastalarının 16 (%12)'sı ex olmuş (118). Bizim alışmamızda ise çalışma sonunda enfeksiyonu olan 65 hastanın 8 (%12)'i ex oldu. Bu anlamda çalışmamızın mortalite oranı literatür ile benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Karaciğer nakli olan hastalarda enfeksiyon varlığını tespit etmek diğer hastalara oranla daha zordur.
2. Ülkemizde karaciğer nakli olan hastaların en fazla nakil nedeni HBV'dir.
3. Karaciğer nakli olan hastaların enfeksiyon varlığını gösteren en sık başvuru şikayeti ateştir.
4. İnfeksiyonu olan karaciğer nakilli hastaların vital bulguları enfeksiyonu olmayan diğer rahatsızlıkları mevcut olan hastalara göre farklılık göstermektedir.
5. İnfeksiyonu olan karaciğer nakilli hastalarda enfeksiyon varlığını göstermede beyaz küre sayısı anlamlı değildir.
6. Karaciğer nakli olan hastalarda CRP, PCT, Laktat, SAA ve IL-6 parametreleri ile enfeksiyon varlığı tespit edilebilir.
7. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarının hastanede yatış süresi enfeksiyonu olmayan ve diğer problemleri olan karaciğer nakli olmuş hastalara göre daha uzundur.
8. CRP, PCT ve IL-6 değerleri kültür negatif hastalara oranlar kültür pozitif olan hastalar da daha yüksektir.
9. SAA ve Laktat değerleri kültür pozitif ve kültür negatif hastalar arasında anlamlı değildir.
10. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında en fazla solunum yolları enfeksiyonu görülür.
11. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında en sık rastlanan etken *E. Coli*'dir.
12. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında CRP değerinin PCT, SAA, Laktat ve IL-6 ile anlamlı bir ilişkisi olup en fazla SAA yüksekliği ile birliktelik gösterir.
13. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında PCT değerinin CRP, SAA, Laktat ve IL-6 ile anlamlı bir ilişkisi olup en fazla IL-6 yüksekliği ile birliktelik gösterir.
14. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında Laktat değerinin SAA anlamlı bir ilişkisi yoktur ancak en fazla IL-6 yüksekliği ile birliktelik gösterir.
15. Karaciğer nakli olan enfeksiyon hastalarında IL-6 değerinin CRP, PCT, SAA ve Laktat ile anlamlı bir ilişkisi olup en fazla laktat yüksekliği ile birliktelik gösterir.
16. Prokalsitonin yüksekliğinin hastanede yatış süresi ile anlamlı bir ilişkisi vardır.
17. PCT enfeksiyonu tespit etmede CRP ve IL-6 ya oranla daha anlamlıdır.
18. Laktat ve SAA enfeksiyon riskini tespit etmede faydasızdır.

Sonuç olarak karaciğer nakli olan ve enfeksiyon şüphesi ile acile başvuran hastalarda enfeksiyon varlığını tespit etmek için CRP, PCT, Laktat, SAA ve IL-6 parametreleri kullanılabilir. CRP, PCT ve IL-6 değerlerinin anlamlı yüksekliğinde hastaların kültürlerinde üreme olacağı tahmin edilebilir.



KAYNAKLAR

- 1- Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, Cámara R, Jarque I, Montejo M, Torre-Cisneros J, Miguel Cisneros J, Fortún J, López-Medrano F, Gurguí M, Muñoz P, Ramos A, Carratalá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007; 7: 2579-86
- 2- Van DC, Blumberg EA. Multidrug resistant gramnegative bacteria in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 27-34
- 3- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality postliver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420-27
- 4- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
- 5- Dinarello CA. The acute phase response. In: Bennett JC, Plum F (eds). *Cecil Textbook of Medicine. 20th ed*, Philadelphia, WB Saunders, 1996: 1535-7.
- 6- Pozo JL. Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008;14: 4977-83
- 7- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
- 8- Pahlke K, Oberhoffer M, Karzai W, et al: *Intensivmed* 34:381,1997
- 9- Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265: 501-23.
- 10- Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 392-415.
- 11- Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet*, 1994 343,1233-4.
- 12- De Villa VH, Lo CM, Chen CH. Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*, 2003 15(Suppl), 2-5.
- 13- Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S, et al. Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995:122:275-6.

- 14- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al. Adult to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997;226:261-9.
- 15- Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998;66:1313-6.
- 16- Data from the United Network for Organ Sharing. <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp>.
- 17- Broelsch CE, Frilling A, Testa G, Malago M. Living donor liver transplantation in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003;15:3-6.
- 18- De Villa V, Lo CM Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncologist*, 2007;12:1321-31.
- 19- Kasapoğlu B, Yalçın KS, Türkay C. *Güncel Gastroenteroloji* . 2010;14: 96-102
- 20- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. European Liver Transplant Association. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003 Dec ;9 (12):1231-43.
- 21- Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*, 2007;83:588-92
- 22- Moon DB, Lee SG, Hwang S et al. Living donor liver transplantation for acute-on-chronic liver failure; Is it justified? Presented on ILTS meeting in Paris 2008. *Liver Transpl*, 2008;14:241.
- 23- Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;30:4771-5.
- 24- Duclos-Valée J-C, Yilmaz F, Johanet C, Roque-Afonso A-M, Gigou M, Trichet C, et al. Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis? *Clin Transpl* 2005;19:591-9.
- 25- Aladag M. *Viral Hepatit Kitabı*, 2009: 255-78
- 26- Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:225-37.
- 27- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of

- small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 28- Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. Reappraisal of seventh-day syndrome following living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:61
- 29- Memon MA, Karademir S, Shen J, Koukoulis G, Fabrega F, Williams JW, et al. Seventh Day Syndrome--acute hepatocyte apoptosis associated with a unique syndrome of graft loss following liver transplantation. *Liver* 2001;21:13-7.
- 30- Sheiner, PA, Magliocca, JF, Bodian, CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving ≥ 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781.
- 31- Ojo, AO, Held, PJ, Port, FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931.
- 32- The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110.
- 33- Bigam, DL, Pennington, JJ, Carpentier, A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87.
- 34- Navasa, M, Bustamante, J, Marroni, C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: Prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996;25:64.
- 35- European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344:423
- 36- Munoz, SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1:29.
- 37- Gisbert, C, Prieto, M, Berenguer, M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: Prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997;3:416.
- 38- Pruthi, J, Medkiff, KA, Esrason, KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *LiverTranspl* 2001;7:811.
- 39- Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52.

- 40- Duvoux, C, Pageaux, GP, Vanlemmens, C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103.
- 41- Van den BR, Van GB, Wijffels M, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:928.
- 42- Torbenson, M, Wang, J, Nichols, L, et al. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37.
- 43- Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, Czerwinski J, Malkowski P, Sawicka Grzelak A, Kot K, Wroblewska M, Rowinski W, Durlik M, Paczek L, Luczak M. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Med Sci Monit* 2009; 15: 628-37
- 44- Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, Pirsch J, McDermott J, Kalayoglu M, Maki DG. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 517-525
- 45- Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 835-843
- 46- Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djillali Annane, et all. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 47- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.
- 48- 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(6): 1644-55.

- 49- 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.
- 50- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078–2086
- 51- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 77–84.
- 52- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez- Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
- 53- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
- 54- Shanley TP, Hallstrom C, Wong HR. Sepsis. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): *Pediatric Critical Care* (3rd ed) Philadelphia: *Mosby*, 2006: 1474-93.
- 55- Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Br Med J* 2003; 326: 262-266.
- 56- Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005; 365: 63-78.
- 57- Cornell TT, Shanley TP. Signal transduction overview. *Crit Care Med*. 2005; 33:410-3
- 58- Zingarelli B. Nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med*. 2005; 33: 414-6
- 59- Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med*. 2005; 33: 492-5.
- 60- Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res*. 1994; 28: 34-9.
- 61- Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 316-21.
- 62- Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43

- 63- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- 64- Von Müller L, Klemm A, Durmus N, Weiss M, Suger-Wiedeck H, Schneider M, et al. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1288-95.
- 65- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002; 360: 219-23.
- 66- Alain Rudiger, Martin Stotz, Mervyn Singer Cellular processes in sepsis. *SWISS MED WKLY* 2008; 138(43-44): 629-634
- 67- Haris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. *Manifestations of Sepsis* 1987; 147(11): 1895-906
- 68- Young LS, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Sepsis syndrome in: *Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed.* New York: Churchill Livingstone, 1995; 690-705
- 69- Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative Sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14(6): 1213-28
- 70- Munford, R.S. , Sepsis, In: Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin, R., Eds, Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed., Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, section E 2005; 67: 906-926.
- 71- Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE. Hastane enfeksiyonu etkeni Opportunist Gram-negatif Çomaklar. *1. Türk Hastane enfeksiyonu Kongresi Kitabı* 1992; 32-6
- 72- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Onsdine RV: Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5452-5455.
- 73- 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. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
- 74- Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 40-45.

- 75- Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29: 352-360
- 76- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intraabdominal hypertension in the critically ill: *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1 317
- 77- Kortgen A, Niederprum P, Bauer M: Implementation of an evidence-based Standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 943-949
- 78- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1572-1578
- 79- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596
- 80- Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964
- 81- Backer D.D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2012 Vol. 40, No. 3;1-6
- 82- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871
- 83- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-7.
- 84- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med* 1998;24:185-8.
- 85- Marhaug G, Downton SB. Serum amyloid A: An acute-phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1994; 8: 545-66
- 86- Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine-like properties. *Scand J Immunol* 1998; 48: 410-8.

- 87- Shainkin KR, Berlyne G, Zimlichman S, Sorin HR, Nyska M, Danon A. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF-induced fever and hypothalamic PGE2 in mice. *Scand J Immunol* 1991; 34: 179-83.
- 88- Gatt ME, Urieli SS, Preciado PL, et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 414-20.
- 89- Marhaug G, Permin H, Husby G. Amyloid-related serum protein (SAA) as an indicator of lung infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 861-6.
- 90- Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000;24:630-8.
- 91- Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584-9.
- 92- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485-91.
- 93- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
- 94- Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86:313-23.
- 95- Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. Third edition. Stuttgart, New York. 2000
- 96- Altunkan Özer Z. Sepsis tanı yöntemleri ve biyomarkerlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:24-28.
- 97- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS* 1984;167:93-5.
- 98- Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;13:595-602.
- 99- Nijsten MWN, Olinga P, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458-4.
- 100- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
- 101- Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE *Fundamental Immunology. 3rd ed.* New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.

- 102- Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
- 103- Dinarello CA. IL-1 and TNF. In: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publication 1993;1: 267-313
- 104- Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy*. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314.
- 105- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of T cell mediated immun reactions. In *Cellular and molecular Immunology*. 3rd ed. USA: WB Saunders Company 1997;13:286.
- 106- Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. *FEBS LETT* 1989; 237-242.
- 107- Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry*. 2001;47:1016-1022.
- 108- Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. *John Libbey Euro Text*. Paris 1991; 2950
- 109- Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *The Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-498
- 110- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bresma RJF, et al. Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710.
- 111- Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510-515
- 112- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601e14
- 113- Chong AS, Alegre ML. The impact of infection and tissue damage in solid-organ transplantation. *Nat Rev Immunol* 2012;12:459e71.

- 114- Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. *MMWR* 1990; 39: 31-4
- 115- Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512e25
- 116- Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8(1): 12-20.
- 117- Chen J, Wang Y, Shen Z, et al. Early diagnostic value of plasma PCT and BG assay for CRBSI after OLT. *Transplant Proc.* 2011 Jun;43(5):1777-9
- 118- Maartje A. J. van den Broek, Steven W. M. Olde Damink, Bjorn Winkens, Christoph E. Broelsch, Massimo Malago', Andreas Paul, and Fuat H. Saner. Procalcitonin as a prognostic marker for infectious complications in liver transplant. Recipients in an intensive care unit. *Liver Transplantation* 16:402-410, 2010
- 119- Montalbano M, Neff GW. An update in liver transplantation in patients with hepatitis B and hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:109-26.
- Gd-hy McCauley J, Van Thiel D, Starzl TE, et al. Acute and chronic renal failure after liver transplantation. *Nephron* 1990;55:121-8
- 120- Jian-Feng W, Rong-Yao W, Juan C, Bin OY, Min-Ying C, Xiang-Dong G. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 587-592
- 121- Ayna TK, Şentürk H, Tozkır H, Gürtekin M, Carin M. İmmünesupresif ilaçların etki mekanizması. *Gaziantep tıp dergisi* 2009; 15(3): 42-77
- 122- Cooper D, Sharples L, Cornelissen J, Wallwork J, Alexander G, Trull A. Comparison between procalcitonin, serum amyloid A, and C-reactive protein as markers of serious bacterial and fungal infections after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1808e10.
- 123- Sudhi Ur, Venkatachalaiah R K, Kumar T.A, Rao M.Y, and Kempegowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis Indian. *J Crit Care Med.* 2011; 15(1): 1-5.

- 124- Paugam-Burtz C, Albuquerque M, Baron G, Bert F, Voitot H, Delefosse D, Dondero F, Sommacale D, Francoz C, Hanna N, Belghiti J, Ravaud P, Bedossa P, Mantz J, Paradis V. Plasma proteome to look for diagnostic biomarkers of early bacterial sepsis after liver transplantation: a preliminary study. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):926-35.
- 125- Tassos G, Anil D, Sanjay B, Jim W, Roy S, Tracy D, Nigel H, Anita V. Baseline evaluation of serum markers of inflammation and their utility in clinical practice in paediatric liver transplant recipients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2012) 36, 365—370
- 126- Alexander JA, Demetrius AJ, Gavaler JS, et al. Pancreatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:1062-5
- 127- Lebel M, Tapiero B. Bacteremia, sepsis and septic Shock. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002; p.279-95
- 128- Çapraz H. SIRS, sepsis, septik şok olgularında tanı, izlem ve prognoz ölçütü olarak prokalsitonin, CRP, mannoz bağlayan lektin düzeylerinin önemi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Gühane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi; 2007.
- 129- Paya CV, Hermans PE: Bacterial infection s after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 499-504, 1989
- 130- Maria CMC, Uenis T, Ana CAT, Claudio R, Eduardo JT. Is procalcitonin useful to differentiate rejection from bacterial infection in the early post-operative period of liver transplantation in children?. *Pediatr Transplantation* 2009: 13: 1004–1006
- 131- David JK. Liver transplantation. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc, 2005.
- 132- Xing L, Da-Xiang W, Yan-Hong Z, Yan-Nan H, Mandell MS. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:370-376
- 133- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006, 34:1996-2003
- 134- Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol* 2009; 29: 225-31

- 135- Ghillani PP, Motte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant disease. *Cancer Res* 1989;48:6845-5
- 136- Kono T, Otsuka M, Ito M et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9
- 137- Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S et al. Correlations between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 2003; 35; 488-90
- 138- Gian PC, Claudio P, Michael M, Antonio S, Daniela B, Laura S. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care August* 2004 Vol 8 No 4 234-242
- 139- Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis G.M, Tsantes A, Kopterides P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 213
- 140- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin- 6, and interleukin- 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
- 141- Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 20-6
- 142- O. Farahat, M. Salah, A. Mokhtar, F. Abouelfetoh, D. Labib, and H. Baz. The Association of Promoter Gene Polymorphisms of the Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 with Severity of Lactic Acidosis During Liver Transplantation Surgery. *Transplantation Proceedings*, (2012)44, 1307–1313
- 143- Yu XY, Wang Y, Zhong H, et al. Diagnostic Value of Serum Procalcitonin in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc.* 2014 Jan-Feb;46(1):26-32. doi:10.1016/j.transproceed.2013.07.074.)
- 144- Nathalia C, Tiago S, Daniel C, Thiago F, Enio DM, Anibal BF, Orlando C, Silva E. Can joint analysis of postoperative MELD, base excess and blood lactate levels be used as an index of postoperative outcome for patients submitted to liver transplantation? *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol. 28 (supl. 1) 2013 – 54-60

- 145- Çelebi S, Bulur N, Hacımustafaoğlu M, Özakın C, Çakır D, Bozdemir ŞE, Çetin BŞ. Çocuklarda Bakteri İnfeksiyonlarının Tanısında C-Reaktif Protein, Prokalsitonin ve Serum Amiloid-A Düzeylerinin Karşılaştırılması. *J Pediatr Inf* 2013; 7: 147-56
- 146- Perrakis A, Yedibela S, Schellerer V, et al. Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Dec;42(10):4187-90

