

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**KRİTİK BAKIM HASTALARINDA İMMUNOSUPRESİF
ASİDİK PROTEİN (İAP), TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN DURUMUN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Elif ÖZSAĞLAM ALTOTNJI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

TC

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANA BİLİM DALI

**KRİTİK BAKIM HASTALARINDA İMMUNOSUPRESİF
ASİDİK PROTEİN (İAP), TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN DURUMUN PROGNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Elif ÖZSAĞLAM ALTOTNJI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ZERRİN DEFNE DÜNDAR

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Acil tıbbi bakış açısı ve bitmez tükenmez enerjisi ile acil tıbbın gelişmesine önderlik eden, ismi acil tıpla özdeşleşmiş, Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr.A. Sadık GİRİŞGİN hocam'a,

Eğitimime sağladığı katkılarından dolayı, tez danışmanım olmasından onur ve gurur duyduğum sayın Doç.Dr. Zerrin Defne DÜNDAR hocam'a

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygı değer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Gül, Doç.Dr. Sedat KOÇAK 'a

Sağladıkları katkılarından dolayı fakültemiz, Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr. İbrahim Kılınç hocam'a ve Arş. Gör. Nejla Özer'e,

Ana bilim dalında birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil tıp kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Fedakarlıklarıyla hep yanımda olan, iyi günümde kötü günümde desteğini esirgemeyen sevgili eşim S.Aziz Altotnji, kızım Aliye Nesrin, annem, babam ve kardeşlerim Ali, M.Yasin ve İbrahim Özsağlam' a

Sonsuz teşekkürler ediyorum.

Dr. ELİF ÖZSAĞLAM ALTOTNJI
23.09.2018

ÖZET

Kritik bakım hastalarında immunosupresif asidik protein (İAP), total oksidan ve total antioksidan durumun prognostik değeri , Dr.Elif ÖZSAĞLAM ALTOTNJI, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018

Amaç:Bu prospektif çalışmada, acil yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik bakım hastalarının başvuru anında ölçülen immünsüpresif asidik protein (İAP), total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve IL-6 düzeylerinin prognostik değerini belirlemek amaçlanmaktadır. Çalışmanın ana sonlanım noktası hastane içi mortalite, ikincil sonlanım noktaları ise APACHE II ve SOFA skorları olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15 Aralık 2014-1 Nisan 2015 tarihleri arasında 161 hasta dahil edildi. N.E.Ü. Meram Tıp acil kritik bakım ünitesindeki genel yoğun bakım hastalarında; yoğun bakıma kabul sırasında ilk rutin tetkikler için alınan kan örneklerinin arta kalan kısmından İAP, TOS ve TAS, IL-6 düzeyleri ölçüldü.APACHE II ve SOFA skorları değerlendirildi. İAP, TOS, TAS ve IL-6 düzeyleri biyokimya laboratuvarlarımızda ELISA kitleri yardımıyla ölçüldü.Veriler SPSS verison 20.0 kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların demoğrafik verileri, vital bulguları ve tanıları öncelikle değerlendirildi. Çalışma grubu mekanik ventilasyon alan ve almayan grup olarak ikiye ayrılıp; çalıştığımız markırlara bakıldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan grupta IL6, TOS VE OSI belirteçleri anlamlı ($p < 0,001$) iken; IAP VE TAS değerleri anlamsızdı ($p > 0,001$). Ayrıca çalışma popülasyonumuzu sağ ve ex grupları olarakta değerlendirdik. Ex grubunda IL6, TASve TOS değerleri anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). IAP ve OSI belirteçleri düzeylerinde ise sağ ve ex gruplarında anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: IAP literatürdeki çelişmelerde kanser hastalarında bakılmış olup; genel yoğun bakım hastalarında hiç çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda IL6, TAS VE TOS belirteçleri genel yoğun bakım hastalarında ex ve mekanik ventilasyona bağlı gruplarda anlamlı yüksek bulunmuştur. IAP ise çalışılan gruplarında akut fizyolojik stresin ilk günlerde düştüğü fikrini desteklemekte ancak zamana karşı değişim konusunda araştırma yapılmıslı gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmunosupresif Asidik Protein (İAP), Total Oksidan Durum(TOS), Total Antioksidan Durum (TAS), Kritik Bakım Hastaları

ABSTRACT

The prognostic value of immunosuppressive acidic protein (IAP), total oxidant and total antioxidant status in critical care patients ,Dr. Elif ÖZSAĞLAM ALTOTNJİ, Specialty Dissertation, Konya, 2018

Purpose:In this prospective study, it is aimed to investigate the prognostic value of immunosuppressive acidic protein (IAP), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), and IL-6 levels that will be measured in critically ill patients followed up in emergency department critical care unit. The primary end point of the study is in-hospital mortality. The secondary end points are APACHE II and SOFA scores.

Material and Method: 161 patients were included in the study between December 15, 2014 and April 1, 2015. General intensive care patients in N.E.Ü. Meram Medical emergency critical care unit; during the admission to the ICU, IAP, TOS and TAS, IL-6 levels were measured from the remaining part of the blood samples taken for the first routine examinations. APACHE II and SOFA scores were evaluated. IAP, TOS, TAS and IL-6 levels were measured by ELISA kits in our biochemistry laboratories. Data were collected using SPSS version 20.0.

Results: The demographic data, vital signs and diagnoses of the patients included in the study were firstly evaluated. The study group was divided into two groups; we looked at the markers. IL6, TOS and OSI markers were significantly ($p < 0.001$) in the group requiring mechanical ventilation; IAP and TAS values were insignificant ($p > 0.001$). In addition, we evaluated our study population as right and ex groups. In the Ex group, IL6, TAS and TOS values were significantly higher ($p < 0.001$). No significant difference was found in right and ex groups in IAP and OSI markers levels.

Conclusion: IAP has been reviewed in patients with cancers in the literature; have not been studied in general intensive care patients. In our study, IL6, TAS and TOS markers were found to be significantly higher in the general intensive care unit groups due to ex and mechanical ventilation. IAP supports the idea that acute physiological stress has fallen in the first few days, but research on change against time is needed.

Keywords: Immunosuppressive Acidic Protein (IAP), Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status(TAS), Critical Care Patients

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ VE KRİTİK HASTA TANIMI	
2.2 TARİHÇE	
2.3 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNİN SINIFLANIRILMASI	
2.4 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNE HASTA YATIRILMASI	
2.5 ACİL YOĞUN BAKIM HASTALARININ ÖZELLİKLERİ	
2.6 İMMUN SİSTEM	
2.6.1 Antijen	
2.6.2 İmmun Yanıtı Özellikleri	
2.6.3 İmmun Tolerans	
2.6.4 İmmun Sistem Organları ve Hücreleri	
2.6.5 Hücre Adezyon Molekülleri	
2.6.6 İmmun Sistemi Baskılayan Durumlar	
2.7 KULLANILAN PARAMETRELER	
2.7.1 İnterlökin 6 (İl 6)	
2.7.2 Oksidanlar Ve Antioksidanlar	
2.7.2.1 Oksidatif Stres Markırları [Total Oksidatif Stres (TOS), Total Antioksidatif Stres (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)]	
2.7.3 İmmunosupresif Asidik Protein (IAP)	
2.8 BİLİNÇ DÜZEYİNİN TAKİBİ	
2.8.1 Klinik İzlem Skalaları:	
2.8.1.1 GKS	
2.8.1.2 APACHE II Skoru	
2.8.1.3 SOFA Skoru	
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1 DIŞLANMA KRİTERLERİ	
3.2 İSTATİSTİKİ YÖNTEM	
4. BULGULAR	
5. TARTIŞMA	
6. SONUÇ	
7. KAYNAKLAR	

TABLolar

Tablo 2.1: Hematopoetik kök hücreden myeloid ve lenfoid progenitör hücre gelişimi

Tablo 2.2: Gloskow Koma Skalası

Tablo 2.3: Toplam skor ile mortalite arasındaki paralellik

Tablo 2.4: APACHE II skorum sistemi

Tablo 2.5: APACHE II yaş skoru

Tablo 2.6: SOFA Skorum sistemi

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Tablo 4.2: Hastaların acil yoğun bakımda ana yatış tanıları

Tablo 4.3: Acil yoğun bakımdaki hastaların yatış tanılarına ek tanıla

Tablo 4.4: Çalışma popülasyonunun vital bulguları

Tablo 4.5: Çalışma popülasyonunun laboratuvar bulguları

Tablo 4.6: Çalışma popülasyonundabelirteç düzeyleri

Tablo 4.7: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının demografik özellikleri

Tablo 4.8: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının vital bulguları

Tablo 4.9: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının laboratuvar bulguları

Tablo 4.10: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının belirteç düzeyleri

Tablo 4.11: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının demografik özellikleri

Tablo 4.12: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının vital bulguları

Tablo 4.13: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının laboratuvar bulguları

Tablo 4.14: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının belirteç düzeyleri

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: İmmun sistemin kompenentleri

Şekil 4.1: Çalışma akış diyagramı

Şekil4.2: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında İAP düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.3: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.4: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.5: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.6: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında İAP düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.7: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.8: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.9: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.10: APACHE II ve SOFA skorlarının hastane içi mortalite tahmin ROC eğrileri

Şekil 4.11: Yoğun bakıma kabul İL-6 ve TOS düzeylerinin hastane içi mortalite tahmin ROC eğrileri

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABAP: 2,2'-azo-bis (2-amidinopropan) (=ABAP)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABTS: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

AIDS: Acquired İmmun Deficiency Syndrome

ALT: Alanin Amino Transferaz

APACHE II Skoru: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

aPTT: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendrom

AST: Aspartat Amino Transferaz

AUC: ROC Curve-Eğri Altında Kalan Alan

CD4: CD4

CD27L: CD27 Ligand

CD30L: CD30 Ligand

CD40L: CD40 Ligand

Cr: Kreatinin

CRP: C-Reaktif Protein

CSF: Koloni Stimule Edici Faktörler

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ELISA: Linked İmmunosorbent Assay

FasL: Fas Ligand

G-CSF: Granulosit Koloni Stimule Eden Sitokin

GIS-H: Gastro İntestinal Sistem-Hemoraji

GKS: Gloskow Koma Skalası

GM-CSF: Granulosit ve Monosit Koloni Stimule Eden Sitokin

gp130: Glikoprotein 130

Hb: Hemoglobin

HCO₃: Bikarbonat-Hidrojen Karbonat

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HOCl: Hipokloröz Asit

IgA: Immun Globulin A

IgG: Immun Globulin G

IgE: Immun Globulin E

IgM: Immun Globulin M

IFN: Interferon

IFN - γ : Interferon Gama

IL-1: Interlökin-1

IL-2: Interlökin-2

IL-3: Interlökin-3

IL-4: Interlökin-4

IL-5: Interlökin-5

IL-6: Interlökin-6

IL-7: Interlökin-7

IL-9: Interlökin-9

IL10: Interlökin-10

IL-11: Interlökin-11

IL-12: Interlökin-12

IL-13: Interlökin-13

IL-14: Interlökin-14

IL15: Interlökin-15

IL16: Interlökin-16

IL17: Interlökin-17

IL-18: Interlökin-18

IL-19: Interlökin-19

IL-20: Interlökin-20

IL-22: Interlökin-22

IL-23: Interlökin-23

IL-24: Interlökin-24

IL25: Interlökin-25

IL-26: Interlökin-26

IL-27: Interlökin-27

IL-28: Interlökin-28

IL-29: Interlökin-29

IL1 β : Interlökin-1 Beta

IL-6R: IL-6 Reseptörü

INR: Uluslararası Düzeltme Oranı

ISS: Injury Severity Score; Travma Siddet Skoru

İAP: İmmunosupresif Asidik Protein

İyCa: İyonize Kalsiyum

K: Potasyum

LDL: Low Density Lipoprotein

LPS: Lipopolisakkarit

MALT: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku

M-CSF: Monosit Koloni Stimule Eden Sitokin

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MV: Mekanik Ventilasyon

Na: Sodyum

NEÜMTF: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

NO: Nitrik Oksit

OAB: Ortalama Arter Basıncı

O2•: Süperoksit Radikali (O2•)

OH•: Hidroksil Radikali

ONOO-: Peroksinitrit

OSİ: Oksidatif Stres İndikatörü

Ox-LDL: Okside Low Density Lipoprotein

P Değeri: Olası Hata Miktarı

PH: Power Of Hydrojen

Plt: Platalet

PMNL: Polimorfonükleer Lenfosit

PRC: Prokalsitonin

ROC analizi: Receiver–Operating Characteristic Analizi

ROM: Reaktif Oksijen Metabolitleri

SIRS: Sistemik İnflamatuar Response Sendrom

SOA: Serum Oksidan Aktivite

SOFA Skoru: Sepsis Related Organ Failure Assessment=SOFA= Sequential OrganFailureAssessment Score

SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

SVO-E: Serebro Vasküler Olay-Enfarkt

TAA: Antioksidan Aktivite

TAC: Total Antioksidan Kapasite

TAOP: Total Antioksidan Güç

TAS: Total Antioksidan Durum

TGF: Transforming Growth Factor

Th1: T Helper1

Th2: T Helper 2

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TOS: Total Oksidan Durum

TP: Total Peroksid

WBC: White Blood Cell

YBÜ: Yoğun Bakım Üniteleri

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hem akut ve hem de kronik hastalıkların seyri sırasında oluşan organ yetmezliklerinin takip ve tedavisinin yakın gözlem ve hızlı müdahalesi için geliştirilmiştir. Bu birimler gelişmiş teknoloji ile donatılmış ve yeterli sağlık çalışanına sahiptir. (Walter,2008) YBÜ deki hastalar kritik hasta olarak da tanımlanır. Nedir peki kritik hasta ? Kritik hasta, genel olarak yaşamsal işlevlerini tam yerine getiremeyen veya destek tedavisi altında stabil tutulan veya her an ölmesi muhtemel olan hastalara denir. Hayatları tehdit altında olan bu hastalar, acil servislerde ve YBÜ'nde tedavi edilir.(Bodur,2005) Ülkemizde YBÜ 'ne sahip acil birimleri kısıtlı sayıdadır. Metropol şehirlerimizde nüfus yoğunluğuna paralel olarak her geçen gün artan acil servis başvuruları ve 112 ambulans sisteminin aktif hale getirilmesi ile nakledilen hastaların acil servislerde yapılan ilk müdahalesinin ardından, triajla kritik hastaların seçilerek hızlı ve özenli bir şekilde bakılması için YBÜ' ne devri yapılır.

Kritik hastaların YBÜ de tedavisi çok çeşitli tetkiklerle takip edilir. YBÜ deki hastaların immun sistemleri ya düşmüş ya da baskılanmıştır. Yeni bulunan bir protein olan İAP ilk olarak kanser hastalarında bulunmuş ve immun sistemi baskılanmasıyla seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu çalışmamızda ilk defa YBÜ indeki kritik hastaların İAP düzeyleri değerlendirilerek mortalite ve morbititesi karşılaştırıldı. Çalışmamızda plazmada serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasını yansıtan TAS (total antioksidan kapasite) ve TOS(total oksidan kapasite) ölçümü de kullanıldı. Oksidatif durumun tahmini için faydalı testlerdir .

Sitokinler immun sistemi, enflamasyonu ve hemopoezisi regüle etmek için hücreler tarafından salınan küçük proteinlerdir ve büyük bir çoğunluğu immun hücre üretimini ve farklılaşmasını uyarır. Stimulasyon yoluyla salınan sitokinlere proenflamatuar sitokinler denir. Interlökin 6 (IL 6) bunlardan biridir ve yapılan birçok çalışmada proinflamatuar sitokinlerin endotoksemi, endotoksik akciğer, travma ve akut enfeksiyonlar gibi homeostazisin bozulduğu hemen her durumda dolaşıma salındıklarını göstermektedir. (King; 2004) Bu sebepten IL 6 da çalışmamızda yerini almıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yoğun bakıma kabul sırasında yapılan rutin kan tetkiklerinden; hemogram, aPTT (Parsiyel Tromboplastin Zamanı), INR(Uluslararası Düzeltme Oranı), glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, AST (Aspartat

Amino Transferaz), ALT(Alanin Amino Transferaz), bilirubinler, arteriyel kan gazı sonuçları, CRP ve prokalsitonin değerleri kaydedildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ilk rutin tetkikler için alınan kan rneklelerinin arta kalan kısmından İAP, TOS ve TAS, IL-6 düzeyleri ölçülecektir. İAP, TOS, TAS ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Hasta parametreleri 3 gün izlendi.

Bu prospektif çalışmada, acil yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik bakım hastalarının başvuru anında ölçülen immünsüpresif asidik protein (İAP), total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve IL-6 düzeylerinin prognostik değerini belirlemek amaçlanmaktadır. Çalışmanın ana sonlanım noktası hastane içi mortalite, ikincil sonlanım noktaları ise APACHE II ve SOFA skorları olacaktır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 BAKIM ÜNİTESİ VE KRİTİK HASTA TANIMI:

YBÜ; biraz veya tamamen hayati işlevlerini kaybetmiş olan organ veya sistemlerinin, bu fonksiyonlarının monitörize takip edilerek desteklenmesi ve hastalığın etyolojisinin tedavi edilebilmesi için kullanılan metotların hepsini içerir. Buna göre normal hastane takip ve tedavisinin yetmediği ve canlının geçirdiği fulminan bir hastalık, travma, çeşitli nedenlerle gelişen zehirlenme veya ameliyattan ibaret prospektif tahmin edilemeyen komplikasyonlarla hayatlarının sonuna yaklaşmış kritik bakım hastaları yoğun bakıma ihtiyaç duyarlar. (Şahinoğlu; 2011)

2.2 TARİHÇE:

Florence Nightingale isimli sağlık çalışanının 1852 tarihlerindeki Kırım Savaşı esnasında kritik bakımgereksinimi olan hastaları özenli hemşirelik bakımı gerektirdiği için tek bir yerde toplaması ile modern yoğun bakım tanımı oluşmuştur. Yoğun bakım ünitelerinin başlangıcı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki postoperatif derlenme odalarının oluşturulmasıyla başlamış ve 1923 tarihinde beyin cerrahisi hastalarının postoperatif bakımı için John Hopkins Hastanesi'nde birkaç yataklı bir ünite kurulmuştur. II. Dünya Savaşı gibi büyük savaşlarda anestezi ve postoperatif takip ve tedavi ilerlemesiyle, şok tedavisinde kan ürünleri ve intravenöz sıvılar kullanılmaya başlanmasıyla kritik bakım hastalarının yeniden derlenmesi ve triajı gibi konularda önemli gelişmelere imza atılmıştır. (Safar 1977; Kelly 1988; Colice 1998)

Florence Nightingale'den yaklaşık bir asır sonra yani 1952'de polio salgınının Kopenhag'da başlaması yoğun bakım uzmanlığı gibi bir branşın doğmasına neden olmuştur. Bjorn Ibsen isimli anesteziolog, önceden sadece ameliyathane şartlarında yapılan pozitif basınçlı ventilasyon ve özellikle hava yolu bakımını solunum paralizili hastaların morbidite ve mortalitesini eskiye göre önemli derecede azalttığını ortaya koydu. Göğüs travması gibi travmatik yaralanmalarda, tetanoz ve ilaç fazla alımı gibi durumlarda kontrollü solunum tekniği uygulanmış ve yaşama şansının artmasına neden olmuştur. W. Kolff 1940 lı yıllarda selofan membran ve heparin kullanarak hastalarda ilk defa hemodiyaliz makinesini denemiştir. Bunda da başarılı olmuştur. İlk defibrilatör 1950 'li

yılların başında Paul Zoll isimli kardiolog tarafından geliştirilerek, kalbin yeniden çalıştırılması sağlanmıştır. Kardiyo -pulmoner resusitasyonun external uygulanması ise 1960'lı yıllara tekabül etmektedir. Tüm bu ilerlemelerin sonucunda, kardiak hastaların takibi için 1960'larda koroner yoğun bakım üniteleri kurulmuş ve buralarda özel eğitim verilmiş doktor, hemşireler ve sağlık çalışanları istihdam edilmiştir. Kritik bakım hastalarının takip ve tedavisinin daha iyi yönetilebilmesi için bazı protokoller geliştirilmiştir. Bunların sonucunda ABD'de 1960 lı yılların sonlarında hastanelerinin %95'in üzerinde bir kritik bakım ünitesi mevcut idi. (Safar 1977; Kelly 1988; Colice 1998)

Ülkemizde de yoğun bakım ünitelerinin çalışmaları Avrupa ile aynı zamanda başlamıştır. Prof.Dr. Cemalettin Öner ve Prof.Dr. Sadi Sun gibi değerli hekimlerimiz bu çalışmalara öncülük etmişlerdir. Türkiye 'de 1959 da Haydarpaşa Numune Hastanesi 'nde ilk yoğun bakım servisi 4 yataklı olarak açılmış, kısa sürede 12 yataklı ve 1969 yılında da 30 yataklı hale getirilmiştir.(Şahinoğlu; 2011)

2.3 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNİN SINIFLANDIRILMASI:

Ölümlerle yaşam arasındaki ince çizgide,kritik bakım hastalarının hayata tutunması için yaşamsal işlevlerini son teknolojik cihazlarla yirmidört saat özel eğitim verilmiş doktor, hemşire ve sağlık çalışanları ile özellikli takip ve tedavi eden, destekleyen kritik bakım üniteleri ülkemizde sağlık bakanlığının düzenlediği mevzuata göre yapılandırılmıştır. Bu yönetmeliğe göre elli ve bu sayıdan daha az yatak kapasitesi olan kurumlarda en az iki yataklı olmak üzere yataklardan biri dahili, diğeri cerrahi yoğun bakım ünitesi açılması zorunludur. Ellinin üstünde yatak kapasitesi olan hastanelerde ise her otuz yatak için yoğun bakıma birer yatak eklenir. Ayrıca YBÜ' leri hastane personeli,diğer hasta ve hasta yakınlarının ortak kullanım alanları ile ilişkili olmamalıdır.(S.B.;2014)

Ülkemizde yoğun bakımlar tedavi yapabileceği hastaların hastalıklarına, sağlık çalışanına, araç- gereç, donanım kapasitesi ve yapısal özelliklerine göre üç sınıfa ayrılmıştır.

1. Düzey (Level 1)

Servis veya gözlemdeki takip ve tedavileri yeterli olmayan, fakat invazif mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan, henüz organ yetmezliği başlamamış hastaların takip edildiği ünitelerdir. Takiplerinde diğer hastalara göre özel olarak hemşire bakımı verilen ve ihtiyaç halinde invaziv olmayan solunum desteği de verilebilen yerlerdir. Bu yerler için Ara Yoğun Bakım tanımı da kullanılır. En az iki yataklı olmalıdır. Birinci basamak YBÜ 'inde yoğun bakım eğitimi almış bir uzman, genel cerrahi uzmanı, dahiliye uzmanı; çocuk YBÜ'leri için pediatri uzmanı, her nöbette YBÜ'nde bir hemşire bulunması gerekir. En az iki yoğun bakım yatağı bulundurulması gereklidir ve her yoğun bakım yatağı için tıbbi donanım olarak ise bir monitör, bir ventilatör, iki laringoskop bulunmak zorundadır. (S.B.; 2014)



2. Düzey (Level 2)

Yirmidört saat doktor takip ve tedavisindeki yaşamsal destek gereksinimi bulunan hastalara daha dikkatli ve özenli davranılan, girişim yapılabilen en az dört yatak kapasiteli olması gereken ünitelerdir. İkinci basamak YBÜ'lerinde yoğun bakım eğitimi almış bir uzman, anestezi uzmanı, genel cerrahi uzmanı, iç hastalıkları uzmanı, çocuk YBÜ'leri için pediatri uzmanı, nöroşirürji uzmanı veya nöroloji uzmanı (Konsültasyon için), kardiyooloji uzmanı (Konsültasyon için), fizyoterapist, her nöbette her beş yatağa en az bir hemşire bulunması gerekir. En az dört yoğun bakım yatağı zorunluluğu vardır ve her yatak için tıbbi donanım olarak bir monitör ve bir ventilatör, portabl röntgen cihazı, iki laringoskop, kan gazı cihazı, perfüzyon cihazı bulunmak zorundadır. Ayrıca kritik bakım girişinde ayrı ve özel bir öngeçiş alanı da mevcut olmalıdır. (S.B.; 2014)

3. Düzey (Level 3)

Çoklu organ yetmezliği ve özellikli hastalığı olanların, tüm komplike hastalıkların kabul edildiği, birden fazla uzmanlık dalına ihtiyaç duyan ve çoğunlukla mekanik ventilasyonla en üst düzey takip ve tedavilerin verildiği birimlerdir. Üçüncü basamak YBÜ 'lerinde ilk altı yoğun bakım yatağı için yoğun bakımlardan sorumlu iki uzman, nöroşirürji uzmanı veya nöroloji uzmanı, anestezi uzmanı, çocuk YBÜ'leri için pediatri uzmanı, kardiyooloji uzmanı, ihtiyaç halinde tüm branşlar için ulaşılabilecek uzman doktorlar, fizyoterapist, her

nöbette üç yatağa bir hemşire bulunması zorunludur. En az altı yoğun bakım yatağı zorunluluğu vardır ve her yatak için tıbbi donanım olarak ise bir monitör ve bir ventilatör, seyyar röntgen cihazı, iki laringoskop, kan gazı ölçümü için cihaz, perfüzyon cihazı, hastaların transportunda kullanılan hasta nakil ventilatörü, noninvazif ventilatör, defibrilatör cihazı, beslenme pompası bulunmak zorundadır. Ayrıca kritik bakım giriş kapısından ayrı ve özel öngeçiş alanı da mevcut olmalıdır. Bunlara en az bir veya daha fazla sayıda izolasyon odası da zorunludur.(S.B.;2014)

2.4 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEKİ HASTA YATIRILMASI

Acil durumlar dışında yoğun bakım desteği istenen hastanın tanısının konmuş ve yoğun bakım öncesi gereken konsültasyon,tetkik,tedavi ve girişimlerinin yapılmış olması gerekir.YBÜ ne nakli düşünülen hastanın yoğun bakıma alınması kararı yoğun bakım hekimlerince yapılan konsültasyonlarca belirlenir.(Şahinoğlu; 2011)

2.5 ACİL YOĞUNBAKIM HASTALARININ ÖZELLİKLERİ:

Acil YBÜ leri diğer yoğun bakım üniteleri ile karşılaştırıldığında gerek iş yükü gerekse hasta çeşitliliği bakımından bir takım özellikler gösterir.Şöyle ki acile başvuran her çeşit fulminan hastalık , travma ,zehirlenme ve hatta nükleer yaralanmalar dahil ilk acil YBÜ de takip edilmektedir. Travmaya bağlı yaralanmaları takiben sıfır yaştan itibaren bebek hasta takibi de olmaktadır. Acil YBÜ bir diğer farklı özelliği hasta sirkülasyonunun hızlı olması buna bağlı olarak enfeksiyon riskinin de artmış olmasıdır.

2.6 İMMUN SİSTEM:

İmmünite, mikroorganizma, protein ve polisakkarid gibi yabancı ve zararlı olan her türlü maddeye karşı organizmanın verdiği reaksiyondur.**İmmün yanıt** ise bu reaksiyonla ortaya çıkan savunmadır.Savunmada görev alanlar ise immün sistem hücre ve salınan moleküllerdir. İmmün yanıt oluşturabilen herhangi bir maddeye immunojen denirken; antijen ise spesifik immünite ile reaksiyon verebilme özelliğine denir ve her zaman özel immunitiyi oluşturması gerekmez. İmmunojenlerin çoğunun antijen olduğu ve yaklaşık

10⁹ sayıda antijenin olabileceği var sayılır.Örnekleme gerekirse hastalık yapan birçok mikroorganizma iyi bir antijendir.

İnsan vücudunu dış etkenlerden gelen sayısız infeksiyonlardan ve yabancı maddelerden immün yanıt korur.İmmün yanıt hücrelerinin bu savunmayı gerçekleştirebilmesi için insan vücudunda kan, lenf ve dokular arasında bulunabilme ve savunma ihtiyacı olan bölgelerde çoğalabilme özellikleri savunmada kuvvetli ağ oluşturur. İnsan vücuduna antijenin deri yoluyla alınması ciltteki makrofajlar (Langerhans hücre) ile algılanır ve lenfatik drenajla bir ileriki durak olan lenf düğümlerine taşınır. Kandaki mikroorganizmalar ise dalaktaki makrofajlarca belirlenir. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) ise bir diğer savunma organıdır ve mukoza ile kaplı olan solunum ve gastrointestinal sistem gibi mukozal yüzeylerden giren antijenleri yakalar.Yakalanan antijenler sonucunda oluşan immün yanıt tüm vücuda kan ve lenf yolu ile dağılır.(Ak; 2006-2007)

2.6.1 ANTİJEN

Organizmanın yapısına yabancı olduklarından vucuda girdikleri anda immün cevap oluşturup, sonuçta oluşan antikor ve hücre yüzeyindeki moleküllerle birleşebilen yapılardır. Antijenin kendisine uygun antikorla birleşmesini sağlayan ve antijene has olan kimyasal gruplara epitoplar denir. Bir antijenin birden fazla epitopu var olabilir.

Antijenin immün reaksiyon gücünü antjene ait özellikler (antijenin konağa giriş yolu ve dozu, kimyasal heterojenitesi, konağın antijenle ilk karşılaşması, konakta kalış süresinin uzun olması, moleküler yapısı ve ağırlığı, elektriki yükü) ve konakçıya ait özellikler (yaş ve genetik) belirler.

Antijenler protein (timus-T lenfosit bağımlı olanlar), karbonhidrat, lipid(timus bağımsız olanlar), nükleik asit yapısında olabilir. İzoantijenler mikroorganizma antijenlerinden farklı olan, kan grubu ve doku uygunluğunda bulunan antijenlerdir. Bunlar farklı yapıdaki antijenlerdir ve aynı tür canlılarda bulunurlar. Otoantijenler vücudun kendisine ait antijenleridir. Normalde otoantijenlere immün cevap oluşmaması gerekirken bazı patolojik olaylarla otoantijenlerin mutasyonu ile immün yanıt oluştuğunda otoimmün hastalıklar meydana gelebilir. Tek başlarına antikor cevabı oluşturmayıp, taşıyıcı ile birleşince immün cevaba sebep olan kimyasal yapılara ise hapten denir.(Akira; 2006)

2.6.2 İMMUN YANITIN ÖZELLİKLERİ

Spesifite: Epitop (antijenik determinant), antijenlerin lenfositlerce spesifik olarak tanınmasını sağlayan kısımlarına denir. Vucuda dışarıdan spesifik bir antijen henüz alınmamışken canlıda her türlü antijeni tanıyıp, immün yanıt oluşturabilecek antijene özel lenfosit klonları barındırır. Antijen konakçıya girdiğinde kendine spesifik yüzey reseptörü bulunduran lenfosit klonuyla aktifleşir. Aktive olan lenfosit klonları çoğalarak bellek hücresi ve hafıza hücresi olarak farklılaşarak “primer immün yanıtı” oluşturur. Sekonder immün yanıt ise aynı antijenin vucuda ikinci girişinde immün mekanizmaların daha erken ve daha kuvvetli gelişmesine denir.

Çeşitlilik: İnsan vücudu 10^9 sayıda farklı antijeni tanıma kapasitesi bulunan immün sistem yapısına sahiptir.(Takeda, 2005) Buna “Lenfosit Repertuarı” denir. Bir lenfosit klonunun antijeni tanıyan reseptörleri aynı iken bu reseptörde antijenin bağlandığı yerin farklı olması çeşitliliğin çok geniş yelpazede olabileceğini göstermektedir. (Kabalitz; 2007)

Hafıza (Bellek): Antijenin canlıya ikinci kez girmesiyle immün sistemin daha hızlı ve kuvvetli immün cevabı sağlamasına immunolojik bellek denir.Sonuçta antijen için özel olan klonun artmasını sağlar ve meydana gelen bellek hücrelerinin ömrü uzundur.(Jensen; 2007)

Otoregülasyon: İmmün yanıtla zararlı olan antijen ve onu taşıyan hücre yok edilir edilmez immün yanıt kendi kendini sınırlar.(Jr.Laneway; 2005)

Kendini yabancı olandan ayırt etme (self-non self ayrımı): Primer lenfoid organlarda lenfositler gelişirken kendine ait olan doku ile yabancı antijeni ayırt etme özelliği kazanır. Kendine ait antijenlere karşı immün cevap oluşturmaz. Buna self tolerans veya immün tolerans da denir. Otoimmün hastalıklar da self toleransın bozulmasıyla oluşur.

2.6.3 İMMÜN TOLERANS

İmmün cevabı artıran antijenlere immunojen, azaltanlara ise tolerojen denir. Self antijenlere, kommensal bakterilere ve besin maddelerine karşı tolerans gösterilir. Konakçının kendi antijenlerine karşı immün cevap oluşturmamasına ‘self tolerans’ denir ve iki şekilde gelişir.

1. Santral tolerans; Kemik iliğinde üretilen olgunlaşmamış B lenfositlerin delesyonu ve reseptör eklenmesi sonucu santral B hücre toleransı sağlanırken, timusta T lenfositlerin matürleşme sürecinde self antijenlerle etkileşime giren olgunlaşmamış lenfositler imha edilir (klonal delesyon).

2. Periferik tolerans; Timusta yok edilmekten kurtulan hatalı lenfositler, periferik lenfoid dokularda düzenleyici T hücreleri ve baskılayıcı sitokinler, klonal anerji gibi bazı yöntemlerle kontrol altında tutulurlar. Periferdeki lenfoid dokularda hatalı olgun B lenfositler delesyon, anerji ve follükülerden atılma gibi yöntemlerle periferik B hücre toleransı sağlanır.

Organlarda bulunan ve immun sistemle hiç karşılaşmamış olan hatalı T ve B lenfosit hücreleri buldukları yerlerde inflamasyon, infeksiyon, travma veya iskemi gibi nedenlerle meydana gelebilir ve spesifik immun cevap oluşturarak klinik patolojilere neden olabilirler. (Örnekler: sempatik oftalmi, orşit ve deneysel ensefalit vs.). Sınırlandırılmayan immun yanıtın sonucunda doku veya organ hasarı sonucu sistemik veya organa özel ‘otoimmun hastalıklar’ oluşabilir.

2.6.4 İMMÜN SİSTEMİN ORGANLARI VE HÜCRELERİ

İmmun sistemin dokuları ve organları iki gruba ayrılır.

1- Santral lenfoid organlar: Lenfositlerin gelişiminin tamamlayıcı, olgunlaştığı kemik iliği ve timus

2- Periferik lenfoid organlar: Lenf bezleri, dalak, mukozal lenfoid dokular (MALT) (Roitt; 2001)

Santral organlarda olgunlaşan immun hücreler periferik organlarda vücudu antijenlere karşı koruma görevi yaparlar. Tek bir kök hücreden immun sistemin tüm hücreleri gelişir. Kemik iliğinde bulunan pluripotent hematopoetik kök hücrelerden myeloid ve lenfoid progenitor hücre olmak üzere daha özgül iki farklı öncül hücre oluşturulur. Myeloid progenitor hücreden eritrosit, granulosit, monositler, trombosit ve mast hücreleri gelişirken; lenfoid progenitor hücreden T ve B lenfositler gelişmektedir. (Tablo2.1)

Tablo 2.1: Hematopoetik kök hücreden myeloid ve lenfoid progenitor hücre gelişimi

	Myeloid progenitör hücre	Lenfoid progenitör hücre
Hematopoetik kök hücre	Eritrosit Trombosit Granülosit <ul style="list-style-type: none"> • Nötrofil • Eozinofil • Bazofil Monosit/Makrofaj <ul style="list-style-type: none"> • Kupffer hücresi (karaciğer) • Alveolar makrofajlar (akciğer) • Mikroglial hücreler (santral sinir sistemi) • Osteoklast (kemik) • Langerhans hücreler (epidermis) Mast hücresi	Lenfosit <ul style="list-style-type: none"> • T lenfosit • B lenfosit

- Antikorlar

Plazma hücrelerinden antijenlere karşı üretilen ve antijenlerle birleşebilen spesifik globülinlerdir. İmmünglobulinler de denilen antikorlar iki ağır ve iki hafif zincirden oluşur.

-Primer ve Sekonder İmmün Yanıt

Primer immün yanıt, vücudun bir antijenle ilk karşılaşmasını takip eden haftalar içinde (6-10 gün) oluşan ve genellikle IgM antikorunun IgG'den fazla olduğu düşük affiniteli durumdur. Sekonder immün yanıt, aynı antijenle ikinci karşılaşmada daha kuvvetli ve daha hızlı (1-3 gün) gelişen; IgG, bazen IgA veya IgE tipi antikorların oluşturduğu yüksek affiniteli yanıtıdır. (Mossmann; 1985)

-Sitokinler

Sitokin terimi hücre ve hormon kelimelerinden oluşur ve protein yapıda hücreler arasındaki iletişimi kuran bir çeşit immün sistemin hormonlarıdır. Endokrin hormonlardan farklı olarak çeşitli hücrelerden salgılanan sitokinlerin bir çoğu salındığı çevrede etkili olur (otokrin veya parakrin etki). Hormonlarsa tam tersi uzak dokularda etkilidirler (endokrin etki). İmmün sistem hücrelerinin aktivasyonunda, farklılaşması ve gelişmesinde, adezyon moleküllerinin üretimi, antijen sunumu, akut faz cevapları gibi immün sistem yanıtının her aşamasında, hücre apoptosizinde, hematopoez ve yaraların iyileşmesi gibi pek çok olayda hücrelerin arasındaki haberleşmeyi düzenleyen proteinler sitokinlerdir. Th hücreleri gibi hem özel, hem de makrofajlar gibi doğal immün sistem hücrelerince salgılanırlar.

Sitokinler antijene özgül değildir. Buna rağmen üretilmeleri ve salınmaları antijen uyarısına bağlıdır ve önceden yapıp depolanmazlar. Sitokinlerin hedefi daha sıklıkla yakınındaki hücre veya salgılandığı hücre olabilir. Etkilerini özel reseptörlerine bağlandıklarında gösterirler. (Sakaguchi; 2006) Ayrıca IL-1 ve TNF salgılanmaya gerek kalmadan üretildikleri hücrenin membranında bulunurken hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanıp, etkilerini gösterebilirler.

-Sitokinlerin Özellikleri:

- Hücrelerde büyüme, aktivasyon, farklılaşma, apoptoz, kemotaksiz, fibrozis yapabilir.
- Uyarı ile kısa ve kısa bir süre salgılanarak, kendi kendini sınırlar.
- Hücrelerin normal fonksiyonlarında da salınırlar.
- Kanda inaktif durumda iken yüksek düzeylerde özel reseptörlerine bağlandıklarında aktifleşirler.
- Benzer hücreden farklı sitokinler üretilebilirken, farklı sitokinlerin hücreye etkileri aynı veya benzer olabilir.
- Bir sitokin birbirinden değişik hücreleri etkileyebilir.
- Bir sitokin diğer sitokinlerin çoğalmasını uyarır veya inhibe edebilir. Sitokinler sinerjik ve antagonistik etkiler gösterebilirler.
- Sitokinler immun hücrelerde dahil tüm hücrelerde etki yapabilirler.
- Kontrollü haberleşme ağını sağlarlar.

-Sitokin Aileleri:

- Hematopoetinler; Eritropoetin, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15,
- Koloni stimule edici faktörler (CSF); hematopoetik kök hücre, progenitor hücre, immatur lökositlerin büyüme ve farklılaşmasında rol oynarlar.
- Granulosit koloni stimule eden sitokin (G-CSF); nötrofilleri,
- Monosit koloni stimule eden sitokin (M-CSF); monositleri uyarır.
- Granulosit ve monosit koloni stimule eden sitokin (GM-CSF); her iki hücre serisini de uyarır.
- Tümör nekrozis faktör (TNF) ailesi; TNF- α , β ve CD40L, CD30L, CD27L, FasL
- IL-1 ailesi; IL-1, IL-1Ra, IL-18
- Interferon (IFN) ailesi; IFN α , β , γ ,
- IL-10 ailesi; IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29

- IL-12 ailesi; IL-12, IL-23, IL-27
- Diğerleri; TGF(Transforming Growth Factor-), IL-16, IL-17, IL-25

- Kemokinler

Kemokinler adından da anlaşılacağı gibi lökositler için kemotaktik olan sitokinlerdir. İmmun yanıtın birçok basamağında etkili olan kemokinler inflamasyon alanına lökositlerin migrasyonunda görev alırlar; integrinleri de etkinleştirerek lökositlerin dolaşımdan damar endotelyumuna tutunmalarını sağlarlar. Lökositleri endotel hücrelerinin bağlantı kısımlarına yönelterek inflamasyon alanına varmalarına yardımcı olurlar. LPS, IL-1, TNF gibi sitokinlerle uyarılarak başlıca makrofaj, monosit ve endotel hücrelerinde üretilip, depolanmazlar.

Kemokinlerin görevlerine göre sınıflandırılması:

- İnflamatuar kemokinler: İndüklenebilirler.
- İmmun kemokinler: İmmun sistemin fonksiyonu, gelişmesi ve sürekliliği için gereklidirler. (Sakaguchi; 2001). Lenfoidlerin fonksiyonlarında görevlidirler.

.-Kemokinlerin Fonksiyonları

- Lökositlerin inflamasyon alanına toplanması,
- Lökositlerin aktifleştirilmesi,
- Makrofajların ve monositlerin toplanması,
- T lenfosit toplanması,
- Mast hücre gelişimi ve toplanması
- Akut fazda mast hücrelerinin salınımının uyarılması
- Akut inflamasyon anında mast hücrelerinde kemokin reseptörlerinin üretimi

2.6.5 HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücre adezyon molekülleri, hücrelerin birbirleri ve hücre dışı matriks ile temasını ve etkileşimlerini yapan moleküllere denir. Bunlar kanda ve bazı vücut sıvılarında bağlı olmadan soluble halde bulunabildikleri gibi lökositler ve damar endoteli üzerinde de sabit halde bulunabilen molekülleridir.(Mossmann 1985;Roitt 2001)

Adezyon molekülleri; lenfositlerin gelişimi, çoğalması, farklılaşması, normal doku yapısının sürdürülmesi, canlılığın embriyonal gelişimi, yara onarımı, lokosit migrasyonu,

inflamasyon ve metastaz gelişimi gibi durumlarda görev alırlar. Bazı özelliklerine göre hücre adezyon molekülleri immunglobulin süper ailesi, selektinler, integrinler, müsin benzeri adezyon moleküllerinden kadherinler olarak sınıflandırılırlar.

2.6.6 İMMUN SİSTEMİ BASKILAYAN DURUMLAR

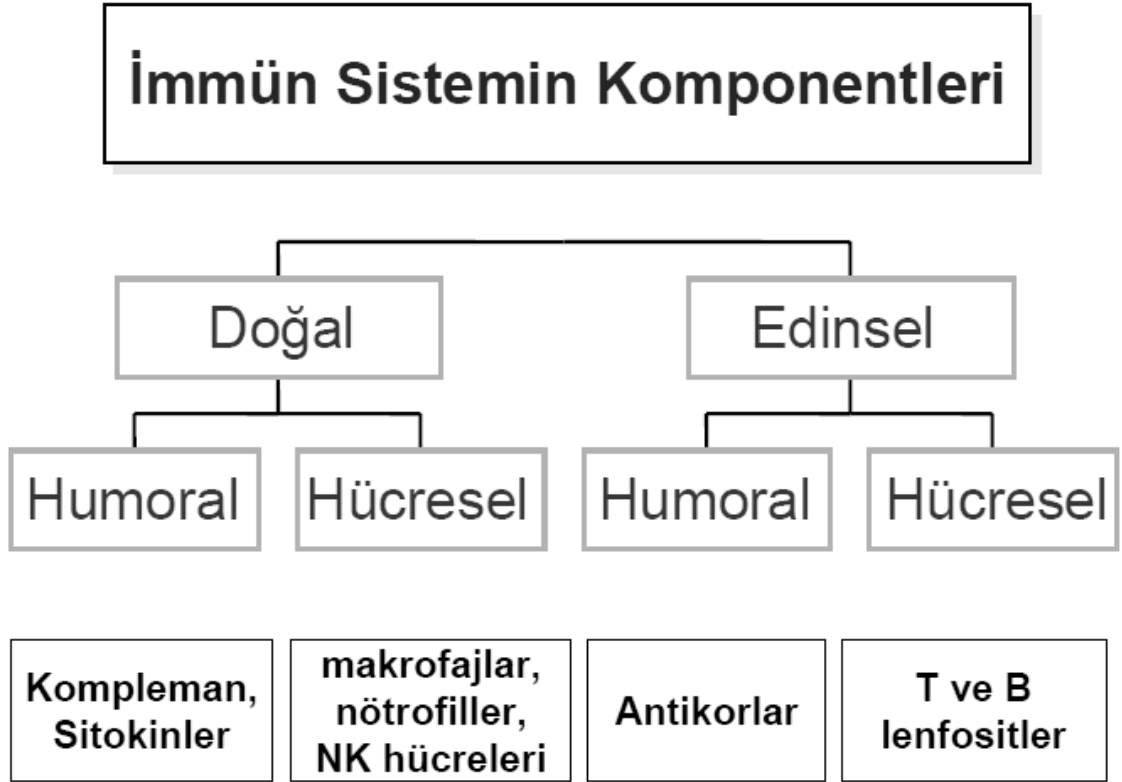
2.6.6.1 İmmun sistemi baskılayan hastalıklar:

- Agammaglobinemi
- Agranulositoz
- Aplastik anemi
- Sistemik lupus eritematozsis
- Kontrol edilemeyen diabet

2.6.6.2 İmmun sistemi baskılayan ilaçlar:

- Kortikosteroidler
- Sitostatik ajanlar
- Kalsinörin inhibitörleri
- Pazmaferezis ve immunadsorban tedavi

İmmun sistem (Şekil2.1)



Şekil 2.1:İmmun sistemin komponentleri

2.7 KULLANILAN PARAMETRELER:

2.7.1 INTERLÖKİN 6 (IL 6):

IL-6; molekül ağırlığı 20 kilodalton olan, dörtlü alfa heliks yapıda küçük bir polipeptittir. Moleküller arası disülfat bağlarıyla yapısal stabilitesini sağlar. Hücre zarındaki IL-6 reseptörü (IL-6R) veya dolaşımda çözülmüş haldeki IL-6R'e bağlanarak hücre içine sinyal iletimini membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) isimli proteinle sağlar. Sadece gp130 üretebilen hücrelerde IL6 hücre içine sinyal iletimi gerçekleştirebilir. (Taga 1989; Heinrich 2003,) Bu hücre içi haberleşme ile biyolojik olaylar ve gen aktivasyonu sağlanır.

Pleiotropik bir sitokin olan interlökin-6 geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir (Lee 1998; Naka 2002) . Interleukin 6 makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, uyarılmış T helper hücreleri, B hücreleri, monositler, keratinositler ve birçok tümör hücresi gibi lenfoid ve non-lenfoid hücreler tarafından üretilirler(Kishimoto 1995;Naka 2002; King 2004). IL-6 T hücrelerinin büyümesini ve sitotoksik T hücrelerinin diferansiyasyonunu sağlar.(Okada 1988; Ceuppens 1998).

IL-6, IL-1 ve TNF- α ile sinerjist etkide bulunarak T-hücre aktivasyonu da olmak üzere bir çok immün cevapta rol almaktadır(King 2004; Lee1998). IL-6 karaciğerde akut faz cevabın primerindükleyicilerindedir. IL-6, B hücrelerinin ve onların son ürünü olan immünglobulinlerin diferansiyasyonunu da arttırır. Glukokortikoid sentezi de IL-6 ile artar. IL-1, IL-2 ve TNF α .ya zıt olarak IL-6 sitokin yazılımını azaltmaz. IL-6 nın en önemli görevi diğer sitokinlerin immün hücre yanıtlarını arttırmaktır(King; 2004).

IL-6 genellikle lokal doku bölgelerinde üretilerek endotoksema, travma, endotoksik akciğer ve akut enfeksiyonlar vs. gibi homeostazisin kötüleştiği hemen her durumda kana salınırlar(Kashimoto 1992; Xing 1998; Ali, C. 2000). IL-6, IL-1 β ve TNF- α dahil olmak üzere sitokinler fiziksel streslerin gelişiminden sonra akut faz reaksiyonlarında görev almaktadırlar(Xing; 1998). IL-6 karaciğerde akut faz proteinlerinin geniş bir bölümünün sentezlenmesini regüle eder(Lee; 1998). IL-6 aynı zamanda kronik karaciğer hastalarında ki immunregülatör bozukluklarında da yer alan bir faktördür(Lee; 1998).

IL-6'nın hepatositler ve B lenfositleri üzerine etkileri çok iyi anlaşılmıştır.. Fibrinojen, α 1-antitripsin, kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin hepatic sentezini uyarmaktadır(Davies 1997; Giannoudis 2004). IL-1 ile sinerjistik etki ile timosit proliferasyonu, T hücre proliferasyonu ve PMNL aktivasyonunu sağlamaktadır.(Davies; 1997)

IL-6 travmadan sonraki ilk saatlerde TNF- α ve IL-1 tarafından indüklenmesi sonucu salınmaktadır. Yarı ömrü her iki sitokinden daha uzundur.(Andreas; 2007). Dolaşımda 60 dakikada belirlenmeye başlamakta, 4-6 saatte pik yaparak 10 gün dolaşımda kalmaktadır. Komplike olmayan vakalarda iki gün yüksek kalmakta ve hızla düşerek bir haftada normale inmektedir. İkinci bir olay ortaya çıkarsa üç gün içinde rebound artış görülmektedir.(Biffli; 1996) IL-6 serumda daha uzun süreli yüksek kaldığından IL-1 veya TNF- α 'ya göre daha kolay bir şekilde ölçülebilmektedir. Hem proinflamatuvar hemde antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır(Dinarello; 1997). Bağırsak dahil tüm hücrelerde sentezlenebilmektedir. Travma sırasında IL-1 ve IL-6 karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezlenmesinden sorumludur. Özellikle C-reaktif protein,fibrinojen ve serum amyloid-A protein olmak üzere akut faz proteinlerinin yapımında rol oynamaktadır. Akut faz proteinlerinin yapımının indüklemesiyle birlikte kortikosteroid yapımı ve ateş oluşumu gerçekleşmektedir. İskelet kasında proteolizisde IL-6 varlığında oluşmaktadır. Aynı zaman da TNFR(Tumor Necrosis Factor Reseptör; Tumor Nekroz Faktor Reseptörü) ve IL-1 reseptör antagonistlerinin salınımını artırarak proinflamatuvar yanıtındüzenlenmesinde de

rol oynamaktadır. Bağışıklık sistemiyle ilgili olarak T hücre yapımı, aktivasyonu, farklılaşmasını uyarmaktadır. Ayrıca kendi başına doğal öldürücü hücreleri ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer hücreleri harekete geçirmekte, nötrofil apoptozisini inhibe etmektedir. Travma ve stres sırasında, kan düzeylerinin yükselmesi sebebiyle sistemik inflamatuvar cevabın göstergesi olarak, yaralanmanın şiddetinin belirlenmesinde ve özellikle sepsiste prognozu gösterecek kabul edilebilir bir parametredir. İnflamatuvar yanıtındaki rolü kesin bilinmemektedir. SIRS, sepsis, MODS'daki hastaların gidişi ile ilişkili en iyi prognostik belirteç gibi görünmektedir(Gebhard 2000; Giannoudis 2004) .Travma hastalarında septik komplikasyonlarının belirteci olmasının yanısıra hasarın büyüklüğü, hastalığın şiddetiyle, ISS(Injury Severity Score; Travma Sıddet Skoru), MODS, ARDS ve sepsis insidansı ile korelasyon göstermektedir(Giannoudis 1998; Giannoudis 2004;Marius 2005). Elektif cerrahide dolaşan IL-6 düzeylerinde bir, üç saatte içinde artışa yol açmakta ve komplike olmayan olgularda bu artış 48-72 saat sürmektedir. Artışın şiddeti doku yaralanma derecesi ile yakından ilgilidir. Referans değeri 0-20 pg/ml dir.(Biffi; 1996)

2.7.2 OKSİDANLAR VE ANTİOKSİDANLAR

Son yapılan çalışmalarla, çok çeşitli hastalığın etyolojisinde serbest radikal aktivitesinin artışının ilişkili olduğu ortaya konmuştur.(Maligniteler, yaşlanma, koroner kalp hastalıkları vs.) (Cross; 1987). Ateroskleroz ve kalp-damar hastalıklarının başlangıç aşamalarında ve ilerlemesinde özellikle oksidatif stresin önemli bir rolü bulunmaktadır (Dhalla; 2000).

Dış orbitalinde eşlenmemiş elektrona sahip kısa ömürlü moleküllere serbest radikaller denir (Halliwell; 1991). Vücudumuzdaki kimyasal olaylarda açığa çıkan reaktif oksijen türleri, canlıda kuvvetli radikal reaksiyonların başlamasına neden olarak biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açarlar. (Halliwell 1991; Stocker 2004).

Serbest radikaller ;

- Peroksizomlarda,
- Mitokondriyal elektron transport zinciri
- Fagositik aktivasyon reaksiyonlarında,
- Ksenobiyotik metabolizmasında,
- Sitokrom P-450 enzimi aktivasyonu,

- Çeşitli yapım ve yıkım reaksiyonlarında oluştukları gibi
- Ultraviyole ışınması,
- Hava kirliliği,
- Toksikasyonlar gibi çevresel faktörlerle de oluşabilirler. (Ames;1993).

Serbest radikallerden süperoksit radikali ($O_2\bullet$), hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve NO gibi ortak olmayan elektron içeren gruplar kuvvetli oksidanlardır. Serbest olmayan radikallerden hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) ise deokside edebilme özelliğine sahiptirler (Halliwell; 1991).

Lipidleri, nükleik asitleri ve karbonhidratları direkt olarak H_2O_2 ve $O_2\bullet$ tek başlarına okside edemezler . Haber-Weiss reaksiyonu ve Fenton reaksiyonu ile açığa çıkan $OH\bullet$ ve bundan türeyen radikaller, reaktif oksijenlerin en zararlısıdır ve canlı hücrelerin oksidatif hasarının sebebidir. Oksidasyonla açığa çıkan moleküller ya radikal reaksiyon zincirlerine sebep olacak yeni radikaller oluştururlar ya da antioksidanlarca nötralize edilerek temizlenirler.(Thomas 1985; Young 2001).

Radikallerin güçlü kimyasal aktivasyonları sebebiyle karbonhidratlar, lipidler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve proteinler gibi birçok maddeyle reaksiyon oluşturarak hasar verirler. (Thomas 1985; Çavdar 1997). Serbest radikallerin dolaşımında çok artması lipidlerin ve proteinlerin okside olmasına, çekirdek membranına zarar vererek DNA'nın bozulmasına ve immün hücreleri apoptozise uğratarak immün sistemin zayıflamasına sebep olmaktadır. Ayrıca radikaller hüce membranındaki lipid ve proteinleri okside ederek, hücre membran yapısının değişmesine ve hücre fonksiyonlarının azalmasına neden olurlar (Halliwell; 1991).

Canlının bağışıklık sistemleri tarafından serbest radikallerin oluşmaları önlenmekte ya da kimyasal reaksiyonlarla açığa çıkmış olanlarsa nötralize edilerek yok edilmektedir. (Halliwell 1991; Stocker 2004). Canlı dokudaki serbest radikallerin yok edilmesi, oksidatif stresle zarar görmüş yapıların tamiri, diğer antioksidanların yenilenmesi veya onarılması ve metal şelasyonu gibi olaylardan antioksidanlar sorumludur. (Packer 1995;Chen 2003). Normal şartlarda canlı dokusunda reaktif oksijen molekülleri enzimatik veya non-enzimatik antioksidatif yöntemlerle uzaklaştırılmalarına rağmen bazen oksidanların miktarındaki artışa veya antioksidanların miktarında azalmaya paralel oksidatif/antioksidatif denge, oksidatif tarafa yönelir ve birçok hastalığın etyopatogenezinde rol alan oksidatif strese sebep olurlar (Halliwell 1991; Stocker 2004).

Aterosklerozun etyopatogenezinde önemli rol oynayan LDL oksidasyonuna oksidatif stres sebep olmaktadır (Stocker 2004; Singh2006; Vogiatzi 2009). Düz kas

hücreleri ve makrofajlar aterosklerozlu damarlarda oksidanların ve serbest oksijen moleküllerinin en büyük kaynağıdır. (Young; 2001). Ayrıca damar duvarındaki endotel ve lenfosit hücreleri de LDL'yi düzenlemektedirler. (Morel 1984; Young 2001). Ox-LDL'ler kemotaktik olup, subendotelyal alana kolayca girerler ve endotele monosit tutunmasını kolaylaştırırlar. (Navab;1991). Bunlara ek olarak ox-LDL damar endotel hücrelerine sitotoksiktir (Hessler; 1979). Sonuç olarak endotel hücrelerinin açığa çıkmış serbest radikallere maruziyeti, prokoagulatif ve aterojenik durum ile sonuçlanan endotelyal hücre ölümünü arttırır. (Dimmeler; 2000).

Çeşitli analitik yöntemlerle serum veya plazmada oksidan ve antioksidan moleküllerin düzeyleri ölçülebilmektedir. (Tarpey; 2004). Bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi zahmetli ve zaman alıcı, ekonomik açıdan da külfetlidir. Bu gibi sebeplerden dolayı "total antioksidan durum" veya "total oksidan durum" ölçümü bir numunedeki oksidan ve antioksidan maddelerin düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesinden daha kolaydır.(Ghiselli 2000; Erel 2005).

Bir numunedeki total antioksidan miktarı, antioksidan aktivite (TAA) (Koracevic; 2001), total antioksidan güç (TAOP) (Benzie 1996;Benzie 1999), total antioksidan durum(TOS) (Rice-Evans; 1994) veya total antioksidan kapasite (TAC) (Kampa 2002; Erel 2004) olarak da ifade edilmektedir. TAS ölçümünde, bir radikal oluşturulur ve bu radikale karşı oluşan antioksidan aktivitesi ölçülür. En çok uygulanan kolorimetrik yöntemler; 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (=ABTS) kullanan ölçümlerdir. İndirgenmiş renksiz ABTS molekülü, mavi-yeşil renkli ABTS•± radikale okside edilir. Renkli ABTS•± radikali, oksidasyon reaksiyonu verebilecek bir madde ile karıştırılırsa tekrardan renksiz ABTS şekline dönüşür, reaksiyondaki diğer molekül ise okside olur. Bu ABTS kullanılarak yapılan yöntemlerin esasını oluşturur (Re 1999; Janaszewska 2002; Erel 2004). İndirgenmiş ABTS molekülü 2,2'-azo-bis (2-amidinopropan) (=ABAP) ve potasyum persülfat (Miller; 1993) gibi çeşitli oksidanlarla okside edilebilir. (Campos;1996). Bunun dışındaki yöntemlerden birinde de H₂O₂ ve peroksidaz enzimini birlikte kullanarak ABTS molekülü okside edilebilir.(Laight; 1999).

İndirgenmiş ABTS partikülünün herhangi bir peroksidaz molekülü kullanılmadan sadece H₂O₂ ile asidik ortamda oksidasyonu ile daha güçlü bir ABTS•± radikali üretilen yöntemi Erel ve arkadaşları uygulamıştır. (Erel; 2004)

Total peroksid (TP) (Yeni 2005; Harma 2003), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) (Ceylan; 2005) veya serum oksidan aktivite (SOA) (Nakamura; 1987) gibi ifadeler TOS için kullanılmaktadır. TOS ölçümünde de çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Lindschinger;

2004). Erel ve arkadaşları (Erel; 2004), TOS ölçümünde de oldukça güvenilir, kolay, sağlam ve ekonomik bir sistem geliştirmişlerdir. TOS'un TAS değerine oranına Oksidatif Stres İndeksi denir. TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox Ekivalent/L}$ 'ye dönüştürüldükten sonra oksidatif stres indeksi hesaplanır (Kosecik; 2005).

2.7.2.1 Oksidatif Stres Markırları (Total Oksidative Stres (TOS), Total Antioksidan Stres (TAS), Oksidative Stress İndeksi (OSİ)):

Antioksidanların plazma konsantrasyonları laboratuarda ayrı ayrı ölçülebilir ama bu ölçümler zaman alıcı, labor- intensive ve maliyetlidir. Plazmanın antioksidan komponentlerinin, antioksidan etkileri addivite olduğu için Total Antioksidan Capacity (TAC) ölçümü, plazmanın antioksidan kapasitesini yansıtabilir . Üzerinde çalışılan hastalık ve oksidative metabolizma arasındaki spesifik ilişkiye bakılmak istendiğinde TAS 'ın değerlendirilmesi esansiyeldir (Rabus; 2008).

TAS plazmada serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasını yansıtır . OSİ ise total plazma TOS'un TAS' a oranıdır ve Oksidatif Stres İndikatörüdür (Rabus; 2008). Plazma TAS, TOS, OSİ; oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks balansı yansıtır. TAS, TOS ölçümü oksidative durumun tahmini için faydalı testlerdir (Aslan; 2011).

2.7.3 IMMUNOSUPRESİF ASİDİK PROTEİN (IAP):

IAP kanser hastalarının asidik sıvısından saflaştırılmış, molekül ağırlığı 50.000, izoelektrik noktası 3.0 ve %31.5 i karbonhidrat olan glukoprotein bir yapıdır.Bağışıklık sisteminde IAP'ın immunsupresif bir rolü vardır. IAP IFN -y ile invitro mitojenlere ve naturel killer hücrelerin aktivasyonuna yanıt olarak lenfosit çoğalmasını engelliyor ve invivo humoral antikor üretimini ve makrofaj indüksiyonunu inhibe eder. (Shibata 1983; Oka; 1993).Bu nedenle serum IAP düzeyleri muhtemelen hastaların immunsupresif durumunu gösterir.

IAP üretiminde iki mekanizmanın yer aldığı bilinmektedir.Bunlardan biri kanser hastalarında T lenfositler,B lenfositler, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlardan salınır ve serum IAP seviyeleri konak bağışıklığındaki immunsupressif duruma göre

tümörün progresyonunu yansıtır. İkinci mekanizmadakanserle ilişkilendirilmeden IL-6 uyarısıyla hepatositlerden salınarak enflamatuvar cevapla ilişkilendirilir.IAP akut faz bir protein olan alfa1- asid glukoprotein yapıda olup,serumda yükselmesi CRP ve IL6 seviyesinin artışıyla koreledir..(Shibata 1983; Ogawa 2000; Yamashita 2001) CD4 antijeninin bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir.Yamaguchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum IAP seviyesinin yüksekliği ile lenfosit yüzeyindeki CD4 antijenini modülasyonu ile paraleldir. Fakat immunsüpresif mekanizma ayrıntıları belirsizdir. (Yamaguchi; 1995) Tahminlere göre ise immun sistemi bozulan kanser hastalarında normalde Th1/Th2 oranının Th2 sitokin lehine baskın hale gelmesiyle lenfosit ve makrofajlardan aşırı IAP üretimi başlamış olabilir.Bu da genellikle konakçıdaki immunsüpresif durumun aşırı IAP üretimine bağlı olduğunu gösteriyor. Hangi mekanizma ile olursa olsun IAP ın kendisi güçlü bir immunsüpresif aktiviteye sahiptir.

Çeşitli kanser türlerinde (pankreas,jinekolojik,gastrik,ürolojik,akciğer, baş-boyun, ösofagus, kolorektal) serum IAP seviyesinin yüksekliği lokal tümör yayılımı,lenf nodu metaztası,uzak metastaz,kötü prognoz ve immunsüpresif durumla ilişkilidir.Bu malignitelerin tanı ve takip markırı olarak IAP kullanılır. Bununla birlikte romatoid artrit ve subakut tiroitid gibi inflamatuvar durumlarda da serum IAPdüzeylerinde artış gözlenir.Dolayısıyla IAP aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup,konağın immunitesinin bozulduğunu gösterir.Günümüzde IAP yalnızca bir tümör markırı değil aynı zamanda konağın immun durum indexinin güzel bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

2.8 BİLİNÇ DÜZEYİNİN TAKİBİ

2.8.1 KLİNİK İZLEM SKALALARI

Klinikte hastaları takip sırasında genel durumlarını nesnel olarak ölçmek ve şiddetini derecelendirmek için klinik gözlem skalalarına ihtiyaç vardır. Hastanın klinikteki takibi sırasındaki değişiklikleri skalalar yardımı ile saptanır.

2.8.1.1 GKS (Gloskow Koma Skalası):

GKS beyin fonksiyonlarının ve koma şiddetinin belirlenmesinde1974 yıllarından beri kullanılan ve hala kabul gören puanlama sistemidir.(Teasdale; 1974) Bilinç düzeyi tayininde Glaskow Koma Skalası (GKS) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan skorlama

sistemidir. Total skor 3-15 arasındır. Skalanın kriterleri aşağıda tablo şeklinde verilmiştir. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Gloskow Koma Skalası

DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	PUAN
GÖZ AÇIKLIĞI(E):	
Spontan Açar	4
Sözel Uyarıyla Açar	3
Ağrılı Uyararla Açar	2
Açmaz	1
MOTOR CEVAP(M):	
Komutlara Uyar	6
Ağrılı Uyararı Lokalize Eder	5
Ağrılı Uyararla Geri Çekilme Uygular	4
Ağrılı Uyarana Normal Olmayan Fleksör Yanıt Verir(dekortike pozisyon)	3
Ağrılı Uyarana Normal Olmayan Ekstansör Yanıt Verir(deserebre pozisyon)	2
Tepki Vermez	1
SÖZEL CEVAP(V):	
Oryante	5
Uyumsuz Kendiliğinden Saçma Yanıtlar Verir	4
Birbiriyle Bağlantısız Kelimeler Söyler	3
İnleme Tarzı Anlamsız Sesler Çıkarır	2
Cevap Yok	1
TOPLAM	3-15

2.8.1.2 APACHE II Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation = APACHE):

Hastalığın tipi, ciddiyeti, hastanın fizyolojik kapasitesi ve tedaviye olan yanıtı kritik bakım ünitesine akut bir sebeple yatırılmış hastada neticeyi belirleyen faktörlerdir. Ayrıca yaş ve kronik hastalıklar da organizmadaki sistemlerin fonksiyonlarında oluşturdukları hasarlar nedeni ile hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilmektedirler (Bendzen 1986; Shindler 1990).APACHE II Skoru, fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlar.APACHE sisteminin amacı hastaları klinik ciddiyetine göre sınıflandırmaktır. Benzer gruplar arasında yapılacak karşılaştırma ile sonuçların değerlendirilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından tanımlanan ilk APACHE sistemi aynı ekip tarafından 1985

yılında basitleştirilerek ve modifiye edilerek günümüzde çok yaygın olarak kullanılan APACHE II sistemi oluşturulmuştur (Koenig; 1988)

Bu sistem 12 fizyolojik parametre ile birlikte Akut fizyoloji skoru, yaş, daha önceki sağlık durumu ve Glaskow Koma Skalasını (GKS) değerlendirerek hastalık şiddetinin belirlenmesini sağlar. Fizyolojik parametreler 0-4 arasında puanlanırken, ölçülen GKS değeri 15'ten çıkartılarak elde edilen rakam skorlamada kullanılmaktadır. Sistemde yer alan 12 fizyolojik parametre için hastaların kritik bakım ünitesine kabulünden sonraki ilk 24 saat içerisinde kaydedilen en kötü değerleri kullanılmaktadır (Knaus; 1985).

En yüksek skor teorik olarak 71 olmasına rağmen 50'nin üstünde görülmesi seyrekdir. Aşağıdaki tabloda toplam skor ile mortalite arasında paralellik gösterilmiştir. (Kalaycioğlu; 2006). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3: Toplam skor ile mortalite arasındaki paralellik

Toplam skor	Mortalite
10	% 10
20	% 20
30	% 40
35	% 75
40	% 90

APACHE II skoru kritik bakıma yatan gruptaki hastalık derecesini ve mortaliteyi ölçmek için kullanılır. APACHE II skoru hesaplamasında akut fizyolojik skor, yaş ve kronik hastalık durumu olmak üzere üç parametrenin toplamı kullanılır. (Knaus; 1985).

- Total Akut Fizyolojik Skor

Oniki parametrenin puanları toplamıdır. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4: APACHE II skorlama sistemi

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	

Glasgow koma skoru (GKS)

Puan= 15-Gerçek GKS

A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)

B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan

C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*

a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan

Toplam APACHE II Skoru = A + B + C

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

-Yaş Skoru

Hastalar; ≤44 yaş, 45-54 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve her birine puan verilerek yaş skorlaması hesaplanır. (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: APACHE II Yaş Skoru

YAŞ	PUAN
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

- Kronik Sağlık Skoru (Organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

a. Nonopere veya ağır organ yetmezliği buluna veya immün süprese acil postoperatif hastalara 5 puan verilir.

b. Ağır organ yetmezliği bulunan veya immün supresyonu olan elektif postoperatif hastalara 2 puan verilir.

Hepatik, renal, kardiyovasküler ve pulmoner organ yetmezliği veya immün supresyon durumu başvuru anından önce bulunmalıdır. Burada bahsedilen organ yetmezliğinden ne kastedildiği aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer Yetmezliği: Kesinleşmiş pulmoner hipertansiyon ya da biyopsi ile sirozun kanıtlanması

Kardiyovasküler Yetmezlik: İstirahat veya minimum aktivitede evre IV kalp yetmezliği.

Solunum Yetersizliği: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ya da şiddetli hareket kısıtlanmasına sebep olan hiperkapni, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg), vasküler hastalıklar, sekonder polisitemi

Böbrek Yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyalize giren hastalar.

İmmün Supresif Hasta: İmmüsupresif tedavi, radyoterapi, uzun ya da kısa süreli yüksek miktarda steroid kullanımı gibi enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak, lenfoma, AIDS (Knaus; 1985).

2.8.1.3 SOFA Skoru (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score):

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından yayınlanan bildirmede sepsis nedenli organ yetmezliğinin derecesini ifade etmek için 1996'da SOFA skoru sunulmuştur.. Ancak sepsis dışı nedenlerden oluşan organ yetmezlikli hastalarda geçerliliği tanımlandığından 'ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi' olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Solunum, kardiyovasküler, renal, santral sinir sistemi, koagülasyon ve karaciğer (Karabiyik; 2010) olmak üzere altı organ

sistemine 0-4 arasında puan verilir.(Tablo 2.6). Skor son 24 saatdeki en kötü ölçüme göre puan alır. Ölçülemeyen değer varsa en yakın ölçüme göre puan verilir. Toplam skor en fazla 24 olur. Kardiyovasküler sistemdeki yetersizlik adrenerjik ajan gereksinimine ve doza göre puanlanmıştır. SOFA skoru 3 puan ise sistem için organ yetersizliği olarak ifade edilir. (Sakarya; 2010).

Tablo 2.6: SOFA Skorlama sistemi

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

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

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

MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu prospektif gözlemsel çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15 Aralık 2014 - 1 Nisan 2015 tarihleri arasında yapıldı. Hastalara ve onam veremeyecek hastaların (koma halindeki ve mental fonksiyonları tam olmayan hastaların) birinci derece yakınlarına çalışma protokolü açıklanarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

Çalışma protokolü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2014 tarih ve 2014/46 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2 ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışma süresi boyunca Acil Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavi edilen kritik bakım ihtiyacı olan, 18 yaş ve üzeri hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı olan, gebe olan ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar çalışmadan dışlandı.

3.3 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar ile ilgili aşağıdaki parametreler kaydedildi: Yaş, cinsiyet, yoğun bakımda takip tanıları, yoğun bakıma kabul sırasında tespit edilen vital bulgular (sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı), oksijen saturasyonu (parmak ucu proba ölçülen), Glasgow koma skalası skoru, APACHE II skoru ve SOFA skoru.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan yoğun bakıma kabul sırasında alınan rutin kan örneklerinden hemogram, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, AST, ALT, bilirubinler, arteriyel kan gazı sonuçları, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri kaydedildi. Rutin kan örneklerinin arta kalan kısmı serum İAP, İL-6, TAS ve TOS düzeyleri ölçülmek üzere biyokimyasal analizlere kadar -20°C'de saklandı.

Çalışma süresince hastalar için, klinisyenin karar vereceği tedavi ve tetkik sürecine müdahale edilmedi. Hastalar ilk üç gün mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sonrasında yoğun bakımda yatış süresi, hastanede yatış süresi ve mortalite açısından takip edildi.

Çalışmanın prognozu gösteren ana sonlanım noktaları,yoğun bakıma kabulden sonraki ilk üç gün ortaya çıkan mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite olarak belirlendi. Hastalar, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. AcilYoğun Bakıma kabul sırasında kaydedilen fizyolojik parametreler ve çalışma belirteç düzeylerinin gruplar arasında farkları araştırıldı.Hastane içi mortalitenin değerlendirilmesi amacıyla hastalar sağ kalanlar ve eksitus olanlar şeklinde üzere iki gruba ayrıldı. Parametreler ve çalışma belirteç düzeylerinin yine gruplar arasında farkları araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edilen parametre ve belirteçlerin hastane içi mortaliteyi tahmin etmedeki performans parametreleri hesaplandı.

3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Uygun şartlarda saklanan örneklerden İAP ve İL-6 düzeyleri ELISA kitleri (Human İAP ELISA kit, Sunred Biological Technology Co., Ltd ve Human IL-6 ELISA kit, Boster Biological Technology) kullanılarak, TAS ve TOS düzeyleri Real Assay Diagnostic Total Antioksidant Status (TAS) ile Real Assay Diagnostic Total Oksidant Status (TOS) kitleri kullanılarak N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Dr. Öğretim Üyesi İbrahim KILINÇ tarafından ölçüldü. Oksidatif stres indeksi $OSİ = [TOS(\mu\text{mol Trolox equiv.}/L) / TAS(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{equiv.}/L)] \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS version20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Histogramlar ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normallik analizi yapıldı. Normal dağılıma uyan kantitatifdeğişkenler ortalama±standart deviasyon, normal dağılıma uymayan kantitatif değişkenler ortanca (alt çeyrek – üst çeyrek) ve kalitatif değişkenler frekans (yüzde) olarak ifade edildi.

Kantitatif değişkenlerin gruplar arası farkı Mann-Whitney U ve Bağımsız Örneklem T testleri kullanılarak değerlendirildi. Kalitatif değişkenlerin gruplar arası farkı Ki-kare ve FischerExact test kullanılarak değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Belirteçlerin hastane içi mortaliteyi tahmin gücü receiver–operatingcharacteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri tespit edildi.

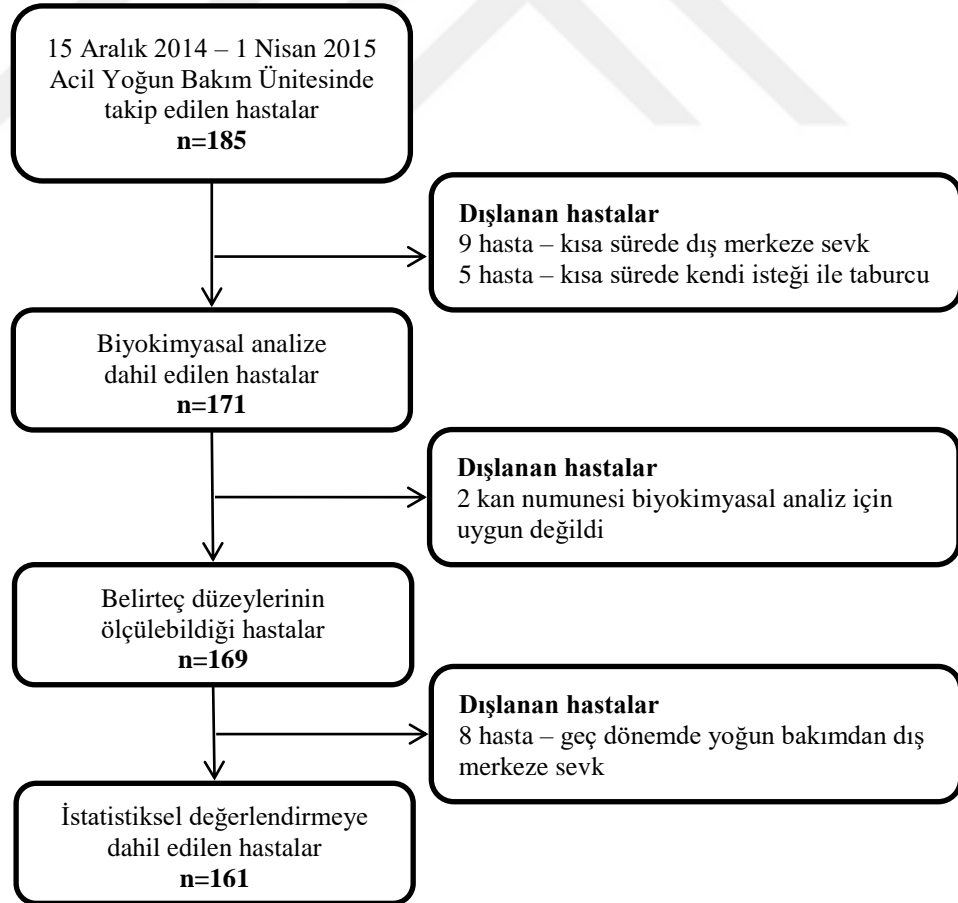
4 BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN ÖZELLİKLERİ

4.1.1 Çalışma popülasyonunun demografik verileri

15 Aralık 2014 – 1 Nisan 2015 tarihleri arasında Acil Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen toplam 185 hasta çalışmaya dahil edildi. 9 hasta acil kritik bakım ünitesine alındıktan kısa bir süre sonra başka bir sağlık kuruluşunun yoğun bakımına sevk edildiği ve 5 hasta kendi isteği ile yoğun bakımdan kısa süre içinde ayrıldığı için çalışmadan dışlandı.

Kalan 171 hastanın kan numuneleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarlarında biyokimyasal analize alındı. Biyokimyasal analiz sırasında 2 hastanın kan örnekleri uygun olmadığı için İAP, İL-6, TAS ve TOS düzeyleri ölçülemedi. 8 hasta yoğun bakım takipleri sırasında başka sağlık kuruluşlarına sevk edildiği ve klinik sonuç bilgileri elde edilemediği için değerlendirme dışı bırakıldı. İstatistiksel değerlendirmeye toplam 161 hasta dahil edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1:Çalışma akış diyagramı

Değerlendirmeye alınan 161 hastanın ortalama yaşı $66,5 \pm 17,1$ yıl idi. Hastaların 82'si (%50,9) erkek ve 79'u (%49,1) kadındı. Hastaların ortalama APACHE II skoru $23,98 \pm 8,43$ iken, hastalar minimum 4 ve maximum 52 puana sahipti. Hastaların ortalama kritik bakım kabul SOFA skoru $6,26 \pm 4,11$ iken, hastalar minimum 0 ve maximum 21 puana sahipti.

Acil Yoğun Bakım Ünitesi takipleri sırasında, 161 hastanın 43'ünün (%26,7) ilk üç gün içinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olurken, 118'inin (%73,3) mekanik ventilasyona ihtiyacı olmamıştır. Çalışmamızda yer alan hastaların 106'sı (%65,8) taburcu olurken, 55'i (%34,2) eksitus olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Demografik özellikler	(n=161)
Yaş, yıl, ort±SD	$66,5 \pm 17,1$
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	82 (50,9)
Kadın	79 (49,1)
APACHE II skoru, ort±SD	$23,98 \pm 8,43$
SOFA skoru, ort±SD	$6,26 \pm 4,11$
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	
Var	43 (26,7)
Yok	118 (73,3)
Yoğun bakım kalış süresi, gün, ort±SD	$8,15 \pm 11,47$
Hastanede kalış süresi, gün, ort±SD	$11,86 \pm 12,23$
Mortalite, n (%)	55 (34,2)

Yoğun bakım hastalarını kapsayan bu çalışmamızda hastaların özgeçmişinde birden çok hastalık bulunduğu için hastalıkları dört tanı grubunda inceledik. Hastaların yoğun bakıma esas yatış tanısı Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hastaların ana tanılarından farklı olan diğer ek hastalık ve tanıları Tablo 3'te gösterilmiştir. Ana tanılarda sıklık sırasına göre ilk 3 tanı 27 (%16,8) hastada gastrointestinal hemoraji, 12 (%7,5) hastada akut böbrek yetmezliği ve 10 hastada (%6,2) serebrovasküler enfarkt idi.

Tablo 4.2: Hastaların acil yoğun bakımda ana yatış tanıları

<i>Hastalıklar</i>	n (%)
Gastro-Hepatik Nedenler	38 (24,3)
Serebral Nedenler	26 (15,9)
Pulmoner Nedenler	24(14,8)
Renal Nedenler	23 (14,3)
Kardiak Nedenler	17 (10,4)
Travma	12 (7,4)
Sepsis	11(6,8)
İntoksikasyonlar	7 (4,3)
Diğer	3 (1,8)

Tablo 4.3: Acil yoğun bakımdaki hastaların yatış tanılarına ek tanılar

<i>Hastalıklar</i> <i>n(%)</i>	2.Tanı (n=142)	3.Tanı (n=84)	4.Tanı (n=41)	5.Tanı (n=16)
Kardiak	35(21,5)	35 (21,6)	24 (14,9)	9 (5,5)
Renal	25 (15,5)	4 (2,5)	1 (0,6)	-
Gastro-Hepatik	21 (13)	18 (11,1)	5 (3,1)	-
Serebral	20 (12,2)	7(4,3)	2 (1,2)	3 (1,9)
Pulmoner	18 (11)	6 (3,7)	2 (1,2)	-
Kanserler	13(7,9)	6 (3,6)	-	2 (1,2)
İntoksikasyonlar	3 (1,8)	-	-	-
Sepsis	2 (1,2)	-	-	-
Diğer	5 (3)	8 (4,8)	7 (4,3)	2 (1,2)

Yüzdeler 161 hasta üzerinden alınmıştır.

4.1.2 Çalışma Popülasyonunun Fizyolojik Parametreleri

Çalışma popülasyonunun Acil Yoğun Bakım Ünitesi kabulündeki vital bulguları ve laboratuvar bulguları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’da gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışma popülasyonunun vital bulguları

<i>Değişkenler</i>	
GKS*	15 (13-15)
Ateş, °C**	36,7±0,7
Solunum sayısı, solunum/dk**	29,0±9,7
Nabız, vuru/dk**	102,8±25,8
Ortalama arter basıncı, mmHg**	90,6±30,6

GKS: Glasgow Koma Skalası
* Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)
** Ortalama±SD

Tablo 4.5: Çalışma popülasyonunun laboratuvar bulguları

<i>Değişkenler</i>	
<i>Ortalama±SD</i>	
Hemogram	
Beyaz küre, 10 ³ /uL	12,72±6,87
Nötrofil, 10 ³ /uL	10,61±6,62
Hemoglobin, g/dL	11,9±4,8
Platelet, 10 ³ /uL	256,7±130,3
Biyokimya	
Kreatinin, mg/dL	1,88±2,06
Üre, mg/dL	93,18±75,91
AST, u/L	111,70±505,65
ALT, u/L	148,06±536,37
Na, mmol/L	138,35±7,26
K, mmol/L	4,71±1,03
Albumin, g/dL	3,26±0,62
C-reaktif protein, mg/L	69,79±80,66
Prokalsitonin, ng/mL	23,36±40,99
Kan gazı	
pH	7,35±0,14
HCO ₃ , mmol/L	20,05±7,18
Laktat, mmol/L	3,03±2,92

4.1.3 Çalışma Popülasyonunda Belirteç Düzeyleri

Çalışma belirteçleri olan İL-6, İAP, TAS ve TOS düzeylerinin çalışma popülasyonundaki genel dağılımı Tablo 4.6’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Çalışma popülasyonunda belirteç düzeyleri

<i>Değişkenler</i>	
İL-6, pg/ml*	18,01 (4,89-63,86)
İAP, µg/ml*	315,30 (249,80-340,50)
TAS, mmol Trolox equiv./L*	1,19 (0,96-1,39)
TOS, µmol H2O2 equiv../L*	22,92 (14,78-36,76)
OSİ*	2,06 (1,23-3,35)

İL-6: İnterlökin-6, İAP: İmmünospresif asidik protein, TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidatif status, OSİ: Oksidatif stres indeksi
* Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)

4.2. Mekanik Ventilasyon İhtiyacı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Değerlendirmeye alınan toplam 161 hastanın 118’inin (%73,3) yoğun bakım takiplerinin ilk üç gününde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmazken, 46’sının (%26,7) mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu.

4.2.1. Mekanik Ventilasyon İhtiyacı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan ve olan hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,356$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastaların %48,3’ü erkek iken mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %58,1’i erkekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,269$).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama APACHE II skoru mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastaların ortalama APACHE II skorundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama SOFA skoru mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken

(p=0,002); her iki grup arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,616). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta grubunda mortalite oranı mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p<0,001).

Demografik verilerin hasta grupları arasında karşılaştırmaları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının demografik özellikleri

<i>Değişkenler</i>	MV ihtiyacı olmayan (n=118)	MV ihtiyacı olan(n=43)	p değeri
Yaş, yıl*	67,21±16,31	64,40±19,08	0,356
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	57 (48,3)	25 (58,1)	0,269
Kadın	61 (51,7)	18 (41,9)	
APACHE II skoru*	22,19±6,65	28,91±10,64	<0,001
SOFA skoru**	5 (3-7)	9 (6-13)	<0,001
Yoğun bakım yatışgün**	4 (2-7)	8 (3-14)	0,002
Hastanede yatış gün**	8(5-14)	9 (4-17)	0,616
Mortalite, n(%)	27 (22,9)	28 (65,1)	<0,001

MV: Mekanik Ventilasyon
* Ortalama±SD
** Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)

4.2.2.Mekanik Ventilasyon İhtiyacı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Fizyolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortanca GKS skoru mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama nabız sayısı mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). Her iki grup arasında ateş, solunum sayısı ve ortalama arter basıncı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,913; p=0,612; p=0,096). Vital bulguların hasta grupları arasındaki karşılaştırmaları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının vital bulguları

<i>Değişkenler</i>	MV ihtiyacı olmayan (n=118)	MV ihtiyacı olan (n=43)	p değeri
GKS**	15(14-15)	10(5-15)	<0,001
Ateş, °C*	36,7±0,5	36,7±0,9	0,913
Solunum sayısı, solunum/dk*	28,8±9,5	29,7±10,2	0,612
Nabız, vuru/dk*	98,7±26,4	113,7±20,9	<0,001
Ortalama arter basıncı, mmHg*	92,9±29,7	83,9±32,5	0,096

MV: Mekanik Ventilasyon, GKS: Glasgow Koma Skalası
* Ortalama±SD
** Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama beyaz küreleri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,041).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama AST, ALT ve C-reaktif protein düzeyleri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,005; p=0,010; p=0,017).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortalama albümin düzeyi ve ortalama pH değeri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p=0,008 ve p<0,001).

Değerlendirilen diğer laboratuvar bulgularında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (hepsi için p>0,05). Laboratuvar bulgularının hasta grupları arasındaki karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının laboratuvar bulguları

<i>Değişkenler</i>	MV ihtiyacı olmayan (n=118)	MV ihtiyacı olan (n=43)	p değeri
Hemogram			
Beyaz küre, 10 ³ /uL	12,05±6,49	14,55±7,62	0,041
Nötrofil, 10 ³ /uL	10,14±6,37	11,92±7,20	0,132
Hemoglobin, g/dL	11,8±5,2	12,5±3,4	0,399
Platelet, 10 ³ /uL	258,9±132,8	205,7±124,4	0,724
Biyokimya			
Kreatinin, mg/dL	1,84±1,95	1,99±2,38	0,676
Üre, mg/dL	91,72±76,70	97,19±74,44	0,687
AST, u/L	77,19±234,84	342,51±943,14	0,005
ALT, u/L	49,92±118,63	279,79±943,14	0,010
Na, mmol/L	137,85±6,38	139,70±9,16	0,155
K, mmol/L	4,72±0,97	4,67±1,19	0,778
Albumin, g/dL	3,36±0,59	3,04±0,64	0,008
C-reaktif protein, mg/L	58,46±76,77	95,73±84,34	0,017
Prokalsitonin, ng/mL	23,15±38,81	23,51±44,54	0,986
Kan gazı			
pH	7,37±0,11	7,28±0,18	<0,001
HCO ₃ , mmol/L	20,06±6,52	20,01±8,69	0,968
Laktat, mmol/L	2,69±2,62	3,77±3,43	0,068

MV: Mekanik Ventilasyon

4.2.3. Mekanik Ventilasyon İhtiyacı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Belirteçlerin Karşılaştırılması

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortanca İL-6 düzeyleri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) iken ortanca İAP düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,464$).

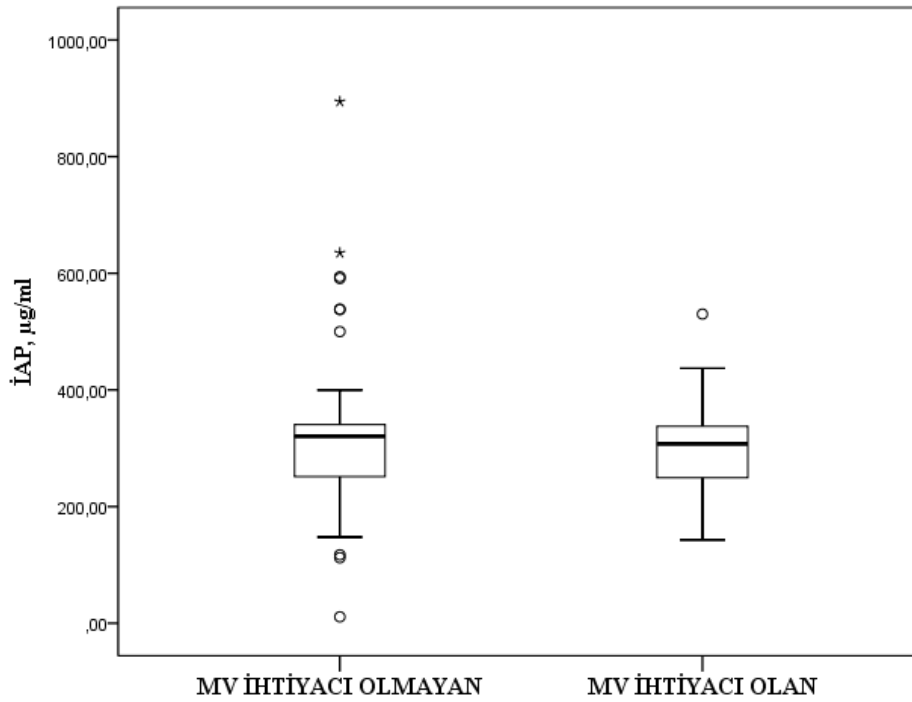
Hasta grupları arasında TAS düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,172$), ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların ortanca TOS ve

OSİ düzeyleri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,003 ve p=0,021). Belirteçlerin hasta grupları arasındaki karşılaştırılması Tablo 4.10'da ve Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5'te gösterilmiştir.

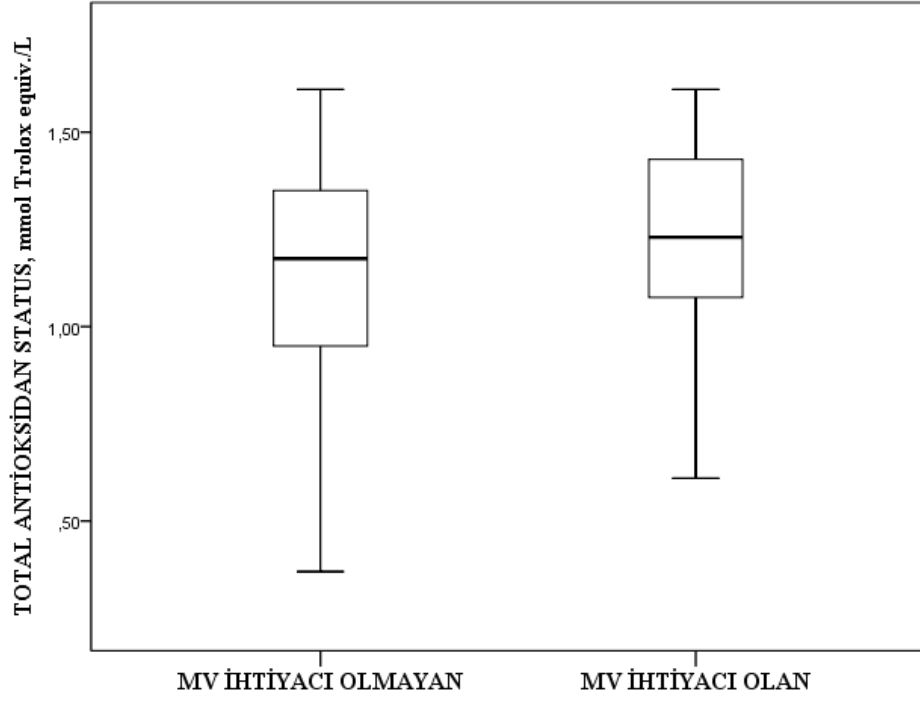
Tablo 4.10: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının belirteç düzeyleri

<i>Değişkenler</i>	MV ihtiyacı olmayan (n=118)	MV ihtiyacı olan (n=43)	p değeri
İL-6, pg/ml*	14,12 (2,96-36,96)	45,04 (15,63-671,94)	<0,001
İAP, µg/ml*	320,40 (250,88-341,13)	307,50 (248,10-338,20)	0,464
TAS, mmol Trolox equiv./L*	1,18 (0,95-1,35)	1,23 (1,05-1,44)	0,172
TOS, µmol H ₂ O ₂ equiv./L*	19,86 (13,76-33,27)	30,26 (18,87-53,46)	0,003
OSİ*	1,82 (1,15-3,04)	2,68 (1,36-4,49)	0,021

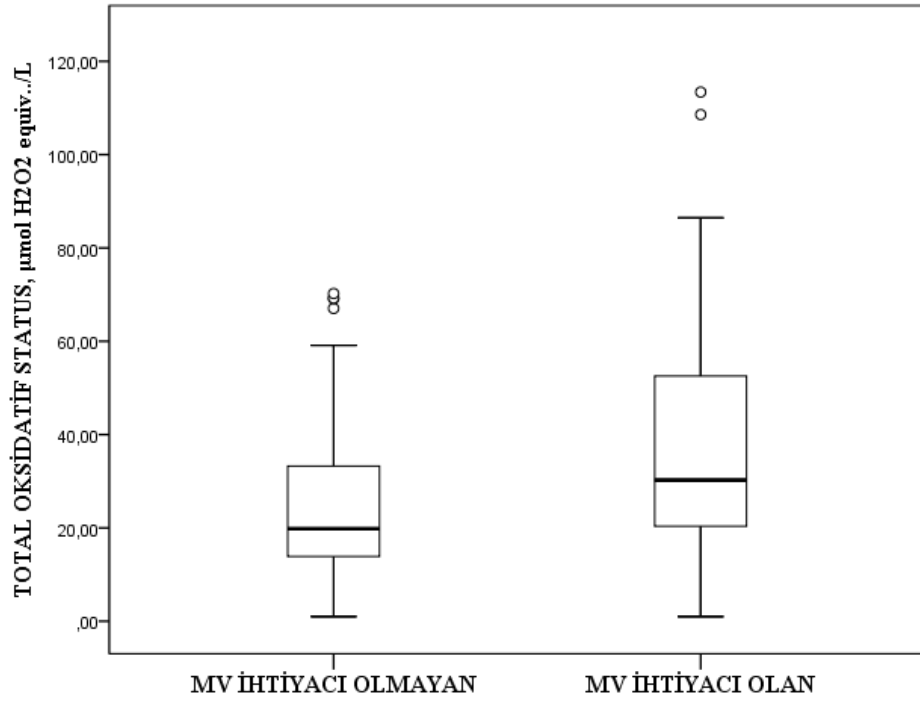
İL-6: İnterlökin-6, İAP: İmmünoresif asidik protein, TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidatif status, OSİ: Oksidatif stres indeksi
* Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)



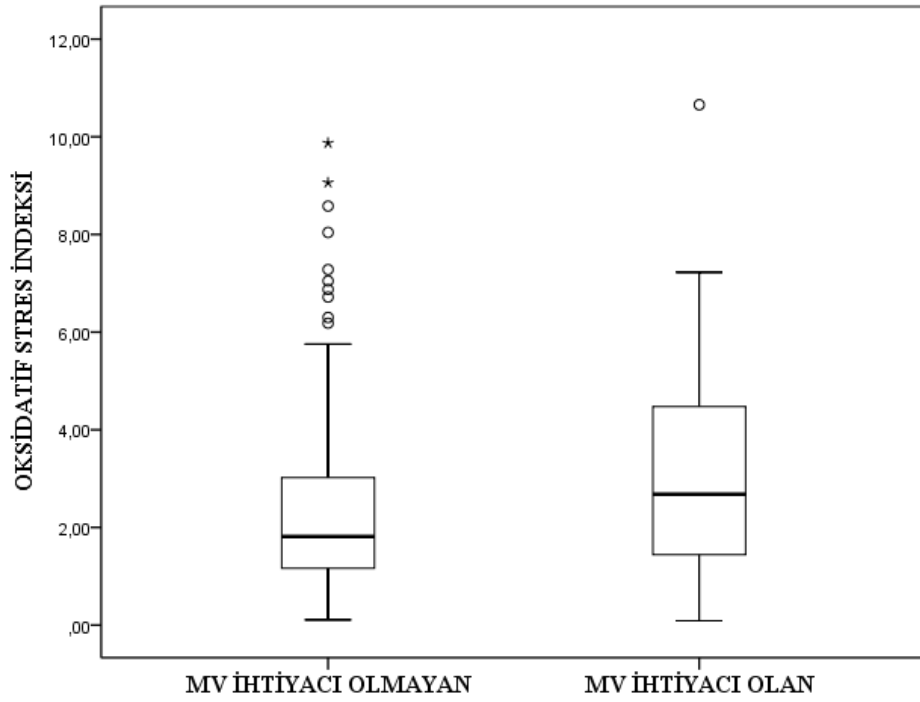
Şekil 4.2: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında İAP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.4: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında TOS düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.5: Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan gruplar arasında OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

4.3. Sağ Kalan ve Eksitus Olan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Değerlendirmeye alınan toplam 161 hastanın 106'sı (%65,8) sağ kalırken, 55'i (%34,2) takipleri sırasında eksitus oldu.

4.3.1 Sağ Kalan ve Eksitus Olan Hasta Gruplarında Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Eksitus olan hastaların ortalama yaşı sağ kalan hastaların ortalama yaşından istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Sağ kalan hastaların %51,9'u erkek iken eksitus olan hastaların %49,1'i erkekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,736$).

Eksitus olan hastaların ortalama APACHE II skoru, sağ kalan hastaların ortalama APACHE II skorundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Eksitus olan hastaların ortanca SOFA skoru, sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Eksitus olan hastaların ortanca yoğun bakım yatış süresi, sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken ($p<0,001$); her iki grup arasında hastanede yatış

süresi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,608).Demografik verilerin hasta grupları arasında karşılaştırmaları Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının demografik özellikleri

<i>Değişkenler</i>	Sağ kalanlar (n=106)	Eksitus olanlar (n=55)	p değeri
Yaş, yıl*	65,33±18,57	68,64±13,64	<0,001
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	55 (51,9)	27 (49,1)	0,736
Kadın	51 (48,1)	28 (50,9)	
APACHE II skoru*	21,20±6,72	29,35±8,83	<0,001
SOFA skoru**	5 (2-6)	9 (6-13)	<0,001
Yoğun bakım yatış gün**	3 (2-6)	9 (3-16)	<0,001
Hastanede yatış gün**	8 (5-13)	9 (4-17)	0,608

* Ortalama±SD
** Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)

4.3.2.Sağ Kalan ve Eksitus Olan Hasta Gruplarında Fizyolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Eksitus olan hastaların ortanca GKS skoru,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Eksitus olan hastaların ortalama nabız sayısı,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,005). Her iki grup arasında ateş, solunum sayısı ve ortalama arter basıncı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,212; p=0,189; p=0,057). Vital bulguların hasta grupları arasındaki karşılaştırmaları Tablo 4.12’te gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının vital bulguları

<i>Değişkenler</i>	Sağ kalanlar (n=106)	Eksitus olanlar (n=55)	p değeri
GKS**	15 (14-15)	13 (8-15)	<0,001
Ateş, °C*	36,8±0,6	36,6±0,7	0,212
Solunum sayısı, solunum/dk*	29,8±10,2	27,6±8,6	0,189
Nabız, vuru/dk*	98,8±26,3	110,6±23,3	0,005
Ortalama arter basıncı, mmHg*	93,9±28,9	84,2±33,0	0,057

GKS: Glasgow Koma Skalası
* Ortalama±SD
** Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)

Eksitus olan hastaların ortalama beyaz küreleri,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,017$). Eksitus olan hastaların ortalama AST, ALT,Üre, Kreatinin, C-reaktif protein ve laktat düzeyleri,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,011$; $p=0,002$; $p=0,039$; $p<0,001$; $p<0,001$). Eksitus olan hastaların ortalama albümin düzeyi ve ortalama pH değeri,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,027$).

Değerlendirilen diğer laboratuvar bulgularında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (hepsi için $p>0,05$). Laboratuvar bulgularının hasta grupları arasındaki karşılaştırılması Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13: Sağ kalan ve eksitus olan hasta gruplarının laboratuvar bulguları

<i>Değişkenler</i> <i>Ortalama±SD</i>	Sağ kalanlar (n=106)	Eksitus olanlar (n=55)	p değeri
Hemogram			
Beyaz küre, $10^3/uL$	11,80±5,30	14,53±9,01	0,017
Nötrofil, $10^3/uL$	9,73±4,99	12,34±8,81	0,018
Hemoglobin, g/dL	11,9±5,5	12,0±3,1	0,907
Platelet, $10^3/uL$	259,9±113,2	250,2±159,6	0,656
Biyokimya			
Kreatinin, mg/dL	1,64±2,038	2,35±2,053	0,039
Üre, mg/dL	79,88±66,66	118,81±86,13	0,002
AST, u/L	43,67±67,73	349,24±883,68	<0,001
ALT, u/L	39,53±89,061	253,37±848,80	0,011
Na, mmol/L	138,12±5,05	138,80±10,33	0,582
K, mmol/L	4,66±0,91	4,81±1,24	0,378
Albumin, g/dL	3,43±0,52	2,97±0,67	<0,001
C-reaktif protein, mg/L	48,70±67,17	103,62±89,27	<0,001
Prokalsitonin, ng/mL	3,24±4,67	29,55±45,38	0,275
Kan gazı			
pH	7,37±0,12	7,31±0,17	0,027
HCO ₃ , mmol/L	20,83±7,41	18,68±6,61	0,079
Laktat, mmol/L	2,24±1,96	4,17±3,65	<0,001

4.3.3. Sağ Kalan ve Eksitus OlanHasta Gruplarında Belirteçlerin Karşılaştırılması

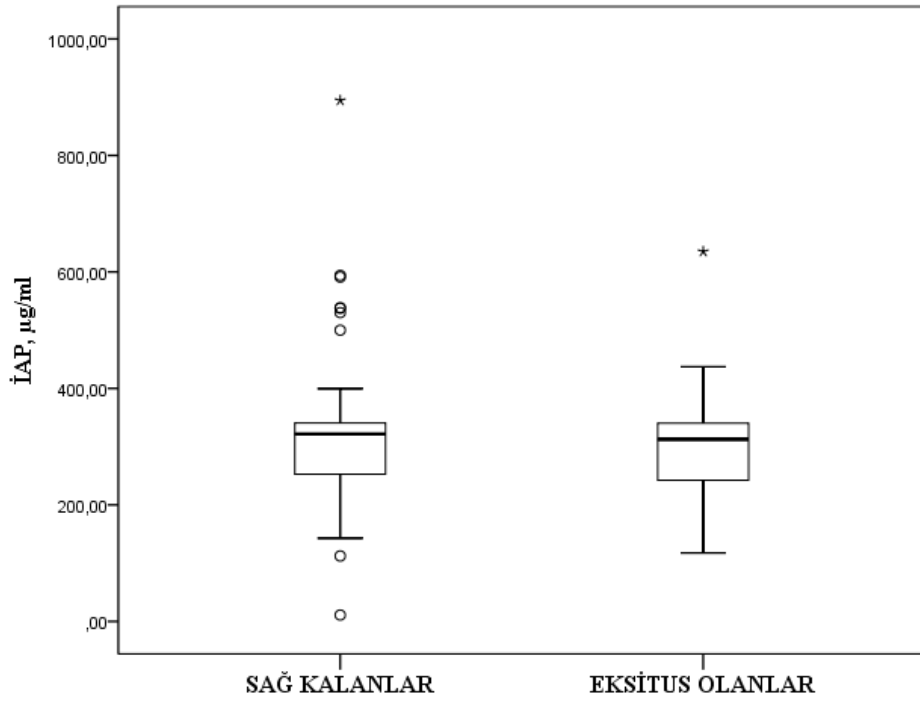
Eksitus olan hastaların ortanca İL-6 düzeyi,sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) iken ortanca İAP düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,340$).

Eksitus olan hastaların ortanca TAS ve TOS düzeyleri, sağ kalan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,024$). Hasta grupları arasında OSİ düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,207$). Belirteçlerin hasta grupları arasındaki karşılaştırılması Tablo 4.14’de ve Şekil 4.6, 4.7, 4.8, 4.9’da gösterilmiştir.

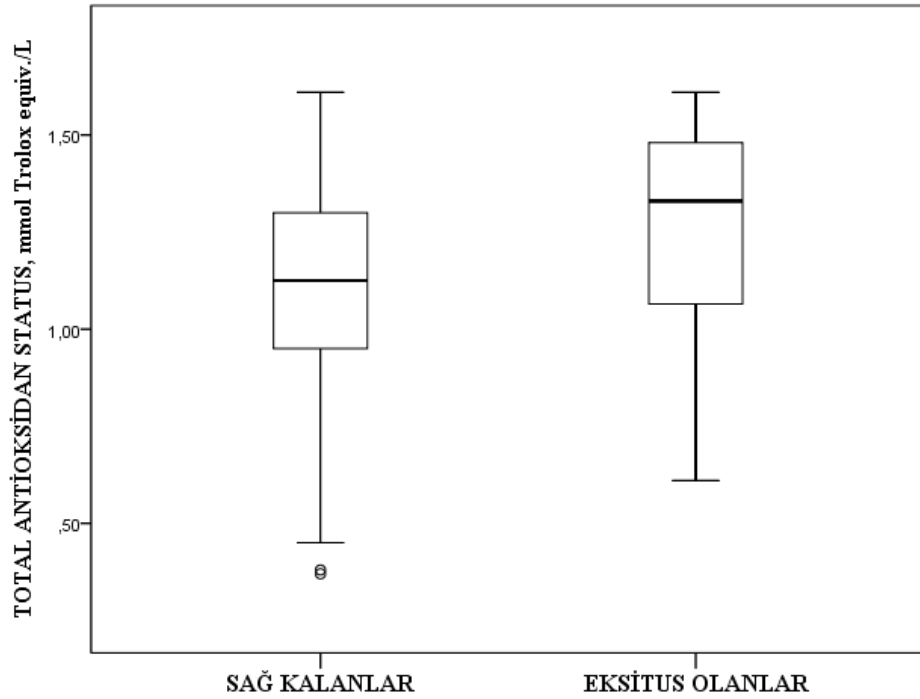
Tablo 4.14:Sağ kalan ve eksitus olanhasta gruplarının belirteç düzeyleri

<i>Değişkenler</i>	Sağ kalanlar (n=106)	Eksitus olanlar (n=55)	p değeri
İL-6, pg/ml*	10,64 (2,72-25,27)	95,75 (22,08-637,58)	<0,001
İAP, µg/ml*	321,70 (252,50-341,13)	312,60 (242,30-340,30)	0,340
TAS, mmol Trolox equiv./L*	1,13 (0,95-1,30)	1,33 (1,03-1,48)	0,001
TOS, µmol H ₂ O ₂ equiv../L*	19,86 (13,40-33,36)	26,47 (15,89-48,22)	0,024
OSİ*	1,94 (1,21-3,27)	2,26 (1,23-4,23)	0,207

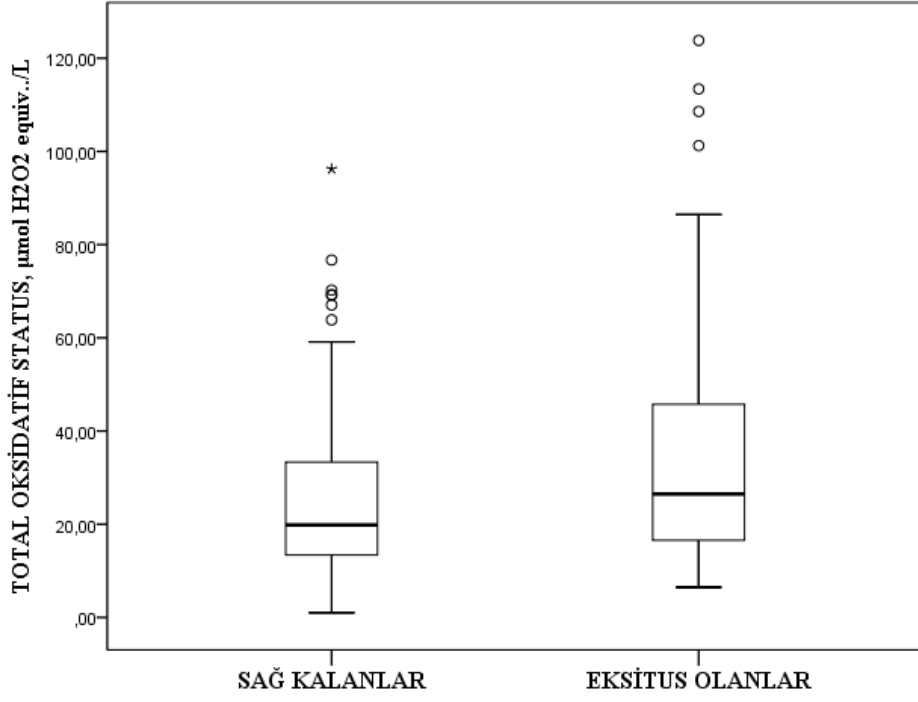
İL-6: İnterlökin-6, İAP: İmmünospresif asidik protein, TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidatif status, OSİ: Oksidatif stres indeksi
* Ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek)



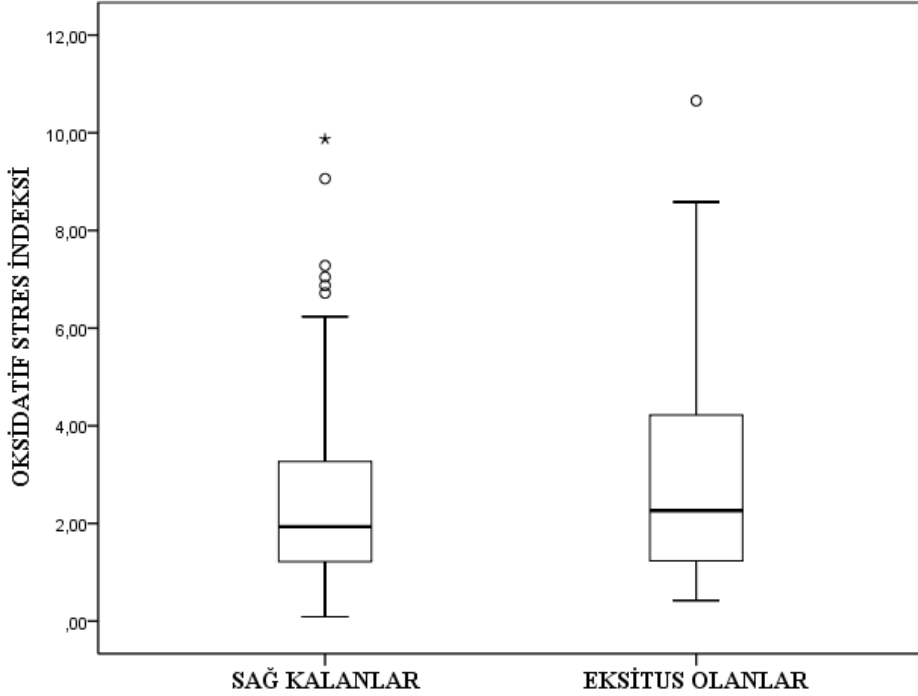
Şekil 4.6: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında İAP düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.7: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.8: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında TOS düzeylerinin karşılaştırılması

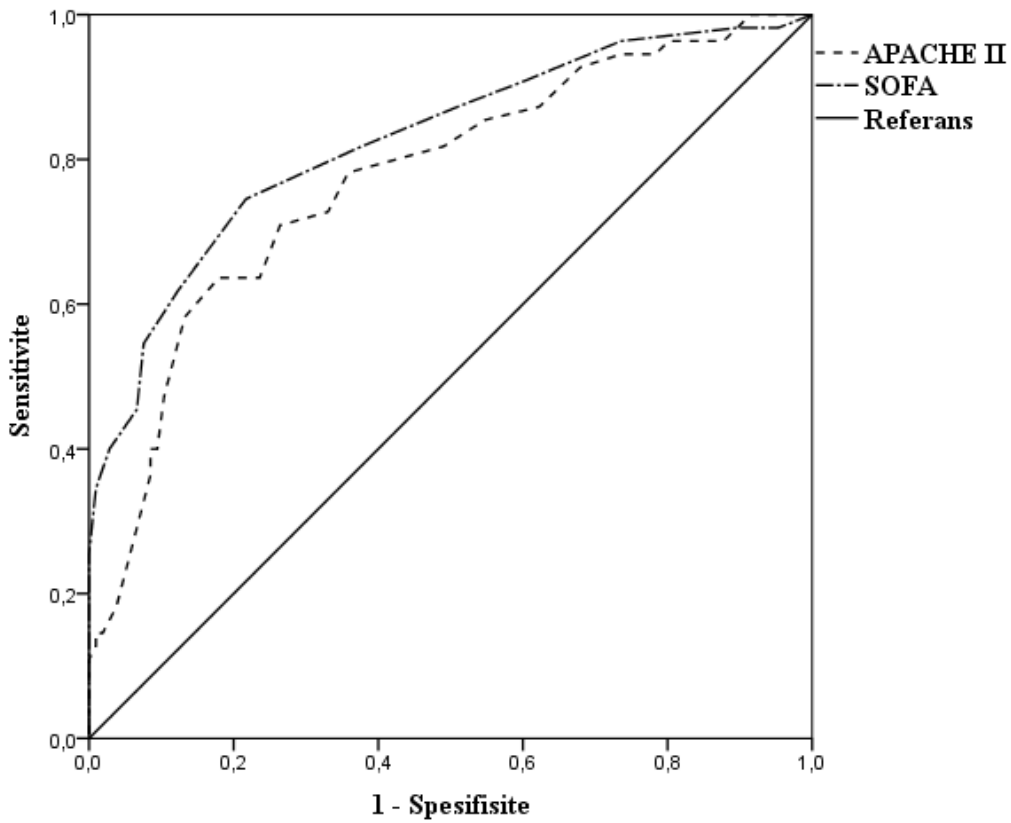


Şekil 4.9: Sağ kalan ve elsitus olan hasta grupları arasında OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

4.3.4. Skorların ve Belirteçlerin Mortaliteyi Tahmin Güçlerinin Karşılaştırılması

APACHE II ve SOFA skorlarının hastane içi mortaliteyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alanları sırası ile $0,773 \pm 0,048$ (%95 GA 0,695-0,851) ve $0,826 \pm 0,036$ (%95 GA 0,755-0,896) idi (Şekil 4.10).

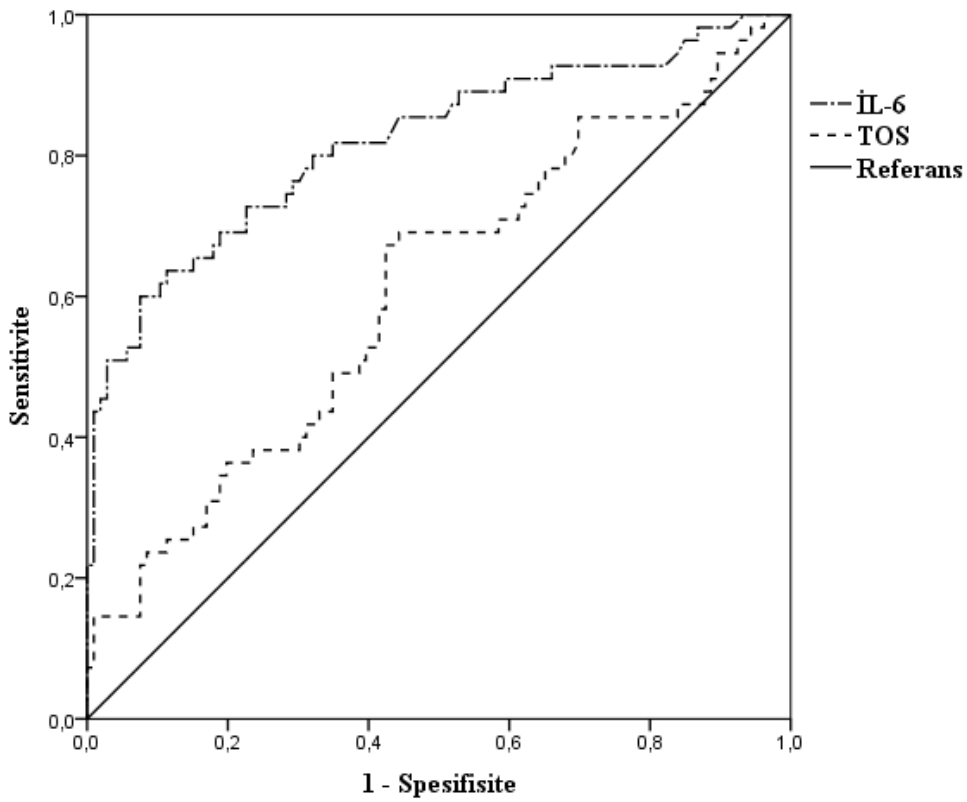
Her iki skorun da hastane içi mortaliteyi tahmin etmekte güçlü prognostik belirteçler olduğu tespit edildi. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede, 20 puan kesim değeri ile APACHE II skorunun sensitivitesi %86, spesifisitesi %43 ve 5 puan kesim değeri ile SOFA skorunun sensitivitesi %85, spesifisitesi %56 idi.



Şekil 4.10: APACHE II ve SOFA skorlarının hastane içi mortalite tahmin ROC eğrileri

İL-6 ve TOS düzeylerinin hastane içi mortaliteyi tahmin güçlerinin karşılaştırılması için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alanları sırası ile $0,819 \pm 0,038$ (%95 GA 0,745-0,893) ve $0,608 \pm 0,048$ (%95 GA 0,515-0,702) idi (Şekil 4.11).

Kritik yoğun bakıma kabul sırasında ölçülen İL-6 düzeyleri hastane içi mortaliteyi tahmin etmede güçlü bir belirteç iken, hastanın total oksidatif durumu hastane içi mortaliteyi yansıtmakta yetersiz kalmaktaydı. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede, 26,0pg/ml kesim değeri ile İL-6 düzeyinin sensitivitesi %73, spesifisitesi %77 ve 22,6 μ mol H₂O₂ equiv./L kesim değeri ile TOS düzeyinin sensitivitesi %67, spesifisitesi %57 idi.



Şekil 4.11: Yoğun bakıma kabul İL-6 ve TOS düzeylerinin hastane içi mortalite tahmin ROC eğrileri

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda kritik bakım ihtiyacı olan hastalarda inflamasyon düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla serum İL-6 seviyeleri, immün sistem baskılanma düzeyinin değerlendirilmesi için serum İAP seviyeleri ve oksidatif stres düzeyinin değerlendirilmesi için serum TOS ve TAS seviyeleri ölçülmüştür. Öncelikle belirteçlerin farklı etiyojilere sahip genel yoğun bakım hastalarında ne düzeyde olduğu değerlendirilmiş ve sonrasında belirteçlerin prognostik değerinin belirlenmesi amacıyla morbidite için erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite ana sonuçları kullanılarak gruplar arasındaki farklılıkları araştırılmıştır.

Takahashi ve ark. tarafından ortanca APACHE II skoru yaklaşık 25 puan olan genel yoğun bakım hastalarında yürüttükleri bir çalışmada, serum İL-6 düzeylerinin enfeksiyon dışı tanıları olan hastalarda bile ilk gün 100 pg/ml seviyesine ulaştığı ve giderek azaldığı ve İL-6 ile SOFA skorları arasında zayıf pozitif korelasyon ($r=0,338$) olduğu bildirilmiştir (Takahashi 2016). Bizim çalışmamızdaki genel yoğun bakım hastalarının klinik ciddiyeti bu çalışmadaki hasta popülasyonu ile benzerdir fakat bizim çalışmamızda ilk gün serum İL-6 düzeyleri Takahashi ve ark.'nın çalışmasından daha düşük seviyelerde kalmıştır. Bunun yanında, bizim çalışma popülasyonumuzda, İL-6 ile APACHE II puanları arasında orta şiddette pozitif korelasyon ($r=0,512$) ve İL-6 ile SOFA puanları arasında kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0,660$) tespit edilmiştir. Bulgularımız İL-6'nın klinik hastalık şiddetini yansıtmakta kuvvetli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Fink-Neuboeck ve ark. tarafında majör torasik cerrahi geçiren hastalarda yürüttüğü çalışmada, serum İL-6 seviyelerinin tepe değerine genel hasta grubunda cerrahi operasyondan 1 gün sonra ulaştığı ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu olan hastalarda daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Fink-Neuboeck 2016). Bizim çalışma bulgularımız, Fink-Neuboeck ve ark. çalışmasına benzer şekilde akut fizyolojik stresin erken döneminde serum İL-6 düzeylerinin yükseldiğini ve prognozla direkt ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Dieplinger ve ark. genel yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada, eksitus olan hastalarda serum İL-6 düzeylerinin sağ kalan hastalardan yaklaşık 4 kat yüksek olduğunu (19 ve 81 pg/ml) ve 90 gün mortalite için iyi bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (Dieplinger 2016). Bizim çalışmamızda, Dieplinger ve ark. bulgularına benzer şekilde hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların serum İL-6 düzeyleri sağ kalan

hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yaklaşık 9 kat daha yüksekti. Dieplinger ve ark. İL-6 için 90 gün mortaliteyi tahminde ROC eğrisi altında kalan alanını 0,768 ve optimum kesim değerinin 32,3 pg/ml olduğunu bildirmiştir (Dieplinger 2016). Mat-Nor ve ark. sistemik inflamatuvar cevap sendromu olan genel yoğun bakım hastalarında yürüttükleri çalışmada, yoğun bakıma kabul sırasında ölçülen İL-6'nın hastane içi mortaliteyi gösteren orta derecede iyi bir prognostik belirteç olduğu ve kesim değeri olarak 203 pg/ml'nin kullanılabileceği bildirilmiştir (Mat-Nor 2016). Bizim çalışmamızda genel yoğun bakım hastalarında İL-6 için hastane içi mortaliteyi tahminde ROC eğrisi altında kalan alan 0,819 ve optimum kesim değeri 26,0 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu bulgularımız, İL-6'nın hastane içi mortaliteyi tahmin etmede güçlü bir prognostik belirteç olduğunu ve genel yoğun bakım hastalarında hastane içi mortalite tahmini için 25pg/ml gibi daha düşük eşik değerlerinin kabul edilmesinin hasta bakımına katkı sağlayacağını göstermektedir. Kullanılacak optimum kesim değeri açısından literatürde fikir birliği yoktur ve daha geniş hasta grupları ile yürütülecek ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Çalışmamızda İAP düzeyleri açısından her iki ana sonlanım noktası için de hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İAP literatürde ilk olarak kanser hastalarında tümör büyüklüğü ve klinik kanser şiddeti göstergesi olarak on yıllar önce girmiştir (Tamura 1981). Meme, akciğer, renal, mide, kolorektal kanser gibi solid tümörlerde hastaların sağ kalımının göstergesi olarak kullanılabilecek değerli bir belirteç olarak tanımlanmıştır (Sadahiro 2010, Ebina 2008, Araki 2006, Ikuta 2003).

İlerleyen yıllarda in vitro ve in vivo çalışmalarda İAP'ın, fitohemaglutinin indüklediği lenfosit blast oluşumu ve mikst lenfositik reaksiyonlarda dahil pek çok immün sistem cevabını baskıladığı ortaya konmuştur (Shibata, 1983). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise İAP'ın sadece kanser hastalarına özgü bir belirteç olmadığı, romatoid artrit, akut pankreatit gibi inflamatuvar olaylarda hepatositler, granulositler, makrofajlar gibi pek çok hücreden salgılanan bir akut faz reaktanı olduğu gösterilmiştir (Ueyoshi 1992, Shinzeki 2007). İAP immünosupresyonu etkin şekilde gösteren alfa-1 asit glikoproteinler sınıfına ait bir belirteçtir.

Literatürde İAP düzeylerinin normal değerleri ile ilgili iyi tanımlanmış bir aralık yoktur. Ancak, sağlıklı gönüllülerin kontrol grubu olarak kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Toiyama ve arkadaşları, kolorektal kanser hastalarında İAP düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrol grubu olarak 80 sağlıklı gönüllü kullanmış ve kontrol grubunun ortalama İAP düzeylerinin 274,6±64,4 µg/ml olduğunu bildirmişlerdir.

Yine aynı çalışmada sağlıklı gönüllüler için ortalama \pm 2SD İAP düzeyi 402 μ g/ml olarak bildirilmiştir (Toiyama 2008). Ebina ve ark. tarafından akciğer kanser hastalarında yapılan bir çalışmada, kötü prognozu göstermede kritik İAP düzey kesim noktasının 580 μ g/ml olduğu bildirilmiştir (Ebina 2008). Kogure ve ark. tarafından özofagus kanserli hastalarda yürütülen çalışmada,400–580 μ g/ml arasında birden fazla kesim noktası değerlendirilmiş ve özafagus kanserli hastalarda 560 μ g/mL'nin prognostikaçından anlamlı olduğu bildirilmiştir (Kogure, 2008).

Literatürde akut hastalıklarda İAP düzeylerinin zamanladeğişimini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Ogawa ve ark. cerrahi stresin hücrel immüniteye etkilerini inceledikleri çalışmalarında, serum İAP düzeylerinin cerrahi operasyondan hemen sonra bazal seviyenin altına düştüğü ve ancak 2 gün sonra bazal seviyenin üzerine çıktığı ve bazal değerine 2 hafta sonra gerilediğini bildirilmiştir (Ogawa 2000).

Literatürde kanser dışı yoğun bakım hastalarında İAP düzeyini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır ve çalışmamız bu açıdan ilk olma özelliği taşımaktadır. Bizim çalışmamızda İAP düzeylerinin ölçülmesi amacıyla kan örnekleri yoğun bakıma kabul sırasında alınmıştır ve akut fizyolojik stresin ilk günlerindeki İAP düzeylerini yansıtmaktadır. Çalışmamızda hastaların ortanca İAP düzeyleri 315,3 μ g/ml olarak ölçülmüştür ve bu değer sağlıklı gönüllülerde tespit edilen ortalama İAP düzeylerinden bir miktar yüksek olmakla beraber, diğer hasta gruplarında tespit edilen kötü prognoz kesim değerlerinin oldukça altındadır. Bulgularımız İAP düzeylerinin akut fizyolojik stresin ilk günlerinde düştüğü fikrini desteklemektedir ancak bizim çalışmamızda İAP düzeylerinin zamana karşı değişimleri araştırılmamıştır. Bu bulgumuz daha farklı dizaynlar ile yürütülecek ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Ogawa ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, İAP düzeylerinin zamanla değişiminin yanında serum İL-6 ve CRP düzeylerinin de cerrahi operasyon öncesi ve sonrası zamanla değişimi incelenmiştir. Çalışma sonucunda serum İL-6'nin yüksek düzeylerine cerrahi stresten hemen sonra ulaştığı, cerrahi operasyondan 2 gün sonra azaldığı ve 2 haftada bazal seviyelerine ulaştığı bildirilmiştir. Yine çalışma sonuçlarında serum CRP düzeylerinin İAP'a benzer seyir gösterdiği, cerrahi operasyondan hemen sonra bazal seviyenin hafif altına düştüğü ve ancak 2 gün sonra yükseldiği ve 2 hafta sonra gerilediği bildirilmiştir (Ogawa 2000). Literatürde İAP'ın İL-6 ve diğer sitokinler aracılığıyla hepatositler, makrofajlar gibi farklı hücrelerden salgılandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Kogure 2008, Li 2014). Ikuta ve ark. mide kanseri hastalarında

yaptığı bir çalışmada, hasta grubunun serum İAP düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden yüksek olduğu ve serum İAP düzeyleri ile tümör doku İL-6 konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir (Ikuta 2003).

Bizim çalışmamızda, yoğun bakıma kabul sırasında ölçülenortanca İL-6 düzeyi normalin 3 katı kadar yüksekti ancak İAP ve İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonuçları, yoğun bakım hastalarında akut fizyolojik stresin ilk günlerinde serum İL-6 düzeylerinin yükseldiğini desteklemektedir. Çalışma bulgularımız akut fizyolojik stresin ilk günlerinde serum İL-6 seviyelerinin yüksekliğine rağmen İAP düzeylerinin yükselmediğini de desteklemektedir. Serum İAP düzeylerinin kanda yükselmesi ile ilgili muhtemel tüm yolakları ortaya koyan ve sitokinlerin salgılanması ile İAP sentezi arasındaki zaman ilişkisini bildiren veriler henüz literatürde mevcut değildir. Çalışma sonuçlarımız, akut fizyolojik stres sırasında İL-6 düzeylerinin kanda yükselmesi ile İAP sentezi ve kana salınması arasında birkaç günlük bir fark olabileceğini düşündürmektedir ancak bu hipotez uygundizaynlı çalışmalarla araştırılmalıdır.

Literatürde serum İAP düzeylerinin akut inflamatuvar hastalıklarda çalışıldığı tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Shinzeki ve ark. akut pankreatitli hastalarda yürüttükleri bu çalışmada, başvuru anında ölçülen serum İAP düzeylerinin akut pankreatitli hastaların %88.1'inde 500 µg/ml'nin üzerinde tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada, semptomların başlamasından sonra ilk 24 saat içinde hastaneye başvuran hastaların serum İAP düzeylerinin, semptom başlangıcından sonra 24-48 saat ve 48-72 saat içerisinde başvuran hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu ve normal İAP düzeyi tespit edilen 5 hastadan 4'ünün (%80) ilk 24 saat grubunda olduğu bildirilmiştir (Shinzeki 2007). Bizim çalışmamızda yer alan 161 hastanın sadece 19'unun (%12) İAP değerleri 500 µg/ml'nin üzerindeydi. Çalışma bulgularımız Shinzeki ve ark. bildirdiği akut inflamatuvar durumda İAP'ın yükseldiği tespitini desteklememektedir. Ancak biz bu farkın, akut fizyolojik stres durumunda tek günün İAP sentez ve salınımı için yeterli olmadığı için ortaya çıktığını düşünmekteyiz ki Shinzeki ve ark. da ilk 24 saat içinde başvuran hastaların %80'ninde İAP yüksekliği tespit edememiştir.

Shinzeki ve ark. akut pankreatit hastalarında yürüttüğü çalışmada, APACHE II puanı 9 ve üzeri olan hastalarla 9'un altında olan hastalar arasında serum İAP düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmediğini ve APACHE II puanı ile serum İAP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada APACHE II

puanı 9 ve üzeri olan hastaların serum İAP düzeylerinin 500 µg/ml'den yüksek (751 µg/ml) olduğu da bildirilmiştir.(Shinzeki 2007). Bizim çalışma popülasyonumuzda ortalama APACHE II puanımız 23,98 idi ve sadece 4 hastanın APACHE II puanı 10'nun altındaydı. Çalışmamızda erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların APACHE II puanları erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan daha yüksekti. Yine eksitus olan hastaların APACHE II puanları sağ kalan hastalardan daha yüksekti. Ancak çalışmamızda APACHE II puanları ile serum İAP düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu bulgularımız hasta popülasyonumuz daha kötü kliniğe sahip olmasına rağmen Shinzeki ve ark. tespitlerini desteklemektedir.

Shinzeki ve ark. yaptığı çalışmada, hastalar pankreatit için Japon Ciddiyet Skoru ile evrelendirilmiş ve klinik olarak ciddi (yüksek puan) hasta gruplarında serum İAP düzeylerinin klinik olarak hafif (düşük puan) hastalardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, her iki klinik ciddiyet grubunda İAP düzeylerinin 28 günlük seyri izlenmiştir. İAP'ın tepe düzeylerine hafif kliniği olan hastalarda 7. günde ve ciddi kliniği olan hastalarda 3. günde ulaştığı tespit edilmiştir ancak ciddi kliniği olan hastaların İAP tepe düzeyleri hafif kliniği olan hastalarından daha düşük düzeyde kalmıştır (Shinzeki 2007). Akut fizyolojik stresin ilk günlerinde düşük İAP düzeylerini içeren çalışmamızın sonuçlarımız Shinzeki ve ark. elde ettiği sonuçları desteklemektedir. Yoğun bakım hastaların gerçek immün sistem yanıtlarını değerlendirmek için ilk üç gün seri serum İAP düzey ölçümlerinin yapılması klinik pratik olarak daha uygun olacaktır ancak ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Ulaşabildiğimiz literatürde,yoğun bakım hastalarında serum İAP düzeylerinin mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından prognostik değerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda yoğun bakıma kabulden sonra ilk üç gün içinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hasta gruplarının serum İAP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bulgularımız genel yoğun bakım hastalarında ölçülen ilk ve tek İAP düzeyinin erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacını tahmin etmede yetersiz olduğu fikrini desteklemektedir.

Bunun yanında çalışmamızda, erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda serum İL-6 düzeylerinin diğer hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. İL-6'nın akut fizyolojik stres sırasında akut faz reaktanları ve immün sistem reaksiyonları için ilk uyarıcı sitokinlerden biri olduğu ve İAP sentezi için tetikleyici olduğu düşünüldüğünde, yoğun bakıma kabul sırasında ölçülen İL-6

düzeyleri erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından kullanışlı bir prognostik belirteçtir.

İL-6 uyarından sonra İAP sentezlenmesi için geçecek süre göz önüne alındığında, tek yoğun bakım kabul İAP düzeyi yerine ilk 3 günlük İAP düzeyi seri takiplerinin prognostik olarak daha değerli olacağını düşünmekteyiz ancak bu öngörümüz daha ileri çalışma dizaynları ile araştırılmalıdır.

İAP'ın kanser hastalarında tanımlanan bir belirteç olması sebebiyle, literatürde kanser hastalarında serum İAP düzeylerinin sağ kalım ile ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur ancak literatürde üzerinde uzlaşılan bir kesim noktası yoktur. Kogure ve ark. özofagus kanserli hastalarda yaptığı çalışmada, İAP düzeyleri 560 µg/ml'nin üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağ kalımın %15 civarında olduğunu bildirmiştir (Kogure 2008). Toiyama ve ark. kolorektal karsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmada, İAP düzeyleri 402 µg/ml'nin üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağ kalımın %57 olduğunu bildirmiştir (Toiyama). Ebina ve ark. akciğer kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada, sağ kalım tahmini için kullanılacak İAP kesim değerinin 580 µg/ml olması gerektiği bildirilmiştir (Ebina). Shinzeki ve ark. akut pankreatitli hastalarda yaptığı çalışmada ise mortalite ile İAP düzeyi ilişkisine bakılmamıştır (Shinzeki 2007). Bizim çalışma bulgularımız, yoğun bakım hastalarında kabul sırasında ölçülen serum İAP düzeylerinin hastane içi mortaliteyi tahmin etme konusunda kullanışsız bir belirteç olduğunu göstermektedir ancak ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile canlının antioksidan kapasitesi arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin, pek çok hastalığın ortak patofizyolojik yolağı olduğu bildirilmektedir (Morelli 2018, Schrutka 2016, Ranjbar 2005).

Kumar ve ark. tarafından sepsis hastalarında yürütülen çalışmada oksidan maddelerin ve TNF alfa, İL-8 gibi sitokin düzeylerinin ciddi sepsis hastalarında arttığı ve SOD ve CAT gibi antioksidan maddelerin sepsis şiddeti arttıkça azaldığını bildirilmiştir. Aynı çalışmada antioksidan enzimler ile APACHE II ve SOFA puanları arasında negatif korelasyon olduğu da bildirilmiştir (Kumar 2018). Dur ve ark. akut pankreatitli hastalarda yürüttüğü çalışmada, akut pankreatitlilerin TOS düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden daha yüksek, TAS düzeylerinin ise sağlıklı gönüllülerden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada OSİ düzeylerinin sağlıklı gönüllülerde 0,45 ve akut pankreatitli hastalarda

0,64 olduğu bildirilmiştir (Dur 2016).Atik ve ark. acil serviste akut strok hastalarında yürüttükleri çalışmada, akut stroklu hastaların TOS ve OSİ düzeylerinin normal sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (Atik 2016).

TAS ve TOS düzey ölçümleri için kullanılan kitlerin üretici firmasının yayınladığı oksidatif stres el kitabında TAS'ın 2,0'den yüksek (çok iyi); 1,45-2,00 (normal); 1,20-1,45 (tolere edilebilir); 1,00-1,20 (düşük antioksidan düzey) ve 1,20'den düşük (çok düşük antioksidan düzey) şeklinde vücudun 5 farklı antioksidan durumunu yansıttığı belirtilmektedir. Aynı kılavuzda TOS'un 5,00'dan düşük (çok iyi); 5,00-8,00 (normal); 8,00-12,00 (yüksek oksidan düzey) ve 12,00'den büyük (çok yüksek oksidan düzey) şeklinde vücudun 4 farklı oksidan yük düzeyini gösterdiği belirtilmektedir(RelAssay 2012). Bizim çalışmamızda genel hasta popülasyonunda ortanca TAS düzeyi 1,19 mmol Trolox Equiv./L ve TOS düzeyi 22,92µmol H₂O₂ Equiv./L olarak tespit edilmiştir. Bu bulgularımız etiyolojiden bağımsız olarak genel yoğun bakım hastalarının yoğun bakıma kabul sırasında çok yüksek oksidan yük ve düşük antioksidan düzeye sahip olduğunu göstermektedir.

Üretici firmanın yayınladığı oksidatif stres el kitabında, TAS ve TOS düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ile yapılabilecek 9 aşamalı klinik durum yorumlaması olduğu belirtilmektedir. Akut hastalıkların başlangıcında denge durumunun olduğu, öncelikle TOS değerinin 8,00'in üzerinde ve TAS değerinin 2,0'nin üzerinde tespit edilebileceğini ancak TAS değerinin 1,45 normal değerinin altına inmesinin çok yüksek oksidatif stres kliniğine işaret ettiği söylenmektedir. Bizim çalışma sonuçlarımız genel yoğun bakım hastalarının çok yüksek oksidatif stres altında olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve olmayan hastaların TAS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ancak her iki grubun TAS düzeyleri düşük antioksidan düzey ile uyumluydu. Çalışmamızda erken dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların TOS düzeyleri mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgularımız, oksidatif stres yükü daha fazla olan genel yoğun bakım hastalarında erken dönem morbiditelerin daha fazla ortaya çıkabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda eksitus olan hastaların TAS düzeyleri sağ kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ve eksitus olan hastalarımızın ortanca TAS düzeyleri tolere edilebilir antioksidan düzeylerinde iken sağ kalan hastaların ortanca TAS düzeyleri düşük

antioksidan düzeydeydi. Çalışmamızda eksitus olan hastaların TOS düzeyi sağ kalan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Bulgularımız TAS düzeylerinin yoğun bakım hastalarında hastane içi mortaliteyi gösterme açısından kullanışlı olmadığını ancak oksidatif stres yükü artmış hastaların daha fazla hastane içi mortalite ile karşılaştığını göstermektedir. TAS düzeylerinin klinik olarak daha kötü olan hastalarda yüksek tespit edilmesinin artmış serbest radikal yüküne kompanzasyon olarak geliştiği düşünülebilir ancak bu ileri araştırmalarla değerlendirilmelidir.

6 SONUÇ

Kritik bakım ünitesine ihtiyaç duyan hastaların morbitidesini erken dönemde yansıtan parametre ihtiyacı için bilimsel çalışmalar tüm dünyada yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda da IL6'nın yapılan bir çalışmaya benzer ex grubunda sağ gruba göre 9 kat daha fazla bulunması bize IL6'nın kritik bakım hastalarında morbitide ve sağ kalım için orta derecede iyi bir prognostik belirteç olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızdaki bir diğer belirteç olan IAP düzeyleri genel yoğun bakım hastalarında hiç çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda IAP düzeylerinin akut fizyolojik stresin ilk günlerde düştüğü fikrini desteklemekte ancak zamana karşı değişim konusunda araştırma yapılması gerekmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda serum IAP düzeyleri ile tümer doku IL6 konsantrasyonu arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim bulgularımızda IAP ve IL6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Diğer belirteçlerimizden olan TAS ve TOS düzeyleri genel yoğun bakım hastalarında literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak çok yüksek bulunmuştur. Kritik bakım hastalarının tüm dünyada ülkeye getirdiği yüksek maliyet ve hastaların morbitide durumu göz önünde bulundurulduğunda daha çok bilimsel araştırılma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ak Abbas, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B Saunders Co, Updated edition 2006-2007.
2. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity Cell 2006; 124: 783-801.
3. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90(17):7915-22.
4. Andreas L, Glen A, William G. Systemic inflammation after trauma. Injury, Int. J. Care Injured USA 2007;38:1336-1345.
5. Araki K, Igarashi T, Tobe T, Mizoguchi K, Suzuki H, Furuya Y, Ichikawa T, Nakatsu HO, Ito H. Serum immunosuppressive acidic protein doubling time as a prognostic factor for recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. Urology. 2006 Dec; 68(6):1178-82
6. Aslan Mehmet, Niyet Cosar, Hakim Celik, Nurten Aksoy, Ahmet Cumhuri Dulger, Huseyin Begenik, Yasemin Usul Soyoral, Mehmet Emin Kucukoglu, Sahbettin Selek. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. **Endocrine**. 2011 Oct;40(2):285-9.
7. Atik İ, Kozacı N, Beydilli İ, Avcı M, Ellidağ H, Keşaplı M. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with acute stroke in the emergency service. Am J Emerg Med. 2016 Dec;34(12):2379-2383.
8. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. Methods Enzymol 1999;299:15-27.
9. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996;239(1):70-6.
10. Bendzen K, Mandrup-Proulsen T, Nerup J, Dinarello CA, Swenson M. Cytotoxicity of

human P17 IL-1 for pancreatic islets of langerhans. Science 1986; 232:1545.

11. Biewenga G, de Jong J, Bast A. Lipoic acid favors thiolsulfinate formation after hypochlorous acid scavenging: a study with lipoic acid derivatives. Arch Biochem Biophys 1994;312(1):114-20.
12. Biffl WL, More EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? Annals of Surgery 1996;224(5):647-664
13. Bodur Hakan Alp, Kritik Hastanın Transportu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, izmir: Yoğun Bakım Dergisi 2005;5 (1):36-41
14. C. Ali, et al., Ischemia induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. J Cereb Blood Flow Metab, 2000. **20**(6):956-966.
15. Campos AM, Escobar J, Lissi EA. The total reactive antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity (TAR) of Ilex paraguayensis extracts and red wine. J Braz Chem Soc 1996;7(1):43-9.
16. Ceuppens, J., et al., Human T cell activation with phytohemagglutinin. The function of IL-6 as an accessory signal. J Immunol, 1988. **141**(11):3868-3874.
17. Ceylan E, Gülsün A, Gencer M, Aksoy N. A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites. Respiration 2005;72(2):156-9.
18. Chen HJ, Wu SB, Chang CM. Biological and dietary antioxidants protect against DNA nitration induced by reaction of hypochlorous acid with nitrite. Arch Biochem Biophys 2003;415(1):109-16.
19. Colice GL. A historical perspective on intensive care monitoring. In: Tobin MJ (ed). Principles and Practice of Intensive Care Monitoring. New York: McGraw Hill 1998;1-31.
20. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991;91(3C):23S-30S.
21. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987;107(4):526-45.
22. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk

- Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg 1997;3-4:92-5.
23. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery* 1997;84:920-935.
 24. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000;18(6):655-73.
 25. Dieplinger B, Egger M, Leitner I, Firlinger F, Poelz W, Lenz K, Haltmayer M, Mueller T. Interleukin 6, galectin 3, growth differentiation factor 15, and soluble ST2 for mortality prediction in critically ill patients. *J Crit Care.* 2016 Aug;34:38-45
 26. Dimmeler S, Zeiher AM. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors. *Regul Pept* 2000;90 (1-3):19-25.
 27. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997;112: 321-9. *Annals of surgery* 1996; 224:647-64.
 28. Dur A, Kocaman O, Koçyiğit A, Türkdoğan KA, Sönmez E, Keskin S, Yiğit M, Gülen B, Kılıç E, Uysal Ö. Oxidative status and lymphocyte DNA damage in patients with acute pancreatitis and its relationship with severity of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2016 Jan;27(1):68-72.
 29. Ebina T, Fujimiya Y. Cell transfer regimens in patients with highly advanced surgically unresectable non-small cell lung cancer: significantly improved overall survival in patients with lower levels of serum immunosuppressive acidic protein. *Lung Cancer.* 2008 May;60(2):246-51.
 30. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
 31. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
 32. Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Bajric S, Maier A, Riedl R, Weinberg AM, Smolle-Juettner FM. Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response after major thoracic surgery: A prospective clinical trial. 2016 Aug; ;160(2):443-53.
 33. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UI. Is Interleukin 6

- an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*.2000; 135:291-295.
34. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86:313-23.
 35. Giannoudis PV, Smith RM, Evane RT, Betnay MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand* 1998;69:184-8.
 36. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
 37. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with -6. hydridiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133(41-42):563
 38. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermans HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
 39. Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM 3rd. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979;32(3):213-29.
 40. Ikuta S, Miki C, Tanaka K, Konishi N, Mohri Y, Tonouchi H, Kusunoki M. Serum immunosuppressive acidic protein as an interleukin-6 related index of deteriorating condition in gastric cancer patients. *Dig Surg*. 2003;20(6):532-8.
 41. Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol* 2007; 8(10):1041-8.
 42. Jr Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (eds). *Antigen recognition by B-cell and T-cell receptors*. Immunobiology. 6th edition. New York USA: Garland Science;2005, pp:103-134.
 43. Kabalitz D, Medzhitov R. Innate immunity-cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:1-3.
 44. Kalaycioğlu N, Kaplan M.E, Ünsel M, Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorlama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006; 6(3): 147-159
 45. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC)

- of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol* 2002; 2(1):3-18.
- 46.** Kashimoto, T., S. Akira, and T. Talga, interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science*, 1992. **258**:593-597.
- 47.** Karabiyik L, Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010; 9(3): 129-143
- 48.** Kelley MA. Critical care medicine-a new specialty? *N Engl J Med* 1988;318:1613-7
- 49.** King, M.W. The Medikal Biochemistry page <http://webindstate.edu/there/mwking/hare.htm/>, 2004
- 50.** Kishimoto, T., et al., Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*, 1995. 86:1243-1254.
- 51.** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
- 52.** Koenig A, Muehlbauer RC. TNF and IL-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by 3- H tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res* 1988; 3:621
- 53.** Kogure M, Kashimura S, Matsuyama S, Ohtani S, Saze Z, Odashima Y, Saitoh T, Soeta N, Osuka F, Hoshino Y, Saito T, Terashima S, Terashima M, Gotoh M. Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2008;21(3):214-9.
- 54.** Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. , Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol* 2001; 54(5): 356-61.
- 55.** Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100(1):61-4.

- 56.** Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Kumar Srivastava V, Mehta SK, Jyoti A. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand J Immunol.* 2018 Apr;87(4):e12653.
- 57.** Laight DW, Gunnarsson PT, Kaw AV, Anggård EE, Carrier MJ. Physiological microassay of plasma total antioxidant status in a model of endothelial dysfunction in the rat following experimental oxidant stress in vivo. *Environ Toxicol Pharmacol* 1999;7(1):27-31.
- 58.** Lee, Y., et al., Human interleukin 6 gene is activated by hepatitis B virus-X protein in human hepatoma cells. *Clin Cancer Res*, 1998. 4(7):1711-1717.
- 59.** Li R, Yang J, Yang J, Fu W, Jiang H, Du J, Zhang C, Xi H, Hou J. Depression in older patients with advanced colorectal cancer is closely connected with immunosuppressive acidic protein. *Metab Brain Dis.* 2014 Mar;29(1):87-92.
- 60.** Lindschinger M, Nadlinger K, Adelwöhrer N, Holweg K, Wögerbauer M, Birkmayer J, et al. Oxidative stress: potential of distinct peroxide determination systems. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(8):907-14.
- 61.** Marius K, Otmar T. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int. J. Care Injured Switzerland* 2005;36:691-709.
- 62.** Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 1993;84(4):407-12.
- 63.** Mat-Nor MB, Md Ralib A, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care.* 2016 Jun;33:245-51.
- 64.** Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984; 4(4):357-64.
- 65.** Morelli NR, Scavuzzi BM, Miglioranza LHDS, Lozovoy MAB, Simão ANC, Dichi

- I. Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Jun; 62(3):309-318.
66. Mossmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1985;7: 145-73.
67. Naka, T., N. Nishimoto, and T. Kishimoto, The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*, 2002. 4(3):233-242.
68. Nakamura K, Endo H, Kashiwazaki S. Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React* 1987;9(4):307-16.
69. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, et al. Monocytetransmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemoattractant protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88(6):2039-46
70. Noma, T., et al., Enhancement of the interleukin 2 receptor expression on T cells by multiple B-lymphotrophic lymphokines. *Immunol Lett*, 1987. **15**(3):249-253. 65
71. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, Naritake Y, Hosokawa T, Kajiwara T. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000 Mar;127(3):329-36.
72. Okada, M., et al., BSF-2/IL-6 functions as killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol*, 1988. 141:1543-1549.
73. Oka M, Mitsunaga H, Hazama S, et al. Natural killer activity and serum immunosuppressive acidic protein levels in esophageal and gastric cancers. *Surg* 1993;23:669Y674.
74. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19(2):227-50.
75. Rabus, Murat, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Oğuz Konukoğlu, Ali Yıldız, Özcan Erel, Rahmi Zeybek, Cevat Yakut. Plasma and tissue oxidative stress index in

- patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(8):536-540
- 76.** Ranjbar A, Solhi H, Mashayekhi FJ, Susanabdi A, Rezaie A, Abdollahi M. Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005;20(1):88-91.
- 77.** Rel Assay OXIDATIVE STRESS MEASUREMENT AND EVALUATION
- 78.** Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med* 1999;26(9-10):1231-7.
- 79.** Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994;234:279-93.
- 80.** Roitt I, Brostoff J (eds), *Antibodies*. In *Immunology* 6th edition, Spain Mosby , 2001, pp 65-85.
- 81.** Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, Tanaka A, Kamijo A, Murayama C, Nakayama Y, Akiba T. Effects of preoperative immunochemoradiotherapy and chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Mar; 30(3):993-9
- 82.** Safar P, Grenvik A. Organization and physician education in critical care medicine. *Anesthesiology* 1977;47:82-95.
- 83.** Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity tumor immunity and transplantation tolerance. *Immunological Review* 2001;182: 18-32.
- 84.** Sakaguchi S. Regulatory T cells Springer *Semin Immunopatholoji* 2006; 28:1-2.
- 85.** Sakarya M. yoğun bakımda skorlama sistemleri. Filiz Tüzüner (editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp, 2010:1209-20.
- 86.** Schrutka L, Goliash G, Meyer B, Wurm R, Koller L, Kriechbaumer L, Heinz G, Pacher R, Lang IM, Distelmaier K, Hülsmann M. Impaired High-Density Lipoprotein Anti-Oxidant Function Predicts Poor Outcome in Critically

IllPatients. PLoS One. 2016 Mar 15;11(3):e0151706.

- 87.** Shibata Y, Tamura K, Ishida N. In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of alpha 1 Yacidglycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice. *Cancer Res.* 1983; 43:2889Y2896.
- 88.** Shindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R. Correlations and interactions in the and production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 TNF.suppresses IL-1 *Blood* 1990;76: 40-7
- 89.** Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T, Fujino Y, Kuroda Y. Serum immunosuppressive acidic protein levels in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2007 No35(4):327-33.
- 90.** Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*2006;13(3):129-42.
- 91.** Stocker R ve Keaney JF Jr. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
- 92.** Şahinoğlu A. Haydar ,Doç. Dr. Akın Kaya, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Dilek ,Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri ,3. baskı 2011;1:1-12
- 93.** Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal
- 94.** Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock.* 2016 Sep;46(3):254-60.
- transducer, gp130. *Cell.* 1989;58:573-81.
- 95.** Takeda K, Akira S, Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005;17: 1-14.
- 96.** Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y, Ishida N. Isolation and characterization of a immunosuppressive acidic protein from ascitic fluids of cancer patients. *Cancer Res.* 1981 Aug;41(8):3244-52.
- 97.** Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul*

- IntegrComp Physiol 2004;286(3):R431-44.
98. Teasdale G., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4
 99. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1985;260(6):3275-80.
 100. Toiyama Y, Miki C, Inoue Y, Okugawa Y, Koike Y, Watanabe H, Yokoe T, Hiro J, Ojima E, Tanaka K, Kusunoki M. Serum immunosuppressive acidic protein reflects systemic deterioration of colorectal cancer patient condition. *J Surg Oncol*. 2008 Apr 1;97(5):404-8.
 101. Ueyoshi A, Ota K. Evaluation of immunosuppressive acid protein (IAP) in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1992 Apr;32(2):131-4.
 102. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2009;50(5):402-9. 54(3):176-86.
 103. Walter KL, Siegler M, Hall JB. How decisions are made to admit patients to medical intensive care units: A survey of MICU directors at academic medical centers across the United States. *Crit Care Med* 2008; 36: 414-20.
 104. Xing, Z., et al., IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*, 1998. **101**(2): 311-320.
 105. Yamaguchi Y, Miyahara E, Funakoshi M *et al*. Modulation of CD4 antigen expression on the lymphocyte surface by immunosuppressive acidic protein in cancer patients. *Oncology* 1995; 52: 1-6.
 106. Yamashita Y, Shimada M, Hmatsu T *et al*. Effects of preoperative steroid administration on surgical stress in hepatic resection. *Arch Surg* 2001; 136: 328-33
 107. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16(4):200-3.
 108. Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A, et al. Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res* 2005;17(1):19-22.
 109. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;





