

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİ SONRASI GELİŞEN SEPSİSTE  
MORTALİTENİN ÖNGÖRÜLEBİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Ertuğrul KARABULUT  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. EMRAH OTAN**

**MALATYA  
2017**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİ SONRASI GELİŞEN SEPSİSTE  
MORTALİTENİN ÖNGÖRÜLEBİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Ertuğrul KARABULUT  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. EMRAH OTAN**

**MALATYA  
2017**

# İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| TEŞEKKÜR.....   | IV |
| TABLolar DİZİNİ.....  | V  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....   | VI |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....   | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....   | 2  |
| 2.1. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı .....                                | 2  |
| 2.2. Genel Tarihçe.....   | 2  |
| 2.3. Sepsis Ve Klinik Tanımlamalar .....                                    | 3  |
| 2.3.1. SIRS.....  | 3  |
| 2.3.2. Sepsis.....  | 3  |
| 2.3.3. Ağır Sepsis .....  | 3  |
| 2.3.4. Septik Şok.....  | 4  |
| 2.3.5. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu .....                                | 4  |
| 2.4. Sepsis Risk Faktörleri .....   | 4  |
| 2.4.1. Normal Populasyon İçin Risk Faktörleri.....                          | 4  |
| 2.4.2. Karaciğer Nakli Alıcısında Risk Faktörleri.....                      | 5  |
| 2.5. Sepsis Patogenezi .....  | 7  |
| 2.6. Sepsiste Belirti ve Bulgular.....                                      | 7  |
| 2.6.1. Sepsis Klinik Semptomlar .....                                       | 7  |
| 2.6.2. Sepsis Tanı Kriterleri.....  | 8  |
| 2.7. Sepsis Tanı ve İzleminde Kullanılan Biyobelirteçler.....               | 8  |
| 2.8. Sepsiste Tanı ve Prognoz Tayininde Kullanılan Skorlama Sistemleri..... | 8  |
| 2.8.1. SOFA.....  | 9  |
| 2.8.2. qSOFA.....   | 11 |
| 2.8.3. SAPS II (Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor-2).....               | 11 |
| 2.9. Sepsiste Diğer Prognostik Faktörler.....                               | 14 |
| 3. SEPSİS VE KARACİĞER .....  | 15 |
| 4. SEPSİS VE İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİ .....                                  | 16 |
| 5. HASTALAR ve YÖNTEM .....   | 17 |
| 6. BULGULAR.....  | 18 |
| 7. TARTIŞMA .....   | 28 |
| 8. SONUÇ .....  | 32 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 9. ÖZET .....     | 33 |
| 10. ABSTRACT..... | 35 |
| KAYNAKLAR .....   | 37 |



## TEŞEKKÜR

Dünyanın en anlamlı mesleğini yapma yetkisini ve emanetini bana veren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum İnönü Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın bütün Öğretim Üyelerine, başta Karaciğer Nakil Enstitüsü Müdürü ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sezai Yılmaz'a, ayrıca eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Cüneyt Kayaalp, Prof. Dr. Cengiz Ara, Prof. Dr. Burak Işık, Prof. Dr. Cemalettin Aydın, Prof. Dr. Mehmet Yılmaz, Prof. Dr. Bülent Ünal, Prof. Dr. Abuzer Dirican, Doç. Dr. Turgut Pişkin, Doç. Dr. Mustafa Ateş, Doç. Dr. Dinçer Özgör, Doç. Dr. Ahmet Sami Akbulut, Doç. Dr. Sait Murat Doğan, Yrd. Doç. Dr. Fatih Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Fatih Sümer, Yrd. Doç. Dr. Barut Barut, Yrd. Doç. Dr. Volkan İnce, Yrd. Doç. Dr. Veysel Ersan, Yrd. Doç. Dr. Cemalettin Koç, Yrd. Doç. Dr. Adil Başkıran, Yrd. Doç. Dr. Koray Kutlutürk, Yrd. Doç. Dr. Fatih Gönültaş hocalarıma,

Tüm asistanlık hayatım boyunca sadece bilgi ve tecrübesini değil, zor günlerde manevi desteğini de esirgemeyen, değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Emrah Otan'a,

5 yılı aşkın uzmanlık eğitimimin en özel, keyifli anlarını birlikte ve uyum içerisinde geçirdiğim ve bir ferdi olmaktan gurur duyduğum çiçeği burnunda uzman ve asistan arkadaşlarım Op. Dr. Süleyman Koç, Op. Dr. Barış Sarıcı, Dr. Hüsamettin Bayraktar, Dr. Hüseyin Kocaarslan, Dr. Emrah Şahin, Dr. Felat Çiftçi, Dr. M. Burak Kılıcı, Dr. Zeki Öğüt'e,

Yalnız başladığım cerrahi eğitimim sırasında tanıştığım ve beni bir an olsun yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Aygül Kılıç Karabulut'a, meslek hayatımdaki en büyük desteğim, oğlum Kerem'e

Zorlu cerrahi eğitimim süresince desteklerini hiç eksik etmeyen annem, babam ve kardeşlerime

Ayrıca, birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm sağlık personeli arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

## TABLULAR DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo 1: ABD de Sepsis Epidemiyolojisi .....  | 2  |
| Tablo 2: Karaciğer Nakli Alıcısında Enfeksiyon Risk Faktörleri.....   | 6  |
| Tablo 3: qSOFA Skoru .....  | 8  |
| Tablo 4: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA).....   | 9  |
| Tablo 5: Sofa Skoru Ve Mortalite Arasındaki Korelasyon.....   | 10 |
| Tablo 6: Saps II Skorlama Sistemi .....   | 11 |
| Tablo 7: SAPS II Mortalite Korelasyonu .....  | 13 |
| Tablo 8: Glasgow Koma Skoru .....   | 13 |
| Tablo 9: Karaciğer Nakil Endikasyonları Dağılımı .....  | 18 |
| Tablo 10: Hastaların Genel Demografik ve YBÜ Özelliklerinin, Sepsis Günü<br>Laboratuar Özelliklerinin Mortaliteye Etkileri Açısından Karşılaştırılması .... | 22 |
| Tablo 11: Çalışmaya Katılan Hastaların Karaciğer Cerrahisinin ve YBÜ<br>Özelliklerinin Mortaliteye Etkileri .....   | 24 |
| Tablo 12: Sepsis Odağının Mortaliteye Etkisi .....  | 25 |
| Tablo 13: Enfeksiyon Etkeninin Mortaliteye Etkisi .....   | 26 |
| Tablo 14: Vazopressör Desteginin ve Vasopressör İlacın Mortalite İle İlişkisi .....   | 27 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                  |   |
|------------------|---|
| MELD             | : Model For End-Stage Liver Disease           |
| WBC              | : White Blood Cell                            |
| NLO              | : Nötrofil lenfosit oranı                     |
| SOFA             | : Ardışık organ yetmezliği değerlendirme      |
| qSOFA            | : Hızlı-SOFA skoru                            |
| SAPS II          | : Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru       |
| GKS              | : Glasgow koma skalası                        |
| ACCP             | : American College of Chest Physicians        |
| SCCM             | : Society of Critical Care Medicine           |
| SIRS             | : Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu        |
| ATS              | : American Thoracic Society                   |
| ESICM            | : European Society of Intensive Care Medicine |
| SIS              | : Surgical Infection Society                  |
| ABD              | : Amerika Birleşik Devletleri                 |
| CMV              | : Sitomegalovirüs                             |
| OAB              | : Ortalama Arter Basıncı                      |
| ÇOY              | : Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu             |
| ARDS             | : Akut Respratuvar Dissitres Sendromu         |
| YBÜ              | : Yoğun Bakım Ünitesi                         |
| SKB              | : Sistolik kan basıncı                        |
| HBV              | : Hepatit B virüsü                            |
| HCV              | : Hepatit C virüsü                            |
| HCC              | : Hepatoselüler Karsinom                      |
| HDV              | : Hepatit D virüsü                            |
| BUN              | : Kan Üre Azotu                               |
| IVIG             | : İntravenöz immünglobulinler                 |
| MRSA             | : Metisilin Drençli Staphylococcus Aureus     |
| VRE              | : Vankomisin Dirençli Enterokok               |
| HSV              | : Herpes Simplex Virus                        |
| FiO <sub>2</sub> | : Fraction of inspired oxygen                 |
| PO <sub>2</sub>  | : Parsiyel oksijen basıncı                    |
| MV               | : Mekanik ventilasyon                         |

|      |                             |
|------|-----------------------------|
| RES  | : Retikuloendotelial Sistem |
| MSS  | : Merkezi Sinir Sistemi     |
| CRP  | : C-reaktif Protein         |
| LPS  | : Lipopolisakkarit          |
| LBP  | : LPS Bağlayıcı Protein     |
| i.v. | : intravenöz                |





## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyon, travma ya da bir toksin tarafından tetiklenen, disregüle sistemik inflamatuvar yanıttır (1,2). Bu yanıt hastalarda, inflamasyondan sepsise, ciddi sepsise, septik şoka ve Çoklu Organ Yetmezliği Sendromuna (ÇOY) evrilir (2). Gelişmiş antibiyoterapi ve yoğun bakım olanaklarına rağmen sepsis, yoğun bakım hastalarının ölüm nedenleri arasında ön sıralardaki yerini korumaktadır (3,4).

Sepsisin tanımı 1990'lı yıllardan bu yana sürekli değişim göstermiş, 2016 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından 2016'da düzenlenen toplantılarda "sepsis" tanımı, "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" olarak düzenlenmiştir. Septik şok ise, sepsisin dolaşımsal, hücrel / metabolik disfonksiyonla ilişkili bir alt grubu olup, mortalitesi daha yüksektir (5,6). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ise her zaman enfeksiyöz bir nedenle gelişmediği için, sepsis ve septik şoktan ayrı olarak tanımlanmaya başlanmıştır (5,6).

Son dönem kronik karaciğer hastaları için karaciğer nakli kalıcı tedavi olanağı sunan seçkin bir yöntemdir (7). Karaciğer nakli sonrası erken ve geç dönem mortalite nedenleri arasında sepsis ve sepsisle ilişkili ÇOY önemini korumaktadır. Karaciğer nakli alıcılarında bir enfeksiyon odağı olmasa da, nakil sırasındaki reperfüzyon, immunsupresif tedavi indüksiyonu gibi nedenlerle SIRS sık gözlenebilmekte ve klinik takipte nakil alıcısı olmayan hastalara kıyasla daha mortal seyretmektedir (9,10,11).

Biz bu çalışmamızda, karaciğer nakli sonrası erken dönemde yoğun bakımda yatan sepsis hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini, fizyolojik skorlarını inceleyerek bu hasta grubunda mortaliteye etki eden faktörleri ve bunların hastaların prognozunu öngörmedeki yerini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı

Yoğun bakımda tedavi görmekte olan hastaların mortalite nedenleri arasında ön sıralarda gelen yeri nedeniyle 1990'lı yıllardan bu yana, sepsis konusunda klinik ve laboratuvar çalışmaları yapılmaktadır. Tüm dünyada her yıl 26 milyon kişi sepsisten etkilenmekte, bunların ortalama 1/3'ü hayatını kaybetmektedir ve sepsis tanısı yıllık artış oranı %8-13 olarak bildirilmiştir (12). Sıklığındaki bu yükselme sepsise maruz kalan yaşlı hasta sayısındaki artışa bağlanmıştır (2). Sepsis, koroner dışı yoğun bakımlarda ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda gelmektedir. Sepsisin şiddeti ile orantılı olarak mortalite riski artmakta olup Richard ve ark. nın Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sepsis epidemiyolojisine ait verileri Tablo 1'de verilmiştir (13).

**Tablo 1: ABD de Sepsis Epidemiyolojisi**

| Yıllık vaka sayısı  | Ölüm oranı | Ölen olgu sayısı |
|---------------------|------------|------------------|
| 400.000 sepsis      | %15        | 60.000           |
| 300.000 ağır sepsis | %20        | 60.000           |
| 200.000 septik şok  | %45        | 90.000           |
|                     |            | Total 210.000    |

Karaciğer nakli sonrası sepsis epidemiyolojisine ait veriye literatürde rastlanmamıştır.

### 2.2. Genel Tarihçe

American College of Chest Physicians (ACCP) ve SCCM tarafından, 1992 yılında sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belli standartlar getirmek üzere uzlaşma toplantısı düzenlenmiş, sepsis ve “Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu” (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) tanımı getirilmiştir. Sepsiste enfeksiyonun şiddeti ise; sepsis, ağır sepsis, septik şok olarak sınıflandırılmıştır (13). ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), ESICM ve Surgical Infection Society (SIS)'in katılımıyla 2001 yılında “Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı” yapılmış,

fizyopatolojideki gelişmeler göz önünde bulundurularak sepsis tanımları gözden geçirilmiştir (14).

ESICM ve SCCM tarafından 2016 yılında düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda, 2008 ve 2013 klavuzlarında yapılan tanımlamalar tekrar gözden geçirilmiş ve “Sepsis” tanımı “enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” şeklinde değiştirilmiştir. Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirlenmiştir. Acil servise başvuran hastalarında içinde bulunduğu hasta grubunda her biri 1 puan değerlendirilen; hipotansiyon  $\leq 100$  mmHg, GKS  $\leq 13$ , takipne  $\geq 22$ /dk kriterlerinden oluşan hızlı-Ardışık organ yetmezliği değerlendirme (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir (5).

### **2.3. Sepsis Ve Klinik Tanımlamalar**

#### **2.3.1. SIRS**

Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunmasıdır (5,13,15,16):

1. Vücut ısısının  $>38$  °C veya  $<36$  °C olması
2. Nabız  $>90$ /dakika
3. Solunum sayısı  $>20$ /dakika veya PaCO<sub>2</sub>  $<32$ mmHg olması
4. Lökosit sayısı  $>12.000$  mm<sup>3</sup> veya  $<4000$  mm<sup>3</sup> veya lökosit formülünde  $>10$  immatür nötrofil

#### **2.3.2. Sepsis**

Sepsis, enfeksiyon, travma ya da bir toksin tarafından tetiklenen, disregüle sistemik inflamatuvar yanıttır. Kanıtlanmış bir enfeksiyonun sorumlu tutulabilmesi için, kültür, gram boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ya da bilinen diğer yöntemlerle etken mikroorganizmanın tanımlanmış olması gereklidir (6,15).

#### **2.3.3. Ağır Sepsis**

Sepsisle beraber en az bir sistemde akut organ fonksiyon bozukluğu veya hipoperfüzyon bulgularının olmasıdır (6,15,17). Bu tanım, 2016 sepsis klavuzunda gereksiz bulunmuş ve kullanımı terk edilmiştir.

### **2.3.4. Septik Şok**

Septik şok, sepsisi takiben ortaya çıkan, daha yüksek mortalite riski oluşturan, hücrel ve metabolik değişiklikleri içeren bir klinik tablodur. Sepsis kliniğine ek olarak hipovolemi olmaksızın (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen) ortalama arter basıncını (OAB)  $\geq 65$  mmHg tutmak için intravenöz (i.v.) vazopressör infüzyonunun gerektiği durumdur (5,6).

### **2.3.5. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu**

Sepsis, enfeksiyona sekonder bakteriyemi, septik şok, ÇOY ve takiben mortalite gibi olaylar zinciri halinde seyredebilir. ÇOY tedavisiz homeostaz sağlanmasının mümkün olmadığı, birden çok organ veya sistemin fonksiyon yetersizliği ile karakterize bir sendromdur. Bu klinik, enfeksiyona sekonder olsun ya da olmasın, şiddetli seyredebilir. ÇOY birincil veya ikincil olarak sınıflandırılır (18).

- Birincil ÇOY herhangi bir organda akut olarak erken dönemde meydana gelir ve hasar organın kendisini direkt olarak etkiler (örn. Rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği).
- İkincil ÇOY ise hasarlı organın kendi yanıtı değil de, konak organizmanın yanıtının sonucudur (örn. Pankreatitli hastada Akut Respratuvar Disstres Sendromu (ARDS)).

Sepsiste, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediatör salınımının eşlik ettiği hücrel hasar sıklıkla çoklu organ disfonksiyonuna ilerler.

## **2.4. Sepsis Risk Faktörleri**

### **2.4.1. Normal Populasyon İçin Risk Faktörleri**

Sepsis için risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (4,19,20);

1. Konağa ait faktörler:

- Altta yatan hastalık
- Beslenme bozukluğu
- İleri yaş
- Siroz
- Diyabet
- Kronik böbrek hastalığı
- Nötropeni
- Kortikosteroid ve diğer immunosupresif ajanların kullanımı
- Geniş travma ve yanıklar

## 2. Mikrobiyolojik faktörler

- Mikroorganizmanın türü, virülansı, antimikrobiyal direnç durumu
- Konak kolonizasyonu

## 3. Tedaviye ait faktörler

- Hastane veya yoğun bakımda yatış süresi
- İnvaziv girişimler (üriner kateter, entübasyon, mekanik ventilatör gibi)
- Parenteral tedaviler, kan ve kan ürünlerinin kullanımı
- Hemodiyaliz
- Büyük cerrahi girişimler

## 4. Çevresel faktörler:

- Yoğun bakımda yatış
- Hemşire/hasta oranı
- Hastane florasının özellikleri

### **2.4.2. Karaciğer Nakli Alıcısında Risk Faktörleri**

Nakil sonrası bakteriyel enfeksiyonlar; bakteriyel epidemiyoloji, perioperatif antibiyotik profilaksisi, cerrahi teknikler, immünsüpresif ajanlar ve postoperatif bakım stratejilerindeki gelişmelere paralel olarak ciddi bir değişim göstermiştir (21,22). Karaciğer nakli alıcılarında, 1980-2000 yılları arasında yapılan bazı çalışmalarda, hastaların %33-%68'inde nakil sonrası en az bir kez bakteriyel enfeksiyon geçirdiği bildirilmiştir. Bu oranın ABD'deki büyük merkezlerde %53-%56 olduğu bildirilmiştir (21).

Bakteriyel enfeksiyon oranları, izlem süreleri, farklı bakteriyel flora, bölgesel antibiyoterapi farklılıkları nedeniyle değişim göstermektedir. Enfeksiyonların yaklaşık yarısı nakil sonrası ilk 2 aylık dönemde gözlenmiştir.

Karaciğer nakli sonrası alıcıda bakteriyel enfeksiyon için risk faktörleri, Tablo 2'de yıllar içinde geçirdiği değişime göre gösterilmiştir (21,22,23,24).

**Tablo 2: Karaciğer Nakli Alıcısında Enfeksiyon Risk Faktörleri**

| 2000li yıllar   |  |
|---|--|
| Öncesi  | Sonrası                                  |
| Nakil öncesi plazma kreatinin düzeyinin 1,58 mg/dL den fazla olması | >30 dk renal replasman tedavisi          |
| >12 saat cerrahi öyküsü   | Artmış serum ferritin düzeyi             |
| Tekrarlayan abdominal cerrahiler                                    | ABO kan grubu uyumsuz nakil              |
| Roux-en-Y Koledokojejenostomi                                       |  |
| Akut rejeksiyon   | <b>Erken postoperatif dönem</b>          |
| CMV enfeksiyonu   | Portal ven trombozu                      |
| Uzamış hastane yatışı   | >45 yaş                                  |
| Cerrahi sırasında kan transfüzyon öyküsü                            | Preoperatif hiponatremi varlığı          |
| Retransplantasyon   | >9 gün yoğun bakım yatış öyküsü          |
| Artmış bilirübin düzeyi   | Postoperatif safra kaçağı                |
| Uzamış kateterizasyon   | Donör yaşı                               |
|   | Cerrahi öncesi drenaj gerektiren asit    |
|   | Child-Pugh C                             |
|   | Uzamış greft iskemi süresi               |
|   | Ciddi hiperglisemi                       |
|   | Kadaverik nakilde, donörde sepsis öyküsü |
|   | <b>Geç dönem</b>                         |
|   | Anti HCV pozitifliği                     |
|   | Rekürren Hepatit C                       |
|   | Kadın cinsiyet                           |
|   | Kronik greft disfonksiyonu               |
|   | Erken CMV pozitifliği                    |
|   | Erken bakteriyel enfeksiyon öyküsü       |
|   | Yaş                                      |

**HCV:** Hepatit C virüsü  
**CMV:** Sitomegalovirus

## 2.5. Sepsis Patogenezi

Mikroorganizmalara bağılı olarak ortaya çıkan sepsisin klinik özellikleri Gram (+) ya da (-) olmalarından bağımsız, benzerlikler gösterir. Gram (+)'lere bağılı sepsisi bakteri yüzeyindeki peptidoglikan ve teikoik asit ile kompleman aktivasyonu yaparak başlatır, monositlerden IL-1 salınımı gerçekleşir. Ayrıca Gr (+)'lerde salınan toksinlerin de sistemik etkileri olur (25).

Gram (-)'ler sepsis tablosunun sık görülen nedenidir. Sağlıklı bireylerde barsak florasında yaygın olarak bulunan Gram (-) bakterilerin dolaşıma geçişi, kan-barsak bariyerinin bozulduğu durumlarda artar. Başta karaciğer yetmezliği ile birlikte görülen retiküloendotelial sistem (RES, karaciğerde kupffer hücreleri) bozukluklarında sistemik dolaşımda bakteri miktarı artar.

Gr (-) duvarındaki lipopolisakkarit (LPS) yapılı endotoksin bakteriyel lizis sırasında açığa çıkar ve hepatosit, akut faz protein olan LPS bağlayıcı protein (LBP) ile opsonize olur. Böylece makrofaj duvarında endotoksin reseptörü CD14 aktive olur. Ardından makrofaj membranından dakikalar içinde bir dizi sitokin salınımı başlar (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2,6,8,15... vs). Her bir sitokinin sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyen etkisi vardır. Sitokin yanıtı, proinflamatuvar (TNF- $\alpha$  IL-1 IL-8 IL-6 PAF) ve antiinflamatuvar (IL-10 IL-4 sTNFR IL-1 Ra IL-13) mediatörlerle düzenlenir. Eğer denge kurulamazsa, klinik bir takım bozukluklar ortaya çıkar (2,9,26).

## 2.6. Sepsiste Belirti ve Bulgular

### 2.6.1. Sepsis Klinik Semptomlar

Enfeksiyon kaynağına ait semptomlar ve bulgular (laboratuvar ve radyolojik)

- Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg)
- Ateş > 38,3°C veya <36 °C
- Kalp hızı > 90 atım/dk.
- Takipne, solunum sayısı > 22 soluk/dk.
- Değişmiş mental durum
- Kapiller yeniden doluşta azalma, siyanoz veya mottling (beneklenme)  
(şok tanısını koydurabilir)

- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (> 20ml/kg 24 saatte)
- İleus (bağırsak seslerinin yokluğu; hipoperfüzyonun genellikle son dönem belirtisi)

### 2.6.2. Sepsis Tanı Kriterleri

Sepsis-3 isimli uzlaşma toplantısında “Sepsis”, “enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” şeklinde tanımlanmış ve “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” tanı kriteri olarak belirlenmiştir. Bu organ işlev bozukluğu SOFA skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir.

Kolay uygulanabilirliği açısından üstünlüğü kabul edilen qSOFA skoru, 2 veya üzeri olduğunda sepsis ön planda düşünülmelidir (5).

**Tablo 3: qSOFA Skoru**

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| qSOFA Parametreleri:        |           |
| *Solunum sayısı             | ≥22       |
| *Glasgow koma skalası (GKS) | ≤13       |
| *Sistolik kan basıncı       | ≤100 mmHg |

### 2.7. Sepsis Tanı ve İzleminde Kullanılan Biyobelirteçler

Literatürde sepsis tanı ve klinik tedavi izleminde kullanılan fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit sayısı, beyaz kan hücresi (White Blood Cell (WBC)), uluslararası normalleştirilmiş oran ((international normalized ratio) (INR)), laktat düzeyi gibi 178 biyobelirteçin karşılaştırıldığı 3370 çalışma mevcuttur. Çalışmaların hiçbiri ideal bir biyobelirteç belirleyememiştir (3,9,28).

### 2.8. Sepsiste Tanı ve Prognoz Tayininde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Sepsis hastalarının tanı ve klinik izlemine yönelik çalışmalarda, sepsisin varlığı ve/veya ciddiyetini ortaya koymak için bir dizi tanı ve izlem kriterleri (kesitsel organ yetmezliği değerlendirme; SOFA, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru –SAPS, hızlı-SOFA skoru; q-SOFA, SAPS II), histopatolojik yöntemler ve serolojik ( sitokinler, CD



belirteçleri, vb.), hematolojik parametreler kullanılmıştır (10,29). Klinik uygulamada tanım birliğine yönelik uzlaşma çalışmaları, sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği, SOFA skorunda 2 veya daha fazla puan artışı olarak tanımlanmış olup %10'un üzerinde mortalite ile ilişkilidir (5,18). Bu skorların hesaplanmasında kullanılan parametreler Tablo 3-4-5-6-7-8'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

### 2.8.1. SOFA

Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından 1994 yılında, ikincil organ fonksiyon bozukluğu/yetmezliğini mümkün olduğunca objektif olarak tanımlamak için önerilen bir skorlama sistemidir. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, septik olmayan hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldüğünden "ardışık organ yetersizliği değerlendirme" olarak yeniden adlandırılmıştır. Diğer sistemlerden farklı olarak, kritik hastalarda gelişen komplikasyonları tanımlamayı amaçlar. Burada altı organ sisteminin fonksiyonu normal değer 1 olmak üzere 1-4 arasında skorlanır. Her gün, gün içi en kötü değer kaydedilir (Tablo 4)

**Tablo 4: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)**

|  | <b>SKOR</b> |         |         |              |             |
|--|-------------|---------|---------|--------------|-------------|
| <b>SİSTEM</b>                                | 0           | 1       | 2       | 3            | 4           |
| <b>Solunum</b>                               |             |         |         |              |             |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg    | ≥400        | <400    | <300    | <200, MV var | <100 MV var |
| <b>Hematoloji</b>                            |             |         |         |              |             |
| Trombosit, X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | ≥150        | <150    | <100    | <50          | <20         |
| <b>Karaciğer</b>                             |             |         |         |              |             |
| Bilirubin, mg/dl                             | <1.2        | 1.2-1.9 | 2.0-5.9 | 6.0-11.9     | >12.0       |

|  |                    |                    |                                |   |  |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------------|---|--|
| <b>Kardiyovasküler</b>   | OAB<br>≥70<br>mmHg | OAB<<br>70<br>mmHg | Dopamin <5<br>Dobutamin*<br>** | Dopamin;<br>5.1-15.0<br>Ya da<br>Epinefrin;<br>≤0.1<br>Ya da<br>norepinefrin≤<br>0.1*** | Dopamin; >15.0<br>Ya da<br>Epinefrin; >0.1<br>Ya da<br>Norepinefrin>0.1*<br>** |
| <b>Santral Sinir Sistemi</b>   |                    |                    |                                |   |  |
| Glasgow Koma Skoru (GKS)(**)   | 15                 | 13-14              | 10-12                          | 6-9   | <6   |
| <b>Renal</b>   |                    |                    |                                |   |  |
| Kreatinin mg/dl  | <1.<br>2           | 1.2-1.9            | 2.0-3.4                        | 3.5-4.9   | >5.0   |
| İdrar miktarı  |                    |                    |                                | <500  | <200   |
|  |                    |                    |                                |   |  |
| <b>FiO2:</b> Fraction of Inspired Oxygen <b>OAB:</b> Ortalama arter basıncı,<br><b>MV:</b> Mekanik Ventilasyon<br><b>** GKS</b> (Tablo 8)<br><b>***</b> katekolamin dozu mq/kg/dk (en az 1 saat) |                    |                    |                                |   |  |

SOFA skoru ve tahmini mortalite korelasyonu Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5: Sofa Skoru Ve Mortalite Arasındaki Korelasyon**

| Max. Sofa skoru | Mortalite |
|-----------------|-----------|
| 0-6             | < 10%     |
| 7-9             | 15-20%    |
| 10-12           | 40-50%    |
| 13-14           | 50-60     |
| 15              | >80%      |
| 15-24           | >90       |

### 2.8.2. qSOFA

2016 yılında ESICM ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantılar sonucunda sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu, SOFA skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir (Tablo 3).

Acil servise başvuran hastalarında içinde bulunduğu yoğun bakım üniteleri dışındaki hasta grubunda her biri 1 puan değerlendirilen; hipotansiyon  $\leq 100$  mmHg, GKS $\leq 13$ , takipne  $\geq 22$ /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmeye diğer skorlardan daha hızlı olduğu ve kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir (5).

### 2.8.3. SAPS II (Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor-2)

İlk kez 1984’te tanımlanan ve APACHE skoruna alternatif olarak ortaya çıkan SAPS, 1993 yılında 12 ülke ve 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen veriler kullanılarak tekrar düzenlenmiş ve SAPS II geliştirilmiştir. Sistolik kan basıncı, kalp hızı, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı, serum üre, potasyum, sodyum, bilirubin, bikarbonat değeri, beyaz küre sayısı, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri, GKS, yaş, hastanın kabul şekli ve kronik hastalıklar sorgulanmıştır. Puanlama her değişken için farklı aralıklarda yapılır. SAPS II’yi hesaplamak için gerekli verileri toplamak basit ve hızlıdır. SAPS II skorlama sisteminde kullanılan parametreler ve mortalite tahminleri, Tablo 6 ve Tablo 7 de verilmiştir.

**Tablo 6: Saps II Skorlama Sistemi**

| GELİŞ ÖZELLİĞİ |   | KRONİK HASTALIK       |    | NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME GLASGOW KOMA SKORU (**) |    |
|----------------|---|-----------------------|----|---|----|
| Planlı cerrahi | 0 | Yok                   | 0  | 14-15   | 0  |
| Medikal tedavi | 6 | Metastatik karsinom   | 9  | 11-13   | 5  |
| Acil cerrahi   | 8 | Hematolojik malignite | 10 | 9-10  | 7  |
|                |   | AIDS                  | 17 | 6-8   | 13 |
|                |   |                       |    | <6  | 26 |

| YAŞ  |                        | SİSTOLİK<br>BASINCI mmHg | KAN               | NABIZ SAYISI/DK |    |
|--|------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------|----|
| <40  | 0                      | ≥200                     | 2                 | <40             | 11 |
| 40-59  | 7                      | 100-199                  | 0                 | 40-69           | 2  |
| 60-69  | 12                     | 70-99                    | 5                 | 70-119          | 0  |
| 70-74  | 15                     | <70                      | 13                | 120-159         | 4  |
| 75-79  | 16                     |                          |                   | ≥160            | 7  |
| ≥80  | 18                     |                          |                   |                 |    |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)*** |                        | ATEŞ °C                  | HCO <sub>3</sub>  |                 |    |
| <100   | 11                     | <39                      | 0                 | ≥20             | 0  |
| 100-199                                      | 9                      | ≥39                      | 3                 | 15-19           | 3  |
| ≥200   | 6                      |                          |                   | <15             | 6  |
| İDRAR ÇIKIŞI L/24 H                          | SERUM<br>DÜZEYİ(mg/dl) | ÜRE                      | SODYUM<br>(mEq/L) | DÜZEYİ          |    |
| ≥1   | 0                      | <28                      | 0                 | ≥145            | 1  |
| 0.5-0.99                                     | 4                      | 28-83                    | 6                 | 125-144         | 0  |
| <0.5   | 11                     | ≥84                      | 10                | <125            | 5  |
| POTASYUM (mEq/L)                             | BİLİRÜBİN(mg/dl)       | LÖKOSİT /mm <sup>3</sup> |                   |                 |    |
| <3   | 3                      | <4                       | 0                 | <1000           | 12 |
| 3,0-4,9                                      | 0                      | 4-5,9                    | 4                 | 1000-19000      | 0  |
| ≥5,0   | 3                      | ≥6                       | 9                 | ≥20000          | 3  |
|  |                        |                          |                   |                 |    |
| ** Glasgow Koma Skalası (Tablo 8)            |                        |                          |                   |                 |    |
| ***Mekanik ventilasyon ya da CPAP varlığında |                        |                          |                   |                 |    |

- Kalp hızı: 24 saatteki yüksek ya da düşük en kötü değer kullanılır.
- Vücut ısısı: en yüksek değer kullanılır.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: en düşük değer hesaplamaya alınır.
- Yoğun bakımda kalış süresi 24 saatten az ise, kaldığı süreye göre idrar çıkışı hesaplanır.
- Lökosit: ölçülen en kötü (düşük ya da yüksek) değer hesaplamada kullanılır.
- GKS: sedatize ise sedasyon öncesi skor alınır.
- Metastatik kanser: cerrahi ya da radyolojik olarak kanıtlanmış ise hesaplamaya dahil edilir.

**Tablo 7: SAPS II Mortalite Korelasyonu**

| SAPS II SKORU | MORTALİTE % |
|---------------|-------------|
| 29            | 10          |
| 40            | 25          |
| 52            | 50          |
| 64            | 75          |
| 77            | 90          |

**Tablo 8: Glasgow Koma Skoru**

| GÖZ AÇMA               | MOTOR YANIT                 | SÖZEL YANIT              |
|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Spontan olarak ( 4 )   | Emirlere uyar ( 6 )         | Anlamlı ( 5 )            |
| Sesli uyaran ile ( 3 ) | Ağrıyı lokalize eder ( 5 )  | Konfüze ( 4 )            |
| Ağrılı uyaranla ( 2 )  | Fleksör yanıt ( 4 )         | Anlamsız kelimeler ( 3 ) |
| Yok ( 1 )              | Deserebre fleksiyon ( 3 )   | Anlamsız sesler ( 2 )    |
|                        | Deserebre ekstansiyon ( 2 ) | Yok ( 1 )                |
|                        | Yok ( 1 )                   |                          |

## 2.9. Sepsiste Diğer Prognostik Faktörler

Konak inflamatuvar cevabındaki anormallikler, örneğin hipotermi veya lökopeni, ağır sepsise ve mortaliteye yatkınlığı belirleyebilir (9,29). İleri yaş, komorbid hastalıklar, sepsis öncesi fonksiyonel sağlık durumu, bozulmuş immün yanıt, malnutrisyon, dirençli patojenlere maruziyet öyküsü, kalıcı ya da geçici kateter, cerrahide prostetik cihaz kullanımı, mortalite için olası risk faktörlerinden bazılarıdır (8,29).

Karaciğer nakli sonrası immün sistemde meydana gelen değişim, artmış fırsatçı enfeksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Yüksek mortalite nedeniyle özellikle mantar enfeksiyonları fırsatçı enfeksiyon ajanları arasında ön plana çıkmaktadır(30). Sistemik enfeksiyon ajanları arasında *Candida* ve *Aspergillus*, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumunda *Cryptococcus neoformans* ve yine *Aspergillus* en sık etkenlerdir. % 5-42 arasındaki değişken oranda görülen mantar enfeksiyonlarında mortalite yüksektir. İnvaziv mantar enfeksiyonlarında mortalite % 25- 69 iken MSS tutulumunda % 90 'lara ulaşan mortalite bildirilmiştir (30,31).

### 3. SEPSİS VE KARACİĞER

İnsan vücudundaki en büyük salgı bezi olan karaciğer, metabolik ve immünolojik homeostazis sağlanmasında etkin bir rol oynar. Detoksifikasyon, depo, enerji üretimi, besinlerin dönüştürülmesi, hormonal denge, endotoksin ve bakterilerin dolaşımdan uzaklaştırılması ve pıhtılaşma ile ilgili protein sentezi başta olmak üzere pek çok fonksiyon için karaciğer dokusuna ait farklı hücre grupları görev alır (2,32). Bu önemli fizyolojik işlevleri, sepsis gibi ciddi hasarlar sonrasında konakçı sağ kalımında karaciğere büyük görevler yükler (2,32). Sepsis gelişmeden önce hastada hepatik disfonksiyon varlığı prognozu olumsuz yönde etkiler. Sepsis fizyopatogenezinde karaciğerin etkin ve kompleks bir rolü vardır. Sepsis ile ilgili histopatolojik çalışmalarda karaciğer dokusunda başta kolestaz varlığı olmak üzere hepatoselüler hasar bulguları incelenmiştir (2,33,34).

Sepsiste karaciğer patojenler, toksinler ve inflamatuvar mediatörlerce ve hipoperfüzyona sekonder hasar görür. Bu hasara bağlı karaciğer disfonksiyonunun sepsis sonrası sağ kalıma olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (33,35).

#### 4. SEPSİS VE İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİ

Konağın travmaya inflamatuvar yanıtında, erken dönemde görülen kontrolsüz inflamatuvar 'sitokin fırtınası'nı içeren proinflamatuvar evreyi, hücre yüzeyindeki aktivatör moleküllerin ve önceki fırtınanın baskılandığı antiinflamatuvar faz izler. Bu immünsüpresif faz, immün yanıt adaptasyonunda derin bir disfonksiyona yol açar. Bu fonksiyon bozukluğunun hastanın sağ kalımı üzerinde belirleyici olduğuna inanılmaktadır (36,37).

Bu bilgilerden yola çıkan çalışmalar immün sistemi stimüle edecek stratejiler belirlemeyi hedeflemişlerdir. Poliklonal intravenöz immünooglobulinler (IVIG) inflamatuvar ve immün mekanizmalar üzerindeki pleitrofik etkileri ile gerek proinflamatuvar gerekse antiinflamatuvar süreçleri düzenleyici etkiler gösterirler. Her ne kadar son yıllardaki sepsis uzlaşma klavuzlarında sepsisli hastalarda IVIG'in rutin kullanımına dair öneri bulunmasa da, IVIG in ciddi sepsis ve septik şok hastalarında mortaliteyi azaltıcı etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (36,38).



## 5. HASTALAR ve YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde Ocak 2016–Mart 2017 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan 277 hastanın kayıtları, prospektif olarak kayıt edilen veri bankasından, retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, karaciğer nakli sonrası ilk 90 günlük dönemde sepsis tanısı alıp yoğun bakımda takip edilen ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanan hastalar dahil edildi. Bu kriterleri karşılayan, 4'ü kadaverik, 28'i canlı vericili, toplam 32 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı doğrultusunda gerçekleştirildi.

Hastaların retrospektif olarak incelenen, wbc, trombosit sayısı, prokalsitonin, BUN, kreatinin, Laktat düzeyi, Fibrinojen, INR, CRP, sodyum, potasyum, total bilirubin düzeylerine ek olarak, nötrofil lenfosit oranı (NLO), PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, vücut kitle indeksi (BMI), MELD skoru, qSOFA, SOFA, SAPS II skorları hesaplandı. Hastaların mekanik ventilasyon durumu, vazopressör tedavi durumu, vücut sıcaklığı, kalp hızı, OAB, GKS, idrar çıkışı, FiO<sub>2</sub>, alınan kültürlerde üreme durumu ve üreyen etken mikroorganizma, transplantasyon etyolojisi, yapılan nakil tipi (canlı/kadaverik), alıcı-verici kan grubu verileri hasta kayıtları incelenerek toplandı.

SOFA skoru ve SAPS II skorunun hesaplanmasında [www.clincalc.com](http://www.clincalc.com) (©2010-2017 Davis Vigneault) sitesinde yer alan yazılımlar kullanıldı.

Mortalite ile hesaplanan skorların ve diğer klinik faktörlerin arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla veriler mortalite ile sonuçlanan hastalar ve yaşayan hastalar olmak üzere 2 ayrı grupta toplandı ve sonuçlar istatistiksel anlamlılık açısından kıyaslandı. Bütün analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 18.0 software; Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme için homojen dağılımlar için ortalama ve standart sapma, homojen olmayan dağılımlar için ise ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda kategorik veriler için Ki-kare ve gerektiğinde (beklenen frekans 5 in altında ise) Fisher exact test kullanıldı. Devamlı veriler için ise karşılaştırmalarda Student-t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık tek yönlü analizlerde  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Tek yönlü analizlerde çok yönlü regresyon analizi için p değeri 0,10'un altında olan değerler analiz edildi. Çok yönlü analizlerde anlamlı olan parametreler için ROC analizi ile Cut off değer araştırıldı.

## 6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 32 hastanın 21'i (%65.62) erkek, 11'i (%34.37) kadın cinsiyet idi. Ortalama yaş mortalite ile sonlanan grupta  $47,5 \pm 12,6$  iken, sağ kalan grupta  $48,3 \pm 10,0$  idi. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). En sık etyolojik faktörler, 7 (% 21,9) hastayla HBV, 7 (% 21,9) hasta ile kriptojenik karaciğer yetmezliği, daha sonra sırasıyla 4 (% 12,5) hasta ile idiopatik fulminan yetmezlik, 3 (% 9,4) hasta ile HBV+HCC, 2 (% 6,3) hasta ile HBV+HDV, 2 (% 6,3) hasta ile Budd chiari sendromu, 2 (% 6,3) hasta ile toksik fulminan hepatit, 1 (% 3,1) hasta ile HBV+HDV+HCC, 1 (% 3,1) hasta ile HCV, 1 (% 3,1) hasta ile HCV+HCC, 1 (% 3,1) hasta ile Wilson hastalığı ve 1 (% 3,1) hasta ile Karaciğer nakli sonrası patoloji ile tanı konan kronik rejeksiyona sekonder karaciğer yetmezliği gelmekte idi. İstatistiki değerlendirmede hastalar, viral, kriptojenik etyoloji ve diğer nedenler olarak 3 gruba ayrılmış, gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Karaciğer nakli endikasyonları dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9: Karaciğer Nakil Endikasyonları Dağılımı**

| NAKİL ENDİKASYONU                     | VAKA SAYISI (n) |
|---------------------------------------|-----------------|
| HBV                                   | 7(%22)          |
| HBV+ HCC                              | 3(%9)           |
| HBV+HDV                               | 2(%6)           |
| HBV+HDV+HCC                           | 1(%3)           |
| HCV                                   | 1(%3)           |
| HCV+ HCC                              | 1(%3)           |
| Budd Chiari                           | 2(%6)           |
| Toksik Fulminan                       | 2(%6)           |
| Kriptojenik Fulminan                  | 4(%12)          |
| Kriptojenik Yetmezlik                 | 7(%21)          |
| Wilson hastalığı                      | 1(%3)           |
| Kronik Rejeksiyon (retransplantasyon) | 1(%3)           |

Hastaların BMI ortalaması mortalite ile sonuçlanan grupta  $47,5 \pm 12,6 \text{ kg/m}^2$ , sağ kalan grupta  $48,3 \pm 10,0 \text{ kg/m}^2$  idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sepsis tanısı alınan gün, mortalite ile sonlanan grupta, nakil sonrası ortalama  $25,8 \pm 24,7$  gün iken, sağ kalan grupta  $26,7 \pm 17,8$  idi. Gruplar arasında sepsisin ortaya çıkma zamanı bakımından açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Hastaların preoperatif hesaplanan MELD skoru ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $24,8 \pm 8,4$  iken, sağ kalan grupta  $22,6 \pm 6,0$  idi. Gruplar arasında MELD skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Sepsis tanısı konulan gün alınan WBC sayısı ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $12,87 \pm 13,46$  iken, sağ kalan grupta  $13,93 \pm 9,6 * 10^3/\text{L}$  idi. Gruplar arasında sepsis tanısı konulan gün alınan WBC sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sepsisin ikinci günü alınan (en az 24 saat sonraki) WBC sayısı ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $13,55 \pm 15,26$  iken, sağ kalan grupta  $10,17 \pm 5,24 * 10^3/\text{L}$  idi. Gruplar arasında sepsis tanısının 2. günü alınan WBC sayısı ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sepsis tanısı konulan gün alınan trombosit sayısı ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $92,18 \pm 80,82$  iken, sağ kalan grupta  $78,30 \pm 71,59 * 10^3/\text{L}$  idi. Gruplar arasında sepsis tanısı konulan gün alınan trombosit sayısı ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sepsisin ikinci günü alınan (en az 24 saat sonraki) trombosit sayısı ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $58,82 \pm 53,55$  iken, sağ kalan grupta  $54,50 \pm 52,16 * 10^3/\text{L}$  idi. Gruplar arasında ikinci günü alınan trombosit sayısı ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Prokalsitonin düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $37,53 \pm 36,65$  iken, sağ kalan grupta  $43,91 \pm 35,18 \text{ ngr/mL}$  idi. Gruplar arasında prokalsitonin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). CRP düzeyi ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $13,02 \pm 9,33$  iken, sağ kalan grupta  $11,34 \pm 7,21 \text{ mg/dL}$  idi. Gruplar arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ortalama INR değeri mortalite ile sonlanan grupta  $1,93 \pm 0,63$  iken, sağ kalan grupta  $1,53 \pm 0,43$  idi. Gruplar arasında INR değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Fibrinojen düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $204,05 \pm 125,00$  iken, sağ kalan grupta  $253,00 \pm 116,77 \text{ mg/dL}$  idi. Gruplar arasında fibrinojen düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). NLO ortalaması, mortalite ile sonlanan grupta  $\% 88,16 \pm 10,03$

iken, sağ kalan grupta  $88,65 \pm 5,01$  idi. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Kan laktat düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $45,91 \pm 20,17$  iken, sağ kalan grupta  $27,24 \pm 7,63$  mg/dL idi. Laktat düzeyi mortalite ile sonlanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0,03$ ). Ortalama kreatinin düzeyi mortalite ile sonlanan grupta  $1,38 \pm 0,79$  iken, sağ kalan grupta  $1,30 \pm 0,49$  mg/dL idi. Gruplar arasında kreatinin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ortalama kan üre azotu (BUN) düzeyi mortalite ile sonlanan grupta  $43,82 \pm 20,90$  iken, sağ kalan grupta  $40,60 \pm 24,65$  mg/dL idi. Gruplar arasında BUN düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Sodyum düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $136,05 \pm 6,67$  iken, sağ kalan grupta  $129,20 \pm 7,97$  mmol/L idi. Mortalite ile sonlanan grupta, sodyum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0,02$ ). Kan potasyum düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $3,65 \pm 0,80$  iken, sağ kalan grupta  $4,07 \pm 0,92$  mmol/L idi. Gruplar arasında potasyum düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Total bilirubin düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $7,25 \pm 5,66$  iken, sağ kalan grupta  $4,40 \pm 5,27$  mg/dL idi. Gruplar arasında bilirubin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Kan gazında ölçülen bikarbonat düzeyi ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $17,68 \pm 7,43$  iken, sağ kalan grupta  $20,96 \pm 6,69$  mmol/L idi. Gruplar arasında bikarbonat düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). PaO<sub>2</sub> basıncı mortalite ile sonlanan grupta  $140,36 \pm 32,01$  iken, sağ kalan grupta  $162,03 \pm 35,06$  mmHg idi. Gruplar arasında PaO<sub>2</sub> basıncı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). FiO<sub>2</sub> oranı, mortalite ile sonlanan grupta  $0,46 \pm 0,13$  iken, sağ kalan grupta  $0,43 \pm 0,09$  idi. Gruplar arasında FiO<sub>2</sub> oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $320,91 \pm 95,65$  iken, sağ kalan grupta  $374,27 \pm 104,19$  mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Gün içinde kayıt altına alınan en düşük sistolik tansiyon değeri ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $79,23 \pm 15,89$  iken, sağ kalan grupta  $80,70 \pm 8,79$  mmHg idi. Gruplar arasında en düşük sistolik tansiyon değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). En düşük diastolik tansiyon değeri ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $48,68 \pm 15,14$  iken, sağ kalan grupta  $53,80 \pm 15,04$  mmHg idi. Gruplar arasında en düşük diastolik tansiyon değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık

saptanmadı ( $p>0,05$ ). OAB ortalama değerleri mortalite ile sonlanan grupta  $58,86\pm14,79$  iken, sağ kalan grupta  $62,70\pm12,72$  mmHg olarak hesaplandı. Gruplar arasında OAB açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). En yüksek sistolik kan basıncı düzeyleri ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $134,41\pm17,66$  iken, sağ kalan grupta  $127,40\pm16,11$  mmHg idi. Gruplar arasında en yüksek sistolik kan basıncı düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gün içi ölçülen en yüksek solunum sayısı ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $25,50\pm8,28$  iken, sağ kalan grupta  $28,80\pm6,05$  /dk idi. Gruplar arasında en yüksek solunum sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların llen en düşük vücut sıcaklığı ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $35,98\pm0,35$  iken, sağ kalan grupta  $36,04\pm0,37$  °C idi. Gruplar arasında en düşük vücut sıcaklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). En yüksek vucut sıcaklığı mortalite ile sonlanan grupta  $37,40\pm0,98$  iken, sağ kalan grupta  $37,49\pm0,73$  °C olarak hesaplandı. Gruplar arasında en yüksek vücut sıcaklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Mortalite ile sonlanan grupta, 24 saatlik idrar çıkışı ortalaması  $810,82\pm977,61$  iken, sağ kalan grupta  $3064,40\pm1991,94$  ml/24s idi. Mortalite ile sonlanan grupta, 24 saatlik idrar miktarı, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,001$ ). GKS ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $12,09\pm2,79$  iken, sağ kalan grupta  $14,10\pm1,20$  idi. Mortalite ile sonlanan grupta, GKS skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,04$ ). qSOFA skoru ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $2,32\pm0,72$  iken, sağ kalan grupta  $1,90\pm0,57$  idi. Gruplar arasında qSOFA skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). SAPS II skoru ortalama mortalite ile sonlanan grupta  $50,50\pm15,90$  iken, sağ kalan grupta  $29,22\pm17,22$  idi. SAPS II skoru mortalite ile sonlanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,003$ ). SOFA skoru ortalaması mortalite ile sonlanan grupta  $12,05\pm3,77$  iken, sağ kalan grupta  $8,44\pm3,09$  idi. Mortalite ile sonlanan grupta SOFA skoru, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,02$ ) idi (Tablo 10-11).

**Tablo 10: Hastaların Genel Demografik ve YBÜ Özelliklerinin, Sepsis Günü Laboratuvar Özelliklerinin Mortaliteye Etkileri Açısından Karşılaştırılması**

|   | <b>Mortalite (+)<br/>n=22 (%)</b> | <b>Mortalite (-)<br/>n=10 (%)</b> | <b>N<sub>toplam</sub></b> | <b>p</b>    |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------|
| Yaş                                     | 47,5±12,6                         | 48,3±10,0                         | 47,78±11,7                | 0,87        |
| Nakil sonrası gün<br>(Sepsis tanı günü) | 25,8±24,7                         | 26,7±17,8                         | 26,09±22,4                | 0,92        |
| BMI                                     | 25,0±5,2                          | 26,3±5,1                          | 25,43±5,1                 | 0,54        |
| WBC <sup>1</sup>                        | 012,87±13,46                      | 13,93±9,6622                      | 13,20±12,25               | 0,82        |
| WBC <sup>2</sup>                        | 13,55±15,26                       | 10,17±5,24                        | 12,49±12,98               | 0,5         |
| PLT <sup>1</sup>                        | 92,18±80,82                       | 78,30±71,59                       | 87,84±77,17               | 0,65        |
| PLT <sup>2</sup>                        | 58,82±53,55                       | 54,50±52,16                       | 57,47±52,31               | 0,83        |
| PCT                                     | 37,53±36,65                       | 43,91±35,18                       | 39,52±35,75               | 0,65        |
| CRP                                     | 13,02±9,33                        | 11,34±7,21                        | 12,49±8,65                | 0,62        |
| INR                                     | 1,93±0,63                         | 1,53±0,43                         | 1,80±0,60                 | 0,08        |
| Fibrinojen                              | 204,05±125,00                     | 253,00±116,77                     | 219,34±122,78             | 0,3         |
| NLO                                     | 88,16±10,03                       | 88,65±5,01                        | 88,32±8,59                | 0,89        |
| <b>Laktat</b>                           | <b>45,91±20,17</b>                | <b>27,24±7,63</b>                 | <b>40,47±19,32</b>        | <b>0,03</b> |
| Kreatinin                               | 1,38±0,79                         | 1,30±0,49                         | 1,35±0,70                 | 0,76        |
| BUN                                     | 43,82±20,90                       | 40,60±24,65                       | 42,81±21,78               | 0,71        |
| <b>Sodyum</b>                           | <b>136,05±6,67</b>                | <b>129,20±7,97</b>                | <b>133,910±7,68</b>       | <b>0,02</b> |
| Potasyum                                | 3,65±0,80                         | 4,07±0,92                         | 3,78±0,84                 | 0,21        |
| Bilirübin                               | 7,25±5,66                         | 4,40±5,27                         | 6,36±5,62                 | 0,19        |
| HCO <sup>3</sup>                        | 17,68±7,43                        | 20,96±6,69                        | 18,63±7,27                | 0,26        |
| PaO <sub>2</sub>                        | 140,36±32,01                      | 162,03±35,06                      | 145,78±33,41              | 0,17        |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>      | 320,91±95,65                      | 374,27±104,19                     | 334,25±98,38              | 0,26        |
| FiO <sub>2</sub>                        | 0,46±0,13                         | 0,43±0,09                         | 0,45±0,12                 | 0,52        |
| <b>GKS</b>                              | <b>12,09±2,79</b>                 | <b>14,10±1,20</b>                 | <b>12,72±2,57</b>         | <b>0,04</b> |
| Minimum sistolikTA                      | 79,23±15,89                       | 80,70±8,79                        | 79,69±13,93               | 0,79        |
| Min. DiastolTA                          | 48,68±15,14                       | 53,80±15,04                       | 50,28±15,06               | 0,38        |

|                          |                      |                        |                        |                  |
|--------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Min OAB                  | 58,86±14,79          | 62,70±12,72            | 60,06±14,08            | 0,48             |
| Maksimum Sistolik Basınç | 134,41±17,66         | 127,40±16,11           | 132,22±17,25           | 0,29             |
| Solunum sayısı           | 25,50±8,28           | 28,80±6,05             | 26,53±7,71             | 0,27             |
| Ateş Min                 | 35,98±0,35           | 36,04±0,37             | 36,00±0,35             | 0,65             |
| Maksimum Ateş            | 37,40±0,98           | 37,49±0,73             | 37,43±0,90             | 0,79             |
| Maksimum Nabız           | 135,18±24,91         | 123,70±19,53           | 131,59±23,67           | 0,21             |
| <b>İdrar (24 saat)</b>   | <b>810,82±977,61</b> | <b>3064,40±1991,94</b> | <b>1515,06±1710,46</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| qSOFA score              | 2,32±0,72            | 1,90±0,57              | 2,19±0,69              | 0,12             |
| <b>SAPS2</b>             | <b>50,50±15,90</b>   | <b>29,22±17,22</b>     | <b>44,32±18,77</b>     | <b>0,003</b>     |
| <b>SOFA</b>              | <b>12,05±3,77</b>    | <b>8,44±3,09</b>       | <b>11,00±3,91</b>      | <b>0,02</b>      |

Hastaların 4'ü (% 12,5) kadaverik karaciğer nakli iken, 28'i (% 87,5) canlı vericili karaciğer nakli hastası idi. Mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaneye yatışı takiben 48-72 saat sonra ya da taburculuğu takiben ilk 10 gün içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar hastane kökenli olarak kabul edildi (71). Çalışma grubu hastalarının 27'si (% 84) hastane kökenli, 5' i (% 16) toplum kökenli idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yoğun bakıma mekanik ventilasyon desteği ile acil servisten alınan ya da yoğun bakımda hemen entübe edilen hasta sayısı 15 (% 46) idi. Gruplar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,2$ ).

**Tablo 11: Çalışmaya Katılan Hastaların Karaciğer Cerrahisinin ve YBÜ Özelliklerinin Mortaliteye Etkileri**

| Parametre  | Mortalite(+)<br>(n=22)(%)       | Mortalite (-)<br>n=10(%)       | Toplam n=32   | P    |
|--|---------------------------------|--------------------------------|---------------|------|
| Cinsiyet E<br>K  | 13 (61,9)<br>9 (81,8)           | 8 (38,1)<br>2 (18,2)           | 21<br>11      | 0,25 |
| Nakil tipi Kadaverik<br>Canlı  | 4 (100)<br>18 (64,2)            | 0<br>10 (35,7)                 | 4<br>28       | 0,15 |
| Nakil aciliyeti Acil<br>elektif  | 6 (100)<br>16 (61,5)            | 0<br>10 (38,5)                 | 6<br>26       | 0,07 |
| Etiyoloji Viral<br>Kriptojenik<br>Diğer                                | 10 (62,5)<br>8 (72,7)<br>4 (80) | 6 (37,5)<br>3 (27,3)<br>1 (20) | 16<br>11<br>5 | 0,72 |
| HCC var<br>yok   | 4 (80)<br>16 (67)               | 1 (20)<br>9 (33)               | 5<br>27       | 0,56 |
| Meld skoru   | 24,8±8,4                        | 22,6±6,0                       | 24,09±7,7     | 0,47 |
| Enfeksiyon kökeni hastane<br>toplum                                    | 19 (64)<br>3 (60)               | 8 (33)<br>2 (40)               | 27<br>5       | 0,65 |
| Mekanik ventilasyon var<br>yok   | 12 (80)<br>10 (59)              | 3 (20)<br>7 (41)               | 15<br>17      | 0,20 |
| <b>p&lt;0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.</b> |                                 |                                |               |      |

Sepsis tanısını takip eden 1 haftalık izlem süresinde alınan kan, idrar, balgam ve abdominal apse örneklerinde üreyen mikroorganizmalar açısından, mortalite ile sonlanan ve sağ kalan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).



**Tablo 12: Sepsis Odağının Mortaliteye Etkisi**

| Enfeksiyon Kaynağı | Mortalite(+)<br>N=22 (%) | Mortalite (-)<br>N=10 | toplam | p    |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|--------|------|
| Abdomen var        | 11 (65)                  | 6 (35)                | 17     | 0,60 |
| Abdomen yok        | 11 (73)                  | 4 (27)                | 15     |      |
| Kan var            | 9 (60)                   | 6 (40)                | 15     | 0,32 |
| Kan yok            | 13 (76)                  | 4 (24)                | 17     |      |
| Akciğer var        | 9 (82)                   | 2 (18)                | 11     | 0,25 |
| Akciğer yok        | 13 (62)                  | 8 (38)                | 21     |      |
| Üriner var         | 2 (50)                   | 2 (50)                | 4      | 0,39 |
| Üriner yok         | 20 (71)                  | 8 (29)                | 28     |      |
| Bilinmeyen var     | 0                        | 1 (100)               | 1      | 0,13 |
| Bilinmeyen yok     | 22 (71)                  | 9 (29)                | 31     |      |

**P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.**

Enfeksiyon kaynağına bakılmaksızın izole edilen etkenler açısından değerlendirildiğinde, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının mortalite ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,04) (Tablo 13).

**Tablo 13: Enfeksiyon Etkeninin Mortaliteye Etkisi**

| Enfeksiyon etkeni           |            | Mortalite (+) n=22 (%) | Mortalite (-) n=10 (%) | N <sub>toplam</sub> | p           |
|-----------------------------|------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------|
| E.coli                      | var<br>yok | 3 (50)<br>19 (73)      | 3 (50)<br>7 (27)       | 6<br>26             | 0,27        |
| Candida spp.                | var<br>yok | 4 (100)<br>18 (64)     | 0<br>10 (36)           | 4<br>28             | 0,15        |
| Candida albicans            | var<br>yok | 3 (75)<br>19 (68)      | 1 (25)<br>9 (32)       | 4<br>28             | 0,77        |
| <b>Acinetobacter</b>        | var<br>yok | 7 (100)<br>15 (60)     | 0<br>10 (40)           | <b>7</b><br>25      | <b>0,04</b> |
| Klebsiella                  | var<br>yok | 5 (62)<br>17 (71)      | 3 (38)<br>7 (29)       | 8<br>24             | 0,66        |
| Citrobacter                 | var<br>yok | 0<br>22 (71)           | 1 (100)<br>9 (29)      | 1<br>31             | 0,13        |
| Proteus                     | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| Pseudomonas                 | var<br>yok | 2 (100)<br>20 (67)     | 0<br>10 (33)           | 2<br>30             | 0,33        |
| Aspergillus                 | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| Stenotrophomonas            | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| ESBL (+) E. coli            | var<br>yok | 1 (33)<br>21 (72)      | 2 (67)<br>8 (28)       | 3<br>29             | 0,16        |
| Aeromonas                   | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| Karbapenemaz (+) Klebsiella | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| Enterococcus                | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| MRSA                        | var<br>yok | 2 (100)<br>20 (67)     | 0<br>10 (33)           | 2<br>30             | 0,33        |
| Parainfluenza               | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |
| Streptococcus pnomnia       | var<br>yok | 1 (100)<br>21 (68)     | 0<br>10 (32)           | 1<br>31             | 0,49        |

**P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.**

Sepsisin erken döneminde, OAB >65 yapmak için vazopressör tedavi başlanması ya da vazopressör ajanın kendisi açısından, mortalite ile seyreden grupta sağ kalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14: Vazopressör Desteğinin ve Vasopressör İlacın Mortalite İle İlişkisi**

| Vazopressör desteği  | Mortalite (+)<br>n=22 (%) | Mortalite (-)<br>n=10 (%) | N <sub>toplam</sub> | p    |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------|------|
| Vazopressör var<br>yok   | 19 (73)<br>3 (50)         | 7(27)<br>3 (50)           | 26<br>6             | 0,27 |
| Dopamin var<br>yok   | 6 (86)<br>16 (64)         | 1(14)<br>9 (36)           | 7<br>25             | 0,39 |
| Norepinefrin var<br>yok  | 17 (77)<br>5 (50)         | 5(23)<br>5 (50)           | 22<br>10            | 0,22 |
| Terlipressin var<br>yok  | 9 (82)<br>13(62)          | 2 (18)<br>8 (38)          | 11<br>21            | 0,43 |
| Epinefrin var<br>yok   | 1 (100)<br>21 (68)        | 0<br>10(32)               | 1<br>31             | 0,49 |
| <b>P&lt;0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.</b> |                           |                           |                     |      |

## 7. TARTIŞMA

Son dönem karaciğer hastalarında uygulanan gerek canlı vericili gerekse kadaverik karaciğer nakli ile hasta sağ kalım sürelerinde anlamlı gelişmeler elde edilmesi, zamanla bu tedavinin yaygınlaşmasını sağlamış ve bu tedavi modalitesinin giderek preoperatif komorbiditesi olan, MELD skoru daha yüksek olan hastalara da uygulanmasına olanak sağlamıştır (9). Buna bağlı olarak hastaların postoperatif izlemi, bu dönemde gelişebilecek komplikasyonları erken tahmin ve müdahale, riskli hasta grubunda mortaliteyi önlemede daha çok önem kazanmıştır.

Karaciğer nakli sonrası gelişen mortalitenin en sık sebebi sepsistir (39). Yoğun bakımda tedavi gören hastalarda sepsisin erken tanısına yönelik klinik ve laboratuvar çalışmaları, hiçbir biyobelirteçin hastanın potansiyel septik durumunu ortaya koymada hangi sıklıkta ölçülürse ölçülsün, tek başına yeterli olmadığını göstermiş, sepsis tanısı ve tedaviye yanıtın tahmininde birden fazla parametrenin kullanılması önerilmiştir (3,28).

Özellikle septik şoktaki ÇOY'ne bağlı mortaliteye birden fazla faktör katkıda bulunduğu için, bu hasta grubundaki mortaliteyi inceleyen çalışmalarda farklı laboratuvar ve klinik bulguları içeren fizyolojik skorlama sistemleri kullanılmıştır (11, 40).

Sepsis hastalarının tanı ve tedavi izlemlerindeki yeri araştırılan ve kullanılan biyobelirteçlerin ve fizyolojik skorların hiçbiri kronik karaciğer yetmezliği hastalarına özgü olarak geliştirilmemiştir. Bu durum, karaciğer nakli hastalarında sepsisin gerek tanı ve izleminde, gerekse mortaliteyi öngörmeye yeni parametrelerin geliştirilmesini ya da varolan parametrelerin uygun kombinasyonlarla kullanılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda, WBC düzeyinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Gerek lökopeni gerekse lökositoz varlığının sepsis tanılı hastalarda mortalite açısından istatistiksel anlamlılık gösterdiği çalışmalar vardır (24,30). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların WBC düzeyi dağılımı heterojen olup, lökopeni olan hastalar vakaların %21,7 (n=7) 'sini oluşturmaktaydı. Bütün çalışma grubunda mortalite % 68,7 iken, lökopenik grupta % 85.7 idi .Sepsis epidemiyolojisi çalışmalarında mortalite için önemli bir risk faktörü olan lökopeninin varlığında mortalitenin sirotik hasta alt gruplarında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (43,44,45,46). Bu durum mortaliteye giden süreçte sitokin düzeyi ve lökosit yanıtındaki aksamının önemini ortaya koymaktadır.

Sepsisin kendisi trombositopeni gelişimi için başlı başına bir risk faktörü olduğu kadar, trombositopenik hastalarda sepsisin daha mortal seyrettiği çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (47,48). Sepsis hastalarının izleminde olası mortaliteyi tahmin etmek açısından trombosit düzeyinin kullanılması sıklıkla önerilmektedir (49,50). Karaciğer nakil alıcı hastalarında trombosit sayısının düşük olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuş olup, nedenleri arasında karaciğer greftine sekestrasyon, immünolojik reaksiyonlar, artmış tüketim, azalmış üretim, trombopoetin salgısında azalma, ilaçlar ve hemodilüsyon gösterilmiştir (49,50). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda trombosit düzeyi her iki grupta da sepsis tanısı konulduğu gün zaten düşük olup, izlemede mortaliteyle ilişkisini gösterecek bir anlamlılık bulunamamıştır.

Prokalsitonin sepsisli hastanın gerek tanı gerekse tedavi izleminde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç olup, hasta prognozunun tahmini için ardışık aralıklarla takibi önerilmektedir (51). Çalışmamızda mortalitenin öngörülebilmesi açısından tanı konulduğu gün ölçülen tek prokalsitonin düzeyi anlamlılık açısından değerlendirildi. Çalışma grubumuzdaki başlangıç prokalsitonin düzeyi her iki grupta da yüksek olarak ölçüldü. Ölçülen tek prokalsitonin düzeyi, mortalite ile sonlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Karaciğer nakli alıcılarındaki sepsiste prokalsitoninin prognostik yerini ortaya koyabilmek amacıyla ardışık düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

C-reaktif protein düzeyi aynı şekilde sepsisli hastanın gerek tanı gerekse tedavi izleminde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç olup, hasta prognozunun tahmini için ardışık aralıklarla takibi önerilmektedir (3,28). Çalışmamızda mortalitenin öngörülebilmesi açısından tanı konulduğu gün ölçülen tek prokalsitonin düzeyini anlamlılık açısından değerlendirdi. Çalışma grubumuzdaki başlangıç CRP düzeyi her iki grupta da yüksek olarak ölçülmüştür. Ölçülen tek CRP düzeyi, mortalite ile sonlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Karaciğer nakli alıcılarındaki sepsiste CRP'nin prognostik yerini ortaya koyabilmek amacıyla ardışık düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Akut faz reaktanları arasında yer alan fibrinojen, sepsis tanı ve izleminde kullanılan biyobelirteçler arasındadır (3,28). Öte yandan kronik karaciğer hastalarında sentezi karaciğerde gerçekleşen fibrinojen düzeyi, normal popülasyona göre düşüktür (52). Bizim çalışma grubu hastalarımızda hipofibrinojenemi mevcut idi. Geçmişte, karaciğer yetmezliğine bağlı olarak fibrinojen sentez ve fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (53,54). Ayrıca major karaciğer cerrahisi geçiren hastalarda

postoperatif dönemde akut faz reaktanı olmasına rağmen serum fibrinojeni düşük düzeyde tespit edilmiştir (55). Gerek geçmiş çalışmalar, gerekse bizim çalışmamızın sonuçları serum fibrinojen düzeyinin karaciğer nakli sonrası sepsis tanı ve takibindeki yerinin kısıtlılığını göstermektedir.

Karaciğer nakli sonrasında greft rejeksiyonunu önlemek amacıyla kullanılan immünsüpresif ilaçlar gerek sitotoksik, gerekse humoral fonksiyonları açısından lenfositleri baskılar. Lenfopeni, immünsüpresif ilaçların iyi bilinen bir yan etkisidir (56,57). NLO nun düşük olmasının sepsis tanısında ve kötü prognozunu göstermedeki yerini ortaya koyan çalışmalarda hasta grupları incelendiğinde, bu hastaların bilinen hematolojik rahatsızlığı olmayan ve steroid dahil immünsüpresif ilaç almayan hastalardan oluştuğu görülmektedir (58). Çalışma grubu hastalarımızda NLO, prognozu öngörmeye, mortalite ile sonuçlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Tüm bunlar, NLO'nun karaciğer nakli sonrası sepsis hastalarında tanı ve izlemdeki yerini kısıtlamaktadır.

Sepsis tanı ve tedavi izleminde önemli bir yeri olan, doku hipoksisinin güvenilir bir göstergesi olan serum laktat düzeyi, sepsis ile ilgili pek çok çalışmaya konu olmuştur. Serum laktat düzeyinin normal seviyelere inme hızı iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda da karaciğer nakli sonrası gelişen sepsisin mortalite ile sonuçlandığı hastalarda, serum laktat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Ciddi sepsiste bozulan doku perfüzyonunun en yaygın klinik bulgularından birisi renal hipoperfüzyona sekonder olarak gelişen oligüri ve anüridir (63,64,65). Çalışmamızda sepsisin daha şiddetli seyrettiği ve mortalite ile sonlanan grupta, sepsisin erken dönemlerinde, kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık ortaya çıkmazken, idrar çıkışı sağ kalan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İdrar miktarı için cut off değeri 1000 ml/24s olarak bulunmuş, 24 saatlik idrar miktarı 1000 ml'nin altına düşen grupta mortalite % 100 olarak hesaplanmıştır.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, özellikle pulmoner enfeksiyonlara sekonder gelişen ARDS tablosunun tanı ve takibinde kullanılan bir parametredir (60,61). Ayrıca pulmoner enfeksiyonlara sekonder gelişen sepsis ile ilgili çalışmalara da konu olmuştur (60,61,62). Bizim çalışmamızda enfeksiyon odağı akciğer olan hasta sayısı 8 (%25) olup bu hasta alt grubunda mortalite, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, genel hasta grubundan yüksekti. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının karaciğer nakli hastalarında gelişen

pulmoner sepsisteki yerine yönelik tasarlanmış çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yoğun bakımdaki hastaların izleminde kullanılan, farklı organ sistemlerinin disfonksiyonunu ortaya koymak amacıyla geliştirilmiş SOFA skoru, her ne kadar ardışık takipler şeklinde dizayn edilmiş bir skorlama sistemi olsa da, çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan grupta, tanı konulduğu gün ölçülen tek değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Jones A.E. ve ark. (66) hipoperfüzyon bulgularının eşlik ettiği sepsis tanısı olan hastalar arasında yaptıkları çalışmada, ilk 72 saat içerisinde SOFA skorundaki değişikliği ( $\Delta$ SOFA) incelemiş, hesaplanan tek değerden ziyade,  $\Delta$ SOFA'nın mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini ortaya koymuşlardır. Benzer sonucu Ferreira F.L. ve ark (67) sepsis tanılı hastalarda ardışık SOFA skoru ölçümü yaparak gerçekleştirdikleri çalışmalarda elde etmişlerdir.

Yoğun bakımda tedavi görmekte olan hastaların klinik özellikler, vital bulguları ve çeşitli organ sistemlerine yönelik laboratuvar bulgularını kombine eden SAPS II, hastaların klinik durumlarının şiddetini olduğu kadar, prognozu öngörmek amacıyla da çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (68,69,70). SAPS II, sağkalımı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı derecede etkinlik göstermiştir (68,69). Çalışmamızda SAPSII skoru mortalite ile seyreden grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tahmini hastane mortalitesini de belirlemek amacıyla geliştirilen SAPS II, fizyolojik bir skorlama sistemi olmanın yanında, hastaların klinik özelliklerini de değerlendirmeye almaktadır. Oldukça kapsamlı bir değerlendirme sağlayarak çalışma grubu hastalarımızda da mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini göstermiştir.

## 8. SONUÇ

Karaciğer nakli yapılan hastalar gerek retiküloendotelial sistemin (RES) önemli bir bileşeni olan karaciğer dokusunu yabancı bir greft olarak taşımaları, gerekse bu dokunun rejeksiyonunu önlemek için aldıkları immünsüpresif tedavinin sistemik inflamatuvar yanıtın bileşenleri ile etkileşimleri nedeniyle sepsis kliniği ortaya çıktığında, normal popülasyona göre farklı klinik ve laboratuvar özellikler sergilemeye adaydırlar. Bu hasta grubunun özellikleri göz önüne alınarak kullanılacak laboratuvar testleri ve fizyolojik skorlama sistemlerini kombine eden yeni çalışmalar, karaciğer nakil hastalarında sepsisin tanı ve mortalitesinin öngörülmesinde daha etkin bir yaklaşım sergileyecektir.





## 9. ÖZET

**Amaç:** Son dönem kronik karaciğer hastaları için karaciğer nakli kalıcı tedavi olanağı sunan seçkin bir yöntemdir. Karaciğer nakli sonrası erken ve geç dönem mortalite nedenleri arasında sepsis ve sepsisle ilişkili Çoklu Organ Yetmezliği (ÇOY) önemini korumaktadır.

Çalışmamızda, karaciğer nakli sonrası erken dönemde yoğun bakımda yatan sepsis hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini ve fizyolojik skorlarını inceleyerek bu hasta grubunda mortaliteye etki eden faktörleri ve bunların hastaların prognozunu öngörmedeki yerini ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde Ocak 2016–Mart 2017 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan 277 hastanın kayıtları, prospektif olarak kayıt edilen veri bankasından, retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, karaciğer nakli sonrası ilk 90 günlük dönemde sepsis tanısı alıp yoğun bakımda takip edilen ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanan hastalar dahil edilip, verileri retrospektif olarak incelendi. Prokalsitonin, CRP (C-reaktif Protein), beyaz küre (WBC), trombosit, kreatin gibi laboratuvar parametrelerine ek olarak hasta kayıtları yardımıyla MELD (Model For End-Stage Liver Disease), kesitsel organ yetmezliği değerlendirme (SOFA), hızlı SOFA (qSOFA) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor-2 (SAPS II) skorları hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 32 hastanın 21'i (%65.62) erkek, 11'i (%34.37) kadın cinsiyet idi. Ortalama yaş  $47,78 \pm 11,7$  idi. Demografik özellikler, yoğun bakım nitelikleri, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri; mortalite tahminindeki rolleri açısından karşılaştırıldı. serum laktat düzeyi ( $p=0,03$ ), sodyum düzeyi ( $p=0,02$ ), 24 saatlik idrar çıkışı ( $p<0,001$ ), GKS ( $p=0,04$ ), SAPS II skoru ( $p=0,003$ ), SOFA skoru ( $p=0,02$ ) ve *Acinetobacter* enfeksiyonları ( $p=0,04$ ), mortalite tahmininde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Karaciğer nakli endikasyonları, BMI, sepsis tanısı konulduğu gün, MELD skoru, trombosit ve WBC, CRP, prokalsitonin, INR, fibrinojen, NLO, kreatinin, BUN, kan gazında  $\text{pCO}_2$ , bikarbonat düzeyi,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$ , düzeyleri,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı, mortalite tahmininde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, karaciğer nakli sonrası gelişen sepsisin mortalite ile sonuçlandığı hastalarda, 24 saatlik idrar çıkışı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yine benzer şekilde serum laktat düzeyi ve SAPS II skoru

mortalite ile seyreden grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Karaciğer nakli yapılan hastalar, sepsis kliniği ortaya çıktığında, nakil alıcısı olmayan hastalara göre farklı klinik ve laboratuvar özellikler sergilemeye adaydır. Bu farklılık, muhtemel mortalite ve morbiditelerin öngörülmesini güçleştirebilmektedir. Bu hasta grubunun özellikleri göz önüne alınarak kullanılacak laboratuvar testleri ve fizyolojik skorlama sistemlerini kombine eden yeni çalışmalar, karaciğer nakil hastalarına sepsisin tanı ve mortalitesinin öngörülmesinde daha etkin bir yaklaşım sergileyecektir.



## 0. ABSTRACT

**Aim:** Liver transplantation is a unique and definitive treatment for end stage chronic liver disease patients. Sepsis and sepsis related multiple organ failure is amongly leading causes of mortality following early and late postoperative course of liver transplantation.

Our aim is to study clinical and laboratory features, physiological scores of patients underwent intensive care unit treatment due to sepsis in early postoperative period and determine factors among these that interfere mortality and can predict prognosis.

**Patients and method:** Medical records of 277 patients underwent liver transplantation from january 2016 to march 2017 in Inonu University Liver Transplantation Institute are reviewed retrospectively. 32 patients fullfilling the inclusion criteria of age >18 years and admission to the intensive care unit with a diagnosis of sepsis in the first 90 days following liver transplantation are included in the study. MELD, SOFA, qSOFA, SAPS II scores are calculated using patients records.

**Results:** A total of 32 patients (11 male) with the mean age of  $47,78 \pm 11,7$  years and who were diagnosed as sepsis were included in the study. General demographical and ICU characteristics, laboratory parameters on the day of sepsis and scoring systems were compared for their role of mortality prediction. Serum lactate level ( $p=0,03$ ), sodium levels ( $p=0,02$ ), urine output /24h ( $p<0,001$ ), GCS score ( $0,04$ ), SAPS II ( $0,003$ ), SOFA score ( $p=0,02$ ) and acinetobacter infections ( $p=0,04$ ) were statistically significant for mortality prediction between two groups. Indications for liver transplantation, BMI, sepsis diagnosis day, MELD score, platelet count, WBC count, procalcitonin level, CRP level, INR, fibrinogen level, NLO, creatinine level, BUN, blood gase analysis results; bicarbonate level, PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio were not statistically significant for mortality prediction.

**Conclusion:** In our study, amount of urine output collected in 24 hours of sepsis patients following liver transplantation which resulted in mortality was decreased which was statistically significant ( $p<0,05$ ). Similarly, serum lactate level, SOFA and SAPS II score of sepsis patients following liver transplantation which resulted in mortality were elevated which were statistically significant ( $p<0,05$ ). Liver transplantation patients are prone to display distinct clinical and laboratory features following onset of sepsis when compared with patients without transplantation history. This difference complicates

prediction of possible mortality and morbidity. New studies combining laboratory tests and physiological scores considering features this patient group would contribute more effectively in predicting mortality and morbidity of sepsis in liver transplantation patients



## KAYNAKLAR

- 1) Ferrario, M. Et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. *Sci. Rep.* 6, 20391; 2016
- 2) Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *International reviews of immunology.* 2014;33(6):498-510.
- 3) Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15
- 4) Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiology and Infection* 2009;137:1333-41.
- 5) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016;315(8):801–10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 6) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580
- 7) Haydon GH, Neuberger J. Liver transplantation of patients in end-stage cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:1049–1073. Doi: 10.1053/bega.2000.0146
- 8) Hernandez, Maria Del Pilar, Paul Martin, and Jacques Simkins. “Infectious Complications After Liver Transplantation.” *Gastroenterology & Hepatology* 11.11 (2015): 741–753
- 9) Aristotelis Perrakis, Volker Müller, Werner Hohenberger and Roland S. Croner (2012). The Role of Procalcitonin in the Early Diagnosis of Septic and Non-Septic Complications in the Immediate Postoperative Setting After Orthotopic Liver Transplantation, Sepsis – An Ongoing and Significant Challenge, Prof. Luciano Azevedo (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/50242.
- 10) Pan H-C, Jenq C-C, Lee W-C, Tsai M-H, Fan P-C, Chang C-H, et al. (2014) Scoring Systems for Predicting Mortality after Liver Transplantation. *PloS ONE* 9(9): e107138. Doi:10.1371/journal.pone.0107138
- 11) Huang SW<sup>1</sup>, Guan XD, He XS, Chen J, Ouyang B. The scoring system for patients with severe sepsis after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006 Aug;5(3):364-7.
- 12) <http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/> Jawad I JOGH. 2012.
- 13) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-55.

- 14) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definition Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
- 15) Sepsis and Septic Shock: A History *Critical Care Clinics*, Volume 25, Issue 1, Pages 83-101 Duane J. Funk, Joseph E. Parrillo, Anand Kumar <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>
- 16) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874
- 17) Fadıl Vardar. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. *ANKEM Derg*. 2009;23(ek-2):254-57.
- 18) Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. Neviere R et al. Upto Date 2017,
- 19) Erol sevim. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Sepsis Sürveyansı (tez). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji;2006.
- 20) Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
- 21) Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6211-6220 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i20/6211.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6211>
- 22) Singh N. Infectious complications in organ transplant recipients with the use of calcineurin-inhibitor agent-based immunosuppressive regimens. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 342-345
- 23) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Reinhart MR, et al. Sepsis in European Intensive Care Units: Result of the SOAP Study. *Crit Care Med*, 2006; 34: 344-353.
- 24) Iida T, Kaido T, Yagi S, Yoshizawa A, Hata K, Mizumoto M, Mori A, Ogura Y, Oike F, Uemoto S. Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients. *LiverTranspl* 2010; 16: 1379-1385 [PMID: 21117247 DOI: 10.1002/lt.22165]
- 25) Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):49-57.
- 26) Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002;6(6):500-8.
- 27) [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3797s1\\_01\\_Lilly-](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3797s1_01_Lilly-)
- 28) Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013. February;50(1):23–36. Doi: 10.3109/10408363.2013.764490
- 29) Zeljko Lausevic and Mirjana Lausevic (2012). Early Detection of Sepsis, MOF and Outcome Prediction in Severely Traumatized Patients, Sepsis – An Ongoing and Significant Challenge, Prof. Luciano Azevedo (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/52347.

- 30) Tsitsopoulos PP, et al. Successful, combined long-term treatment of cerebral aspergillosis in a livertransplant patient. *Virulence*. 2010 Sep-Oct; 1(5): 465-7.
- 31) Iemmolo RM, et al. Cerebral aspergillosis in a liver transplant recipient: a case report of long-termsurvival after combined treatment with liposomal amphotericin B and surgery. *J Hepatol*. 1998; 28:518-22.
- 32) Nessler N, Launey Y, Aninat C, Morel F, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: The liver in sepsis. *Critical Care*. 2012;16(5):235. Doi:10.1186/cc11381.
- 33) Sebastian Lucas (2012). *The Autopsy Pathology of Sepsis-Related Death, Severe Sepsis and Septic Shock – Understanding a Serious Killer*, Dr Ricardo Fernandez (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/30095.
- 34) Koskinas J, Gomatos IP, Tiniakos DG, et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: A clinico-pathological study. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2008;14(9):1389-1393. Doi:10.3748/wjg.14.1389.
- 35) Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(2):189–97. [PubMed: 18388682]
- 36) Stefano Busani, Elisa Damiani, Ilaria Cavazzuti, Abele Donati, Massimo Girardis. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2016 May; 82(5): 559–572. Published online 2015 Oct 16.
- 37) Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13:260 -8.
- 38) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock , *Cochrane Database Syst Rev* , 2002 , vol. 4 pg CD001090
- 39) Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc* 2001;33:1482 – 1483.
- 40) Marshall JC, Cook DJ, Christon N, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: are reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-1652.
- 41) Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database\*. *Crit Care Med*. 2014 Sep; 42(9): 1969–1976. [PubMed: 24919160]
- 42) Peixian Chen, Wentao Wang, Lunan Yan. The morbidity and survival of 196 consecutive cases undergoing liver transplantation in a single center in Mainland China: Ten-year experience. *Ann Transplant* 2014; 19:13-22 AOT.889735 Published: 2014-01-13
- 43) Balakrishnan I<sup>1</sup>, Crook P, Morris R, Gillespie SH. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *J Infect*. 2000 May;40(3):256-61. DOI: 10.1053/jinf.2000.0653
- 44) Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteraemia in adults: A 14 year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 345–351

- 45) Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteraemia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 1937; 59: 602–619
- 46) Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteraemia with especial reference to bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60: 759–776.
- 47) Venkata, C., Kashyap, R., Farmer, J. C., & Afessa, B. (2013). Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *Journal of Intensive Care*, 1(1), 9. <http://doi.org/10.1186/2052-0492-1-9>
- 48) E.Otan, C. Aydin. S. Usta. K. Kutluturk..C. Kayaalp..S. Yilmaz. Acinetobacter Infection in a Liver Transplantation Intensive Care Unit Transplantation Proceedings . Volume 45, Issue 3, April 2013, Pages 998-1000 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.077>
- 49) Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S26-34.
- 50) Lesurtel, M., Raptis, D. A., Melloul, E., Schlegel, A., Oberkofler, C., El-Badry, A. M., Weber, A., Mueller, N., Dutkowski, P. And Clavien, P.-A. (2014), Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: The 60-5 criterion. *Liver Transpl*, 20: 147–155. Doi:10.1002/lt.23759
- 51) Poddar, B., Gurjar, M., Singh, S., Aggarwal, A., Singh, R., Azim, A., & Baronia, A. (2015). Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 19(3), 140–146. <http://doi.org/10.4103/0972-5229.152755>
- 52) Kaul VV, Munoz SJ: Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 3:433–438, 2000
- 53) Senzolo, M., Burra, P., Cholongitas, E., & Burroughs, A. (2006). New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 12(48), 7725–7736. <http://doi.org/10.3748/wjg.v12.i48.7725>
- 54) Giovannini I<sup>1</sup>, Chiarla C, Giuliani F, Vellone M, Nuzzo G. Modulation of plasma fibrinogen levels in acute-phase response after hepatectomy. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Mar;42(3):261-5.DOI:10.1515/CCLM.2004.048
- 55) Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D et al. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology*, 2005; 52(63): 857– 861.
- 56) Cronstein BN<sup>1</sup>, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993 Dec;92(6):2675-82.
- 57) Zhu, L. P., Cupps, T. R., Whalen, G., & Fauci, A. S. (1987). Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells. *Journal of Clinical Investigation*, 79(4), 1082–1090.
- 58) Liu, X., Shen, Y., Wang, H., Ge, Q., Fei, A., & Pan, S. (2016). Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A



- Prospective Observational Study. Mediators of Inflammation, 2016, 8191254.  
<http://doi.org/10.1155/2016/8191254>
- 59) Nguyen HB<sup>1</sup>, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MCEarly lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock..Crit Care Med. 2004 Aug;32(8):1637-42. DOI: 10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7
  - 60) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: Low mortality associated with low olüme pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1990; 16:372–377
  - 61) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. Intensive Care Med 1994; 20: 225–32
  - 62) Sanz F, Dean N, Dickerson J, Jones B, Knox D, Fernández-Fabrellas E, Chiner E, Briones ML, Cervera Á, Aguar MC, Blanquer J. Accuracy of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> calculated from SpO<sub>2</sub> for severity assessment in ED patients with pneumonia. Respirology. 2015 Jul;20(5):813-8.doi: 10.1111/resp.12560. Epub 2015 May 22.
  - 63) Majumdar, A. (2010). Sepsis-induced acute kidney injury. Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 14(1), 14–21. <http://doi.org/10.4103/0972-5229.63031>
  - 64) Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L., & Bagshaw, S. M. (2015). Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Seminars in Nephrology, 35(1), 2–11. <http://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.002>
  - 65) Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. Liver Transpl 2005; 11(11 Suppl 2): S47–S51.
  - 66) Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Critical care medicine. 2009;37(5):1649-1654. Doi:10.1097/CCM.0b013e31819def97
  - 67) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 2001;286(14):1754-1758. Doi:10.1001/jama.286.14.1754
  - 68) Abdelbaset Saleh, MD; Magda Ahmed, MD; Ahmed Abdel-lateif Comparison of the Mortality Prediction of Different ICU Scoring Systems (APACHE II and III, SAPS II, and SOFA) in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Chest. 2016;149(4\_S):A147. Doi:10.1016/j.chest.2016.02.153
  - 69) L. Minne, A. Abu-Hanna, E. De Jonge, Evaluation of SOFABased models for predicting mortality in the ICU: a systematic review, Crit. Care (2008) R12–R161.
  - 70) Amina Godinjak, Amer Iglica, Admir Rama, Ira Tančica, Selma Jusufović, Anes Ajanović, Adis Kukuljac. Predictive Value of SAPS II and APACHE II Scoring

Systems for Patient Outcome in a Medical Intensive Care Unit. *Acta Medica Academica* 2016;45(2):97-103 DOI: 10.5644/ama2006-124.165

71) Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M. *AJIC: American Journal of Infection Control*, 16 (3), pp. 128-140. (1988)

