

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI

Proje No: TCD-2015-5867

Proje Türü

Çok Disiplinli Araştırma projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Doç.Dr.Adnan BAYRAM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

Araştırmacının Adı Soyadı

Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesinden çalışamama desteklerini esirgemeyen dahili yoğun bakım asistanlarına ve anestezi yoğun bakım asistanlarına teşekkür ediyorum. Ayrıca biyoistatistikten Ferhan Elmalı ya teşekkür ediyorum. Erciyes üniversitesi Bilimsel araştırma projesinden aldığım destek ile bu projeyi tamamlamış bulunmaktayım kendilerine **TEŞEKKÜREDİYORUM**.

İÇİNDEKİLER

Özet:	Sayfa No: 4
Abstract:	Sayfa No: 5
Giriş:	Sayfa No: 7
Materyal Metod:	Sayfa No: 8
İstatistik:	Sayfa No: 9
Sonuçlar:	Sayfa No: 10
Tartışma:	Sayfa No: 11
Sonuç:	Sayfa No:11
Kaynakalar:	Sayfa No: 11
Ekler:	Sayfa No: 14

ÖZET

Giriş:

Sepsis yoğun bakımda görülen en sık hastalıklardan biridir [1] . Mortalitesi de teknik gelişmelere rağmen hala yüksektir [2] . Sepsis tedavisinde en önemli parçalarından biri erken ve yeterli sıvı tedavsidir [3]. Sepsis hastalarının %50 si sıvı yanıtı diğer yarısı ise sıvı yanıtı olmadığı gösterilmiştir [4]. Sıvı tedavisinin her hastada etkili olamamasının patofizyolojisi bilinememekle beraber fazla sıvının dokularda ödem oluşturarak te yaratabilmektedir [5][6]. Bazı çalışmalarda vasküler alanda sıvı

regülasyonunu Frank–Starling mekanizması prensibinin yerine endotel yüzeyini döşeyen glikokaliks üzerinden açıklamaya çalışılmıştır [4]. Glikokaliks in endotel yüzeyine stabilizasyonundan sorumlu olan hyaluronan inflamasyon sonucu bozulmaktadır. Bunun sonucu olarak glikokaliks endotel yüzeyinden ayrılmaktadır [7,8].

Materyal medod:

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 3.basamak yoğun bakım ünitesi anestezi yoğun bakım, genel cerrahi yoğun bakım, dahiliye yoğun bakım'ların da gerçekleşti. Etik kurul Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde alındı. Çalışma 2015-2016 yılı arasında gerçekleşti ve 2012 sepsis klavuzuna göre tanı koyulan hastalar çalışmaya alındı.

Sonuçlar:

Hasta ve kontrol grubu açısından demografik açıdan fark yoktu. Hastalar arasında Apachee II skoru açısından fark vardı ($p=0.003$). Hastaların ilk kan almaş sırasında ki sofa skorları açısından da fark vardı ($p=0.002$). Hasta ve kontrol grupları açısından ise ağırlık farkı vardı ($P=0.001$) tablo 1 de. Hasta grupları açısından korelasyon analizinde de Klor ile negatif korelasyonu anlamlı idi ($\rho, p= -0.27(0.041)$). Hastaların yoğun bakım ($p=0.023$) ve 30 gün ($p=0.019$) mortalitesin de de fark vardı. Hyaluronan 1 bakımından her üç hasta grubu da ortalama $\pm$ ss acından sepsis ile kontrol grubu ($148.42 \pm 74.69, 20.63 \pm 19.95, p=0.01$). Ağır sepsis ile kontrol grubu ($104.13 \pm 111.09, 20.63 \pm 19.95 p=0.01$). Septik şok kontrol grubu ($128.77 \pm 112.36, 20.63 \pm 19.95 p=0.01$). Hyaluronan2 açısından ise sepsis ile kontrol grubunda ortalama $\pm$ SS açısından ($121.27 \pm 63.37, p=0.01$) ağır sepsis ile kontrol grubu ($84.24 \pm 98.09, p=0.01$) Septik şok kontrol grubu ($102.50 \pm 93.34, p=0.01$). Hasta grubunda kendi arasında sepsis, ağır sepsis, septik şok açısından sepsis grubunda hyaluronan değeri yüksekti $p<0.001$ grafik 2. ROC analizinde ise %80 spesifite ve sensitivite değeri 33.72 ng/dl olarak tespit edildi.

Tartışma:

Bizim yaptığımız çalışmada sepsis hastalarında norma sağlıklı kişilere göre hyaluronan yüksek çıkmıştır. Ancak sepsis olanlar ile ağır sepsis ve septik şokta olanlar arasında bir fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda hyaluronan sepsis hastalarında normal hastalara göre yüksek çıkmıştır. Yağmur ve ark.larının yaptığı çalışmada hyaluronan yükselmesinin asıl sebebi karaciğer yetmezliği de olabilir diye iddia etmiş. Bizde çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu dışladık ve hyaluronan kontrol gruplarına göre yükseldi. Ancak sepsisi hastalarında sofa ile korelasyonunu bulamadık. Daha önce yapılan çalışmalarda hyaluronan ile

proinflatuar markerler ile IL-6 VE IL-10 hastalık şiddeti arasında korelasyon bulmuş. Yagmur ve ark.larının yaptığı çalışmada ise procalsitonin ve crp ile korelasyon bulunmuştur. Ancak biz çalışmamız da crp,pct,sofa arsında korelasyon bulamadık. Hyaluronan mın mortalite ile ilişkisini de bulamadık. Bizim çalışmamızda karaciğer yetmezliği olan hastaları almadık ve sepsis hastalarında hyaluronanın bir marker olmadığını bulduk. Çalışmamızın sınırlılıkları hyaluronan ı hasta gruplarında daha uzun süreli çalışmalıydık. Hastalar iyileşirken de hyaluronan da ne gibi değişiklikler oluyor görmeliydik. Daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapmak gerekebilirdi

Keywords:

hyaluronan,sepsis,mortalite,karaciğer yetmezliği

ABSTRACT

Objective:

Sepsis ilişkili karaciğer yetmezliği olamayan hastalarda hyaluroanan bir sepsis biyobelirteci olup olmadığı ve hastalık şiddeti ile ilişkisi varmı anlamaya çalışmak.

Methods:

Prospektif olarak 2015 -2016 yılı arasında Erciyes üniversitesi Tıp fakültesi hastanesinde 3.basamakyoğun bakım ünitesinde ki sepsis hastaları çalışmaya alındı. Sepsis tanımı 2013 sepsis surviving campaing klavuzu rehber alındı. Hastalar sepsis,ağır sepsis, septik şok diye ayrıldı. Çalışmada hyaluronan değerini ölçmek için 1 ve 3. gün kan alındı. Kontrol grubundan ise bir kere hyaluronan değerini ölçmek için kan alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri yoğun bakımda kalış süresi ve yoğun bakım mortalitesi bakıldı.

Results:

Çalışmaya 46 hasta ve 30 kontrol grubu katıldı. Hyaluronan sepsis hastalarında çıkan sonucu diğer ağır sepsis, septik şok hastalarından daha yüksekti. Hyaluronan hastalık mortalitesini tahmin etmede başarılı olamadı. İnflamatuvar markerler C-Reactive Proteine ve procalsitonin ile de korelasyonu yoktu. Yoğunbakım da kalış süresi ve mortalitesi açısından da önemli bir fark çıkmadı

Conclusions:

Sepsis ilişkili karaciğer hasarı olmayan sepsis de hyaluronan bir sepsis biyoberteci değildir. Hyaluronan karaciğerden elimine olduğu için daha çok sepsis ilişkili karaciğer hasarını gösterir.

Giriş

Sepsis yoğun bakımda görülen en sık hastalıklardan biridir [1] . Mortalitesi de teknik gelişmelere rağmen hala yüksektir [2] . Sepsis tedavisinde en önemli parçalarından biri erken ve yeterli sıvı tedavsidir [3]. Sepsis hastalarının %50 si sıvı yanıtı diğer yarısı ise sıvı yanıtı olmadığı gösterilmiştir [4]. Sıvı tedavisinin her hastada etkili olamamasının patofizyolojisi bilinememekle beraber fazla sıvının dokularda ödem oluşturarak te yaratabilmektedir [5][6]. Bazı çalışmalarda vasküler alanda sıvı regülasyonunu Frank–Starling mekanizması prensibinin yerine endotel yüzeyini döşeyen glikokaliks üzerinden açıklamaya çalışılmıştır [4]. Glikokaliks in endotel yüzeyine stabilizasyonudan sorumlu olan hyaluronan inflamasyon sonucu bozulmaktadır. Bunun sonucu olarak glikokaliks endotel yüzeyinden ayrılmaktadır [7,8]. Böylece glikokaliks in endotel

yüzeyinden dağılması sonucu endotel shear etkiye açık gale gelir [9]. Bu sebepler ile sıvı damar içinde tutulmuş olabilir. Hyaluronan glikokaliks in modülasyonunu sağlayarak endotelial bütünlüğün en önemli bileşenlerinden biridir [10]. Hyaluronan ın intravasküler sıvı ile ekstarvasküler sıvı arasında regülasyondur görevi vardır[10,11]. Daha önce yapılan çalışmada büyük molekül ağırlıklı hyaluronan akut lung injury de tedavi olarak kullanılmıştır. Hyaluronanın büyük kısmı karaciğerden atılmaktadır [12] . Karaciğer fibrosisinde marker olduğu iddi aedilmiştir [13]. Daha önce yapılan çalışmalarda karaciğer yetmezliği dışlanmadığı için hyaluronan yüksekliğinin sebebi sepsiste ki global organ yetmeliğinden mi yoksa karaciğer yetmezliğden mi bilinmiyor[14]. Sepsis in global inflamasyonun hyaluronan üzerine etkinliğini yapmayı amaçladık.

Materyal metod: Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 3.basamak yoğun bakım ünitesi anestezi yoğun bakım, genel cerrahi yoğun bakım, dahiliye yoğun bakım'ların da gerçekleşti. Etik kurul Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde alındı. Çalışma 2015-2016 yılı arasında gerçekleşti ve 2012 sepsis klavuzuna göre tanı koyulan hastalar çalışmaya alındı [15]. Hastalar sepsis tanısı aldığı zaman bir kan alındı(HA1) ve buna birde 3. gün (HA2) kan alındı. Dahil etme kriteri 18 yaş üstü sepsis olan hastalar alındı. Hariç bırakma kriteri ise immünsüpresif hastalar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastaları, postoperatif hastalığı olan hastalar alınmadı. Ağır sepsis/septik şok sırasında karaciğer yetmezliğini dışlamak için sepsis klavuzunda olduğu gibi INR:1.5 katı yada APTT 60 sn den uzun hastalar ve bilirubin de 4 mg/dl de olanları almadık [15] . Hastalardan ya da birinci derecede yakınlarından onam belgesi alındı. Hastalar yoğunbakım da takip edildiler.

Kan ve bilgi toplama

Hastalar sepsis klavuzuna göre tanı konulduktan sonra ilk gün Antekubital bölgeden ya da arter line dan 3 ml kan alındıktan sonra oda sıcaklığında 15 dakika 1500 rpm de santrifüj edildikten sonra da Eppendorf tüpünde analiz edileceği güne kadar -80 derecede saklandı. Kontrol grubundan ise gönüllü olan kişilerden onam belgesi alındıktan sonra antekubital bölgeden 3 ml kan alındıktan sonra 15 dakikada 1500 rpm de santrifüj edildikten sonra 200 uL de analiz edileceği güne kadar -80 derecede saklandı.

Bilgi toplama: Yaş, cinsiyet, yatış tanısı, enfeksiyon yeri, fizyolojik skorlar kayıt edildi. Serumlardan hyaluronan lçümü yapıldı. Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score was calculated from worst values of the parameters within first 24 h of ICU admission. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoru kan alındığı gün değerine

bakıldı

Plazma hiyalüronan ölçümü:

Plazma HA ölçümleri ticari olarak satın alınacak ELİSA kitleri (katalog no: DY3614; R&D Systems) yardımıyla gerçekleştirildi. Bu deneydeki en düşük belirlenebilen HA seviyesi 1.15 ng/ml'dir. Üretici firmanın protokolüne göre deney gerçekleştirildi. Fluorometrik mikrolaka spektrofotometre (Molecular Devices marka, Gemini XPS Model) cihaz ile ölçülüp sonuçlar Fluorometrik Mikrolaka Spektrofotometre Soft Max PRO Veri Analiz Programı yardımıyla elde edildi.

İstatistik

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm sd$), *Median* (Q_1 - Q_3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve *Q-Q* grafikleri ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız iki örnek t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sepsis grup karşılaştırmaları normal dağılım gösteren değişkenlerde tek yönlü varyans analizi ile normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Kruskal-Wallis analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi ile gruplar arası sağkalım süreleri karşılaştırmaları ise Log-Rank testi ile yapıldı. Hyaluronan değerleri için hasta ve kontrol grubu arasında cutt-off değeri bulmak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Hasta ve kontrol grubu açısından demografik açıdan fark yoktu. Hastalar arasında Apachee II skoru açısından fark vardı ($p=0.003$). Hastaların ilk kan almaş sırasında ki sofa skorları açısından da fark vardı ($p=0.002$). Hasta ve kontrol grupları açısından ise ağırlık farkı vardı ($P=0.001$) tablo 1 de. Hasta grupları açısından korelasyon analizinde de Klor ile negatif korelasyonu anlamlı idi ($\rho, p= -0.27(0.041)$) tablo 3 . Hastaların yoğun bakım ($p=0.023$) ve 30 gün ($p=0.019$) mortalitesin de fark vardı. Hyaluronan 1 bakımından her üç hasta grubu da ortalama $\pm$ ss acından sepsis ile kontrol grubu (148.42 ± 74.69 , 20.63 ± 19.95 , $p=0.01$). Ağır sepsis ile kontrol grubu (104.13 ± 111.09 , 20.63 ± 19.95 $p=0.01$). Septik şok kontrol grubu (128.77 ± 112.36 , 20.63 ± 19.95 $p=0.01$). Hyaluronan2 açısından ise sepsis ile kontrol grubunda ortalama $\pm$ SS açısından (121.27 ± 63.37 , $p=0.01$) ağır sepsis ile kontrol grubu (84.24 ± 98.09 , $p=0.01$) Septik şok kontrol grubu (102.50 ± 93.34 , $p=0.01$). Hasta grubunda kendi arasında sepsis, ağır sepsis, septik şok açısından sepsis grubunda hyaluronan değeri yüksekti $p<0.001$ grafik 2. ROC analizinde ise %80 spesifite ve sensitivite değeri 33.72ng/dl olarak tespit edildi.

Tartışma

Bizim yaptığımız çalışmada sepsis hastalarında norma sağlıklı kişilere göre hyaluronan yüksek çıkmıştır. Ancak sepsis olanlar ile ağır sepsis ve septik şokta olanlar arasında bir fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda hyaluronan sepsis hastalarında normal hastalara göre yüksek çıkmıştır [16,17]. Sepsis hastalığında hyaluronan ın plazma da fazla çıkmasının birkaç sebebi olduğu iddia edilmiştir. Sepsis de hyaluronan ın yapım ve yıkımının artması ve lenf outflow un artması ve organ yetmezliği iddia edilmiştir [16]. Daha önceki yapılan çalışmalarda hyaluronan ile sepsis şiddeti arasında ilişki bakılmış ve hastalık şiddeti ile hyaluronan seviyesi arasında ilişki bulunmuştur[14,18]. Ancak başka çalışmalarda ise hastalık şiddeti ile glukozaminoglikan düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır [19,20]. Yağmur ve ark.larının yaptığı çalışmada ise sepsis ile sirozlu hastalarda hyaluroanını yüksek bulmuş. Hyaluroanın yaşayan ve ölen hastalar arasında fark olmadığı ve mortalite tahmininde önemli olmadığını bulmuştur [14]. Gudowska M. Ve ark.larının yaptığı çalışmada hyaluronan ile karaciğer yetmezliği arasında yakın ilişki bulmuştur [21]. Yağmur ve ark.larının yaptığı çalışmada hyaluronan yükselmesinin asıl sebebi karaciğer yetmezliği de olabilir.

Bizde çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu dışladık ve hyaluronan kontrol gruplarına göre yükseldi. Ancak sepsisi hastalarında sofa ile korelasyonunu bulamadık. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak berg ve ark.ları karaciğer yetmezliğinin hyaluronan ı etkilediğini ve sepsis de daha çok karaciğer hasarını gösterebileceğini iddia etmişti [16]. Daha önce yapılan çalışmalarda hyaluronan ile proinflatuar markerler ile IL-6 VE IL-10 hastalık şiddeti arasında korelasyon bulmuş[22]. Yagmur ve ark.larının yaptığı çalışmada ise procalsitonin ve crp ile korelasyon bulunmuştur [14]. Köhler ark.larının yaptığı çalışmada ise Apacheıı, sofa, crp arasında korelasyon varmış[20]. Ancak biz çalışmamız da crp,pct,sofa arsında korelasyon bulamadık. Hyaluronan mın mortalite ile ilişkisini de bulamadık. Jensen ve ark.ları hyaluroanın sepsise bağlı karaciğer yetmezliğinin bir markeri olabilir diye iddia etmişti [22].Bizim çalışmamızda karaciğer yetmezliği olan hastaları almadık ve sepsis hastalarında hyaluronanın bir marker olmadığını bulduk. Çalışmamızın sınırlılıkları hyaluronan ı hasta gruplarında daha uzun süreli çalışmalıydık. Hastalar iyileşirken de hyaluronan da ne gibi değişiklikler oluyor görmeliydik. Daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapmak gerekebilirdi.

Sonuç:

Hyaluronan sepsis hastalarında yükselmektedir. Ancak daha çok sepsise bağlı karaciğer hasarında artmaktadır. Sepsisin genel inflamatuvar markeri olarak biz sonuca ulaşamadık. Daha geniş çalışmalarla bu durum desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Parker MM, Fink MP. Septic Shock. J. Intensive Care Med. [Internet]. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 1992 [cited 2017 Mar 7];7:90–100. Available from: <http://jic.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/088506669200700206>
2. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. Taylor & Francis; 2012;10:701–6.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. Springer; 2017;43:304–77.

4. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br. J. Anaesth. British Jnl Anaesthesia*; 2012;aer515.
5. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br. J. Anaesth. British Jnl Anaesthesia*; 2015;aev349.
6. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* [Internet]. Nature Research; 2013 [cited 2017 Mar 8];10:37–47. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrneph.2013.232>
7. KOLSEN-PETERSEN JA. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier. *Acta Anaesthesiol. Scand. Wiley Online Library*; 2015;59:137–9.
8. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* [Internet]. BioMed Central; 2016 [cited 2017 Mar 7];24:48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27068016>
9. Zeng Y, Tarbell JM. The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. *PLoS One. Public Library of Science*; 2014;9:e86249.
10. Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1:200–13.
11. Henry CBS, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol. Am Physiological Soc*; 1999;277:H508–14.
12. Fraser JRE, Engström-Laurent A, Nyberg A, Laurent TC. Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med.* 1986;107:79–85.
13. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol. Wiley Online Library*; 2011;26:802–9.
14. Yagmur E, Koch A, Haumann M, Kramann R, Trautwein C, Tacke F. Hyaluronan serum concentrations are elevated in critically ill patients and associated with disease severity. *Clin. Biochem.* [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 6];45:82–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912011027020>
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med. Springer*; 2013;39:165–228.

16. Berg S. Hyaluronan turnover in relation to infection and sepsis. *J. Intern. Med.* [Internet]. 1997 [cited 2017 Mar 3];242:73–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260570>
17. Berg S, Jansson I, Hesselvik F, Laurent T. Hyaluronan: relationship to hemodynamics and survival in porcine injury and sepsis. *Crit. care* [Internet]. 1992 [cited 2017 Mar 3]; Available from: http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1992/09000/Hyaluronan__Relationship_to_hemodynamics_and.20.aspx
18. Berg S. Hyaluronan in sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 1995 [cited 2017 Mar 3];39:277–277. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04060.x>
19. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock. LWW*; 2008;30:623–7.
20. Köhler M, Kaufmann I, Briegel J, Jacob M, Goeschl J, Rachinger W, et al. The endothelial glycocalyx degenerates with increasing sepsis severity. *Crit. Care* [Internet]. BioMed Central; 2011;15:P22–P22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239265/>
21. Gudowska M, Gruszevska E, Panasiuk A, Cylwik B, Flisiak R, Świdarska M, et al. Hyaluronic acid concentration in liver diseases. *Clin. Exp. Med.* [Internet]. 2016;16:523–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-015-0388-8>
22. Jensen J-U, Bouadma L. Why biomarkers failed in sepsis. *Intensive Care Med.* [Internet]. 2016;42:2049–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4531-0>

Ekler:

Tablo 1: hastaların laboratuvar sonuçları ve mortalite değerleri

	Sepsis <i>n</i> = 8	Ağır sepsis <i>n</i> = 12	Septik şok <i>n</i> =26	<i>p</i>
Yaş, Years, (<i>mean</i> $\pm$ <i>sd</i>)	74.6 $\pm$ 4.9	69.9 $\pm$ 4.0	63.5 $\pm$ 2.7	0.125
Kilo, Kg, , (<i>mean</i> $\pm$ <i>sd</i>)	81.2 $\pm$ 6.7	86.6 $\pm$ 5.5	71.3 $\pm$ 3.7	0.067
Boy, (<i>mean</i> $\pm$ <i>sd</i>)	160.0 $\pm$ 5.9	154.1 $\pm$ 4.8	166.3 $\pm$ 3.3	0.121
Hyaluronan, median (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	141.6 (67.1- 150.1)	50.5 (24.6- 117.0)	70.4(24.1- 183.0)	<.0001
Kabülde SOFA skoru, <i>Median</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	3(1.2- 6)	8(4.2- 9.75)	8.5(6-11)	0.002
Apache II, <i>Median</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	15(11.5- 18.5)	24(15- 28)	24.5(20- 28)	0.003
Yoğunbakım yatış süresi, Days <i>Median</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	6.5(3- 20.5)	12(7- 31)	13.5(8- 22.5)	0.530
Yoğunbakım	50.0%	75%	92.3%	0.023

mortalitesi, %, <i>Median (Q₁-Q₃)</i>				
30 gün mortalite, %, <i>Median (Q₁-Q₃)</i>	50.0%	66.7%	92.3%	0.019
90 gün mortalite, %, <i>Median (Q₁-Q₃)</i>	62.5%	83.3%	96.2: %	0.033

Hasta ve kontrol grubu arasında demografik veriler ile ilgili kontrol grubunda hasta kilogramları daha düşük idi (p=0.001) Tablo 2 de gösterildiği gibi

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta Grubu N:46	Kontrol grubu N:30	P
Yaş, Years, mean ± SE	68.0(60.0- 71.0)	59.0(54.7- 62.0)	0.067
Kilo, Kg, (Mean ± SE)	70.0(70.0- 80.0)	63.0(56.0- 71.2)	0.001
Boy, m±SE	160.0(155.0- 170.0)	168.0(163.7- 173.2)	0.068
Cinsiyet, M, %	25(%54,3)	10(%34,4)	0.10

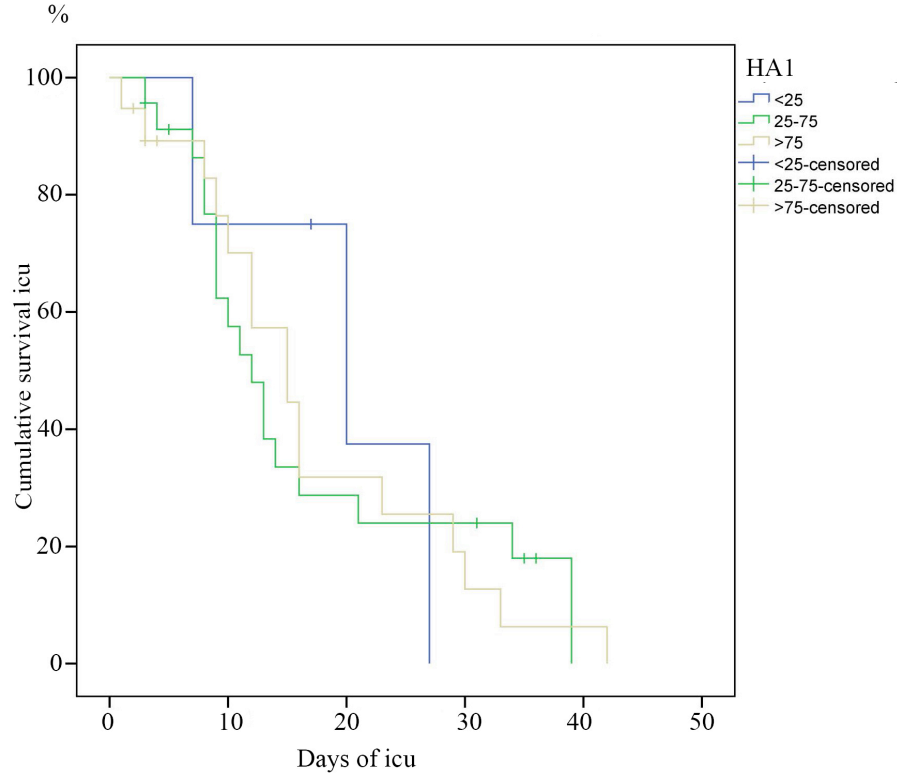
Hasta grubunda hyaluronanın seviyesini etkileyebilecek nedenlere göre korelasyon yapıldığı zaman sepsis hastalarında clor ile negatif kolerasyonda anlamlılık vardı($p=0.04$). Tablo 3 de gösterildiği gibi Hastaların yoğun bakım ve 30 günlük mortalitesine hayluronan1 ve 2 değerlerinin 25-75 % ve median değerlerine baktığımızda ise üç grup arasında fark çıkmamıştır (Figure 1-2-3-4).

Tablo 3: hastalık grubunda korelasyon analizi

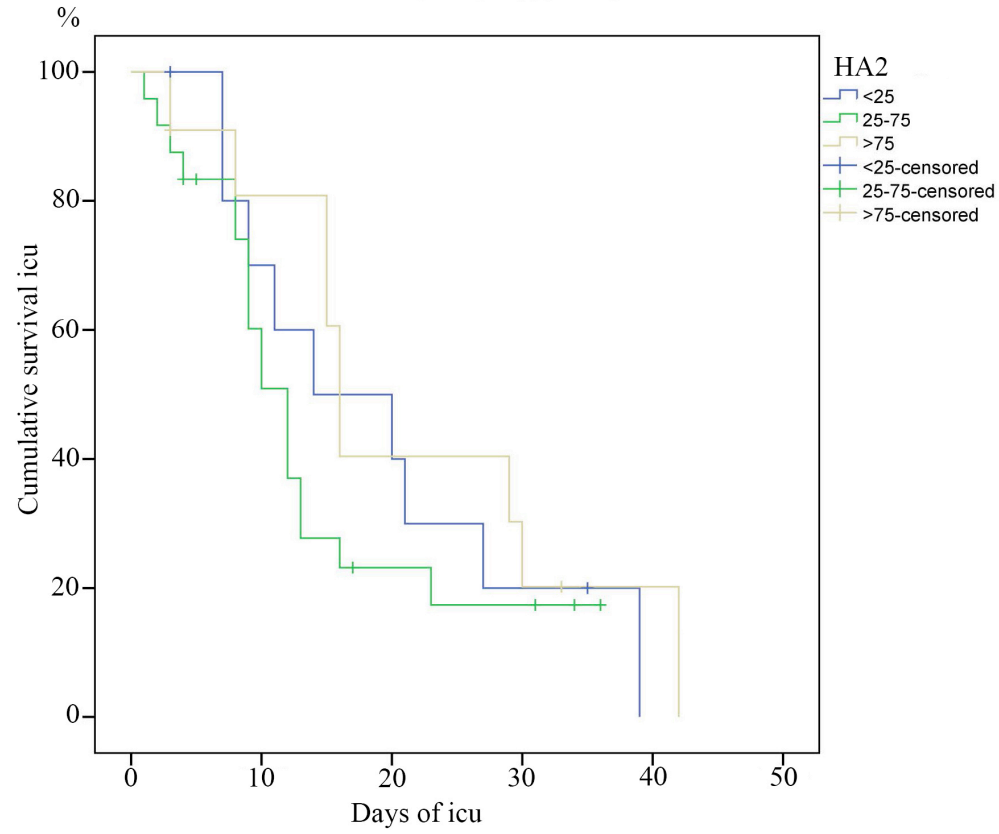
	Sepsis rho(p)	Severe sepsis rho(p)	Septic shock rho(p)
Yaş,	0.48(0.91)	0.77(0.03)	- 0.22(0.91)
Kilo	0.70(0.05)	0.16(0.60)	- 0.02(0.91)
Boy	- 0.61(0.10)	0.18(0.56)	0.85(0.68)
Apachee ıı	0.40(0.32)	- 0.18(0.55)	- 0.10(0.60)

Sofa	- 0.64(0.88)	0.33(0.28)	- 0.13(0.95)
Kümülativ siv1	0.86(0.84)	- 0.21(0.50)	- 0.18(0.37)
CRP	- 0.17(0.68)	0.33(0.28)	0.11(0.58)
PCT	0.14(0.72)	0.55(0.60)	- 0.26(0.19)
Lactat	- 0.45(0.26)	0.18(0.57)	0.23(0.91)
Clor	- 0.27(0.04)	0.16(0.60)	0.16(0.60)
Osmolalite	0.96(0.82)	- 0.34(0.26)	- 0.34(0.26)
Albümin	0.27(0.50)	0.50(0.87)	0.50(0.87)
AST	- 0.31(0.45)	0.02(0.93)	0.25(0.93)
ALT	- 0.56(0.14)	0.14(0.64)	0.14(0.64)
Bilirubin	- 0.62(0.96)	- 0.91(0.77)	- 0.91(0.77)
Creatinin	0.20(0.62)	0.17(0.58)	0.17(0.58)
Na	-	0.40(0.19)	0.40(0.19)

	0.45(0.25)		
Glukoz	0.18(0.67)	- 0.22(0.49)	- 0.22(0.49)
pH	0.27(0.50)	0.95(0.77)	- 0.37(0.12)

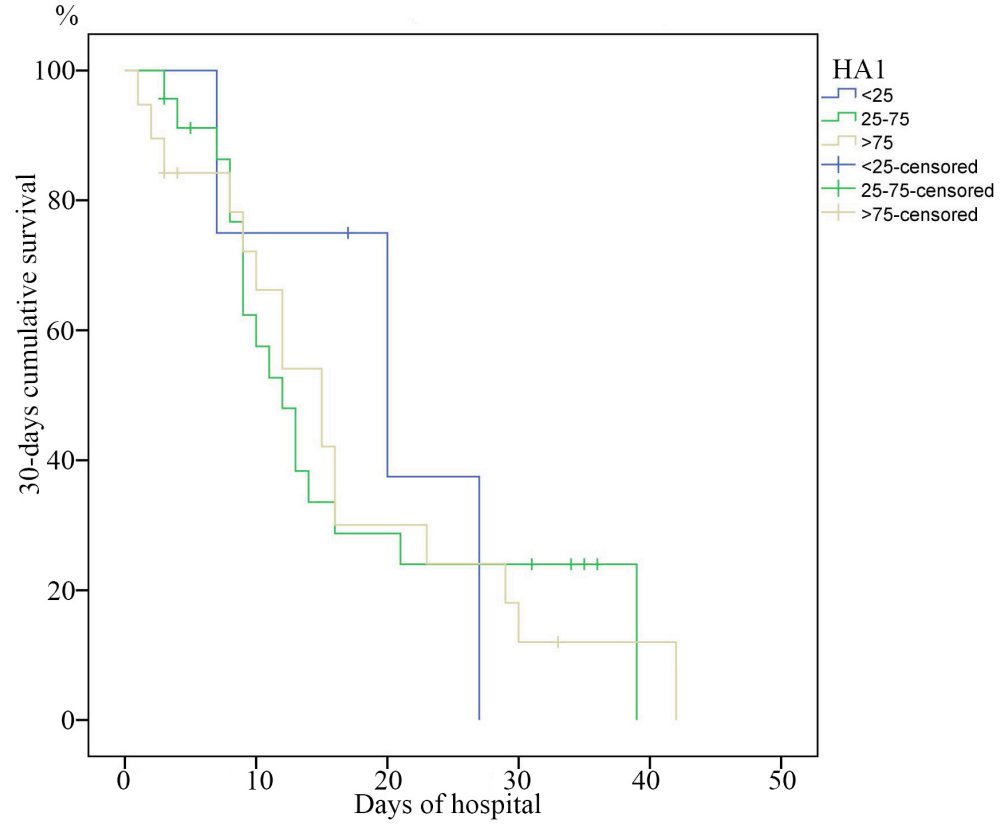


Şekil 1 Kaplan meier eğrisinde hyaluronan 1 de hasta grubu kendi arasında hyaluronan konsanrasyonu açısından farkı yok. Hyaluronan %25-75 median(%95 Confidence interval(CI)), 12.0(8.6-15.3), p=0.941).



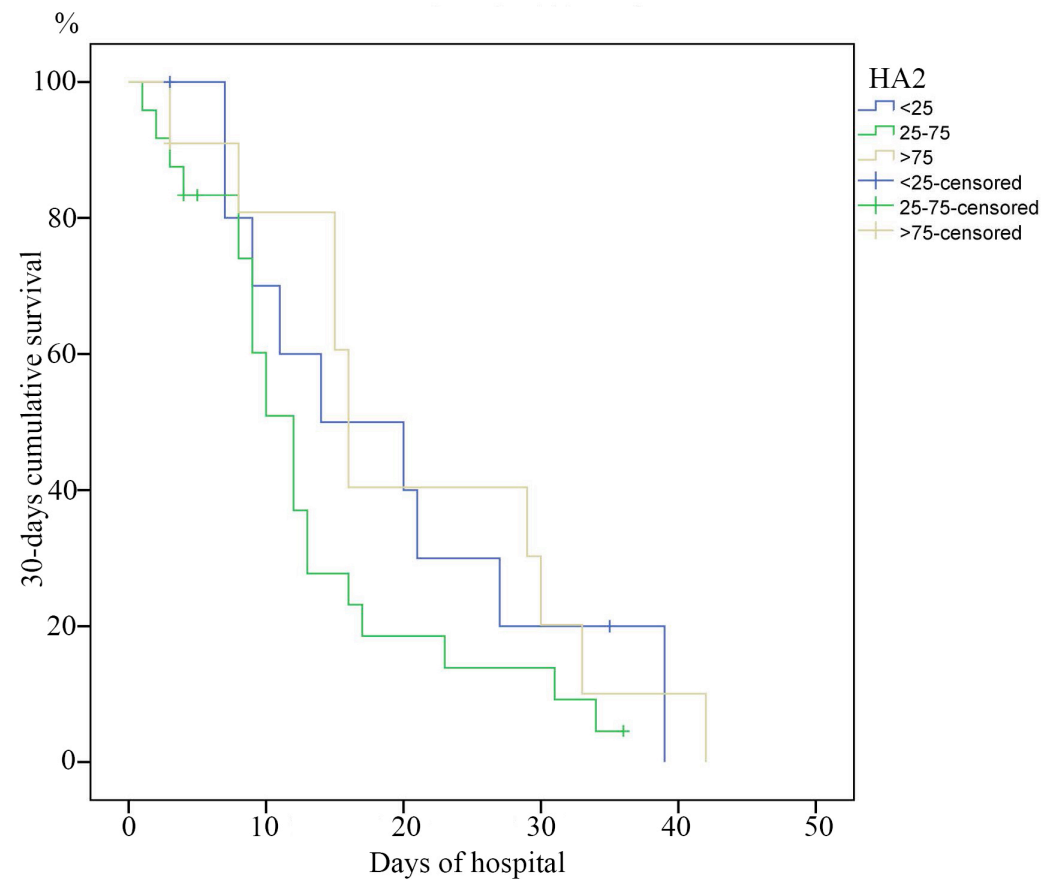
Şekil 2: Kaplan meier eğrisinde hyaluronan 2 de hasta grubu kendi arasında hyaluronan konsanrasyonu

açısından farkı yok. Hyaluronan %25-75 median(%95CI), 12.0(9.4-14.5), (p=0.486)



Şekil 3: Kaplan meier eğrisinde hyaluronan 1 de hasta grubu kendi arasında hyaluronan konsanrasyonu açısından farkı yok.

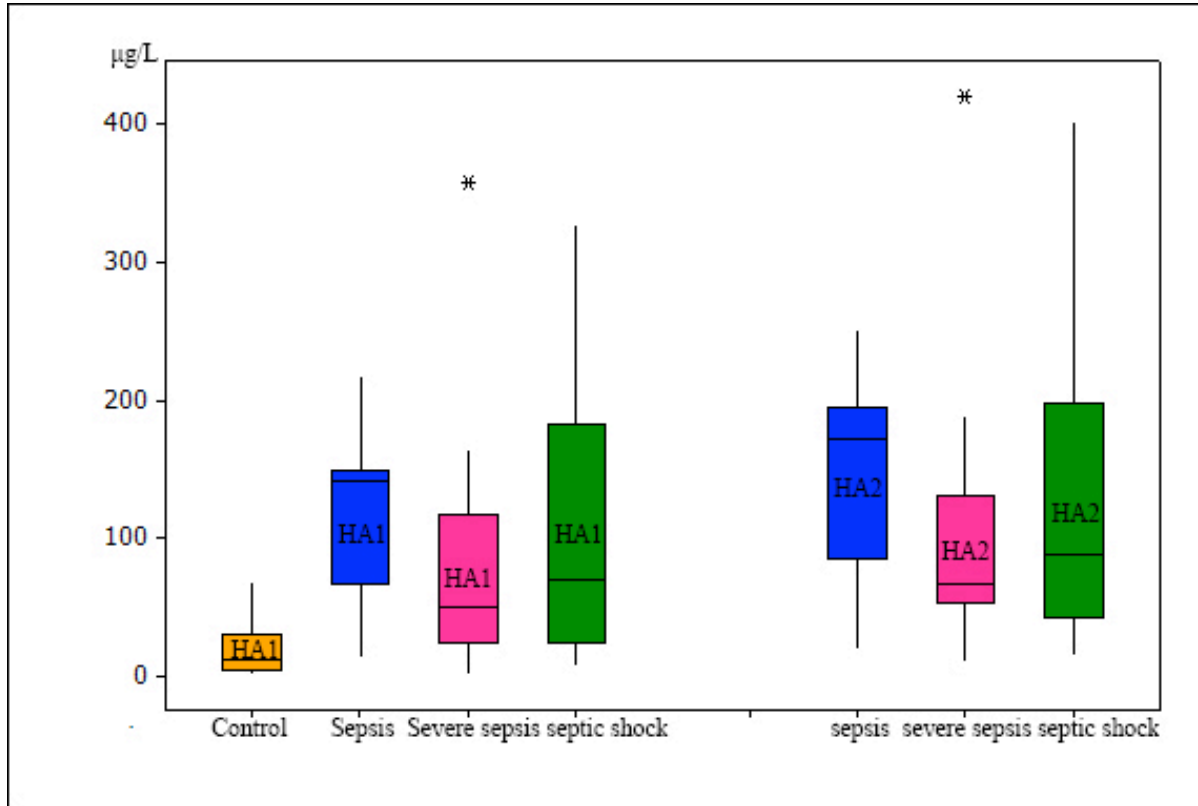
Hyaluronan %25-75 median(%95CI), 12.0(9.3-14.6), (p=0.389).



Şekil 4: Kaplan meier eğrisinde hyaluronan 2 de hasta grubu kendi arasında hyaluronan konsantrasyonu açısından farkı yok.

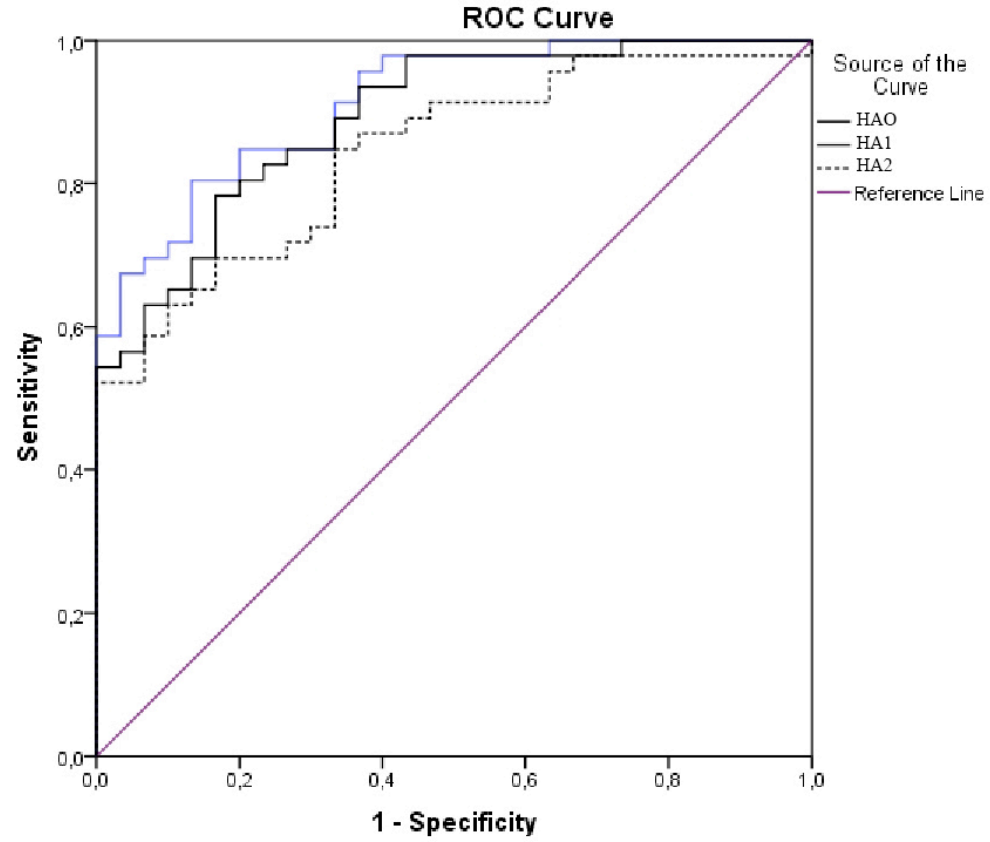
Hyaluronan %25-75 median(%95CI), 12.0(8.6-15.3), (p=0.924)

Hasta ve kontrol gruplarının HYA1 VE HYA2 değerlerine baktığımızda hasta gruplarının HYA1 ve HYA 2 değerleri kontrol grubundan fazla çıkmıştır. Sepsis grubunda HYA1 değeri ağır sepsis ve septik şoka göre yüksek çıkmıştır (p=0.01). HYA 2 grubu içinde fark çıkmamıştır.



Grafik 5: HA1 açısından kontrol grubuna göre Hyaluroanan anlamlı olarak yüksektir(p=0.01). HA2 açısından yine hasta grubu kontrol grubuna göre yüksektir(p=0.01). Hasta grupları arasında ise anlamlılık yoktur.

ROC eğrisinde spesivite ve sensitivite baktığımızda ortalama hyaluronan değeri ile ilgili (HAO):33.72 ng/dl de spesifite ve sensitivitesi %80 olarak bulunmuştur.



Grafik 6: ROC eğrisinde ortalama hyaluronan (HAO):33.72 ng/dl de spesifite ve sensitivitesi %80 olarak bulunmuştur.

