

## Sepsisin Farklı Evrelerinde Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunun Değerlendirilmesi

### Evaluation of Liver Dysfunction in Different Stages of Sepsis

Celali Kurt<sup>1</sup>, Fehmi Tabak<sup>2</sup>, Reşat Özaras<sup>3</sup>, Ali Mert<sup>4</sup>, Recep Öztürk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Medilife Sağlık Grubu, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul

<sup>4</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Sepsiste bir çok değişik organ ve sistem gelişen sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle etkilenebilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun sepsisin evreleri ile ilişkisi ise bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmada sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS), sepsis, ciddi sepsis ve çoklu organ yetersizliği sendromu (ÇOYS) gibi sepsisin değişik evrelerinde karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişme sıklığı, etkenlerle ilişkisi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 65 hastaya ait 77 atak, ileriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** Dokuz atak SİYS, 30 atak sepsis, 30 atak ciddi sepsis ve 8 atak da ÇOYS olarak tanımlandı. Yetmişyedi atağın (9'u enfeksiyon dışı SİYS, 68'i enfeksiyon nedeni) 50'sinde mikrobiyolojik etken saptandı, 37'sinde bakteremi gelişti. Mental fonksiyon bozukluğu %24,6, böbrek yetersizliği %14,2, septik şok %36,3, refrakter şok %20,8, dissemine intravasküler koagülasyon %33,8 ve akut sıkıntılı solunum sendromu ise %11,7 oranında saptandı. Otuzaltı atakta (%46,7) karaciğer fonksiyon bozukluğu saptandı. Karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında yaş, cinsiyet, enfeksiyonun kökeni, lökosit ve trombosit sayıları, C reaktif protein değerleri, APACHE II skoru, bakteremi sayısı, septik şok, ARDS ve hipotermi gelişimi bakımından anlamlı fark saptanmadı. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total ve direkt bilirubin, alkali fosfataz, albumin, kreatinin, protrombin zamanı değerleri, böbrek tutulumu, refrakter şok, mental durum değişikliği, DİK gelişimi, ve sonuç (ölüm/iyileşme) arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Karaciğer tutulumu olmayan grupta sadece 5 hasta ölürlen (%12,2), karaciğer tutulumu olan grupta ise 16 hasta (%53,3) öldü (p:0.001). Evreler arasında karaciğer tutulumunun gelişim sıklığı açısından anlamlı fark bulundu (p:0.003). Karaciğer tutulumu SİYS'de %22,2, sepsiste %33,3, ciddi sepsiste %53,3 ve ÇOYS'da %100 oranında saptandı. Bakteremik ve bakteremik olmayan iki grupta karaciğer tutulumu benzer oranda (sırasıyla %48,6, %43,9) bulunurken bakteremi etkenleri ile karaciğer tutulumu arasında ilişki saptanmadı. Otuzaltı karaciğer tutulumunun 25'inde (%69,5) bilirubin yüksekliği saptandı. Sadece bilirubinin yüksekliği ise 19 hastada (%52,7) görüldü. Yedi hastada (%19,4) ALT ve AST'nin birlikte yüksekliği, 4 hastada da (%11,1) sadece ALT yüksekliği saptandı. Bilirubin yüksek olan ve olmayan iki grup arasında mortalite açısından fark saptanmadı (p:0,6).

**Sonuç:** Karaciğer fonksiyon bozukluğunun enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtta gelişebileceği ve bu fonksiyon bozukluğunun evre ilerledikçe arttığı, bu tutulumunun mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Bakteremi, karaciğer, sepsis

#### Summary

**Objective:** Many different organs and systems may be affected in sepsis due to systemic inflammatory response syndrome. The relation between liver dysfunction and stages of sepsis is unknown. Therefore it was aimed to study the rate of elevated liver enzymes in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis and multipl organ failure (MOF), its relation to the cause of sepsis and impact on mortality.

**Material and Methods:** 77 episodes of 65 patients were followed prospectively in the study.

**Results:** Of the 77 episodes, 9 were SIRS, 30 were sepsis, 30 were severe sepsis and 8 were MOF. A relevant organism was identified in 50 of 77 episodes; bacteremia was detected in 37 episodes. The rates of mental

dysfunction, renal failure, septic shock, refractory shock, disseminated intravascular coagulation and acute respiratory distress syndrome were 24.6%, 14.2%, 36.3%, 20.8%, 33.8% and 11.7% respectively. Liver dysfunction was detected in 36 episodes (46.8%). No significant difference has been detected between the two patient groups with and without liver dysfunction concerning age, sex, source of infection (community vs hospital acquired), WBC and thrombocyte counts, CRP values, APACHE II scores, number of bacteremias, septic shock, ARDS and hypothermia. There were significant differences between groups regarding ALT, AST, total and direct bilirubin, alkaline phosphatase, albumin, creatinine, prothrombin time, renal involvement, refractory shock, mental dysfunction, DIC, and outcome. While 5 patients (12.2%) died in the group with no liver involvement, 16 patients (%53.3) died in the group with liver involvement. Significant difference was observed for the rate of liver involvement between stages of sepsis (p:0.003). The rates of liver involvement in SIRS, sepsis, severe sepsis, and MOF were 22.2%, 33.3%, 53.3%, and 100% respectively. The rates of liver involvement between bacteremic and nonbacteremic group were similar (48.6% and 43.9% respectively) and there is no relation between causes of bacteremia and liver involvement. Bilirubin levels were high in 25 of 36 (69.5%) patients with liver involvement. Isolated elevated bilirubin levels were found in 19 patients (52.7%). Both ALT and AST levels were elevated in 7 patients (19.4%), isolated elevated ALT levels were detected in 4 patients (11.1%). There was no significant difference regarding mortality between groups of patients with and without elevated liver enzymes.

**Conclusion:** Liver involvement was observed in systemic inflammatory response due to either infectious or noninfectious in origin. This involvement was noted to be severe as the stage of the response increases and to affect the mortality inversely.

**Key Words:** Bacteremia, liver, sepsis

Kabul Tarihi: 06.Ekim.2022

## Giriş

Sepsis, giderek artan insidansı ve bildirilen yüksek mortalite oranları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1). Sepsiste bir çok değişik organ ve sistem, gelişen sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle etkilenebilmektedir. Sepsiste karaciğer disfonksiyonunun ana tablosu kolestazdır. İntrahepatik kolestaz, sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SİYS) iyi bilinen bir komplikasyonudur (2). Bu tablo, intrahepatik metabolik anormalliklerden kaynaklanır (3). Temel bozukluk bilirubinin intrahepatik taşıma sistemlerindedir ve hepatik parankimal ve sinüzoidal dōşeyici hücrelerin yanıtları da buna katkıda bulunur (4). Ayrıca, gram negatif hücre duvarının yapısında bulunan endotoksinler, TNF- $\alpha$ , interlökin1(IL-1), interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin Kupffer hücrelerinden salınımını arttırmırlar. Enfeksiyonlarda gelişen endotoksemi ve bunu izleyen sitokin salınımının, sepsis ilişkili kolestazda ana faktör olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca, sürekli veya ilerleyici hiperbilirubineminin süren aktif enfeksiyonun göstergesi olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (2).

Sepsiste gelişen karaciğer fonksiyon bozukluğunun sıklığı ve mortalite üzerine etkisi konusunda yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada sistemik

inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS), sepsis, ciddi sepsis ve çoklu organ yetersizliği sendromu (ÇOYS) gibi sepsisin değişik evrelerinde karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişme sıklığı, etkenlerle ilişkisi ve mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır..

## Materyal ve Metod

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2003-2004 yıllarında yatmakta olan, toplum kökenli veya nozokomiyal sepsis tanısı alan erişkin (16 yaş ve üstü) hastalar alındı. Hastaneye yatışta var olan veya ilk 48 saat içerisinde gelişen sepsis toplum kökenli, hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen sepsis ise nozokomiyal sepsis olarak kabul edildi. Hematolojik malignite veya kemoterapi sonrası gelişen febril nōtropenik sepsisli hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar prospektif olarak sepsisten çıkana kadar veya ölene kadar izlendi. SİYS, sepsis, ciddi sepsis, septik şok, ÇOYS tanı kriterleri olarak 1991 yılında ACCP/SCCM uzlaşa toplantısı ile belirlenen ve yukarıda tarif edilen ölçütler kullanıldı (4). MOFS tanısı için 3 organ veya sistemde tutulum şartı arandı.

Hastaların, hastaneye yatış ve çalışmaya alınış tarihleri, altta yatan kronik hastalıkları, sepsis geliştiği gün yapılan fizik muayene bulguları ve tespit edilen enfeksiyon odakları, hastanın içinde olduğu sepsis evresi, sepsisle ilişkili gelişen

komplikasyonlar (DİK, ARDS, hipotansiyon vb.) ve mental durumu belirlendi. Daha sonrasında hastalar günlük klinik vizitlerle ve hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, akut faz yanıtları, koagülasyon ve DİK parametreleri, elektrolit ve laktat seviyeleri izlendi.

Mental durum değerlendirilmesi için Glasgow koma skalası kullanıldı (6). Ayrıca yoğun bakım hastalarında hastalık ağırlık skoru olarak Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) değeri kaydedildi (7). En az iki kan kültür şişesinde üreme olması kesin bakteremi olarak değerlendirilirken, sadece bir kan kültür şişesinde üremesi olan hastalar ise klinik açıdan değerlendirilerek bakteremi olup olmadığına karar verildi.

Karaciğer transaminazlarında 1,5 kat üzerinde artış olması (ALT veya AST den herhangi birinin 60 U/L'nin üzerinde olması), total bilirubinin 1,5 mg/dL'nin üzerinde olması, alkali fosfatazin normalin 2 kat ve üzerinde olması ve bu bozuklukları açıklayacak başka bir patolojinin (miyokard infarktüsü, kas hasarı, iskemik veya toksik hepatit, kronik hepatit, iahçlar vb.) olmaması sepsis sendromuna bağlı karaciğer tutulumu olarak kabul edildi.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student T testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı,  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 65 hastaya ait 77 sepsis atağı alındı. Hastaların 46'sı erkek (%59,7) olup ortanca yaş 57 (min:23 , max:91) idi. Tüm atakların 36 (%46,8)'sı toplum kökenli, 41 (%53,2)'i hastane kökenli olarak saptandı. Tüm atakların 9'u SIYS, 30'u sepsis, 30'u ciddi sepsis ve 8'i de ÇOYS olarak tanımlandı. Hastaların enfeksiyon nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Atakların 50'sinde mikrobiyolojik etken saptanmıştır (Tablo 2). Ancak bu hastaların 9'u zaten enfeksiyon dışı SİYS olarak tanımlandığı için, 68 enfeksiyonun sadece 18'inde enfeksiyon etkeni saptanamamıştır (%26,5).

Etken olarak saptanan 18 E.coli'nin 4'ünde (%22,2), 7 Klebsiella sp.'nin 2'sinde (%28,5) genişlemiş spektumlu beta-laktamaz (ESBL) saptandı. Birer adet saptanan Enterobacter sp. ve Serratia sp. ise indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) yapıyorlardı. Beta-laktamaz yapan kökenlerin hepsi aynı zamanda bakteremi de yapmışlardı. Etken saptanan 50 atağın 37'sinde bakteremi saptanmıştır. Bakteremi etkenlerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

İzlenen 77 atağın 36'sında karaciğer tutulumu bulguları gelişti. Gelişen tüm organ/sistem tutulumlarının sayı ve dağılımları Tablo 4'te verilmiştir.

Karaciğer tutulumu olan ve olmayan olgular istatistiksel olarak karşılaştırdıklarında yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, APACHE II skoru, enfeksiyonun kökeni (toplum/hastane), bakteremi varlığı, hipotermi varlığı, ARDS gelişmesi açısından fark olmadığı; ALT, AST, total ve direkt bilirubin, alkali fosfataz, albumin, kreatinin, PT değerleri, böbrek tutulumu, refrakter şok, mental durum değişikliği ve DİK gelişimi açısından anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar sonuç bakımından (eksitus/iyileşme/yeni atak) çok gözlü ki-kare testi ile karşılaştırdıklarında yine anlamlı fark (eksitus/iyileşme açısından,  $p:0.001$ ) olduğu görüldü. Septik şok gelişimi açısından ise fark oldukça sınırdan anlamsız çıkmıştır ( $p:0.053$ ). Evreler arasında da karaciğer tutulumu açısından anlamlı fark olduğu saptandı ( $p:0.003$ ). Karaciğer tutulumu olan ve olmayan olguların karşılaştırılması Tablo 5'de verilmiştir.

Karaciğer tutulumu olan 36 atağın 25'inde bilirubin yüksekliği görülmüş olup bunların 19'unda izole bilirubin yüksekliği saptandı. Diğer 11 atakta bilirubin normal bulunurken ALT ve/veya AST yüksekliği saptandı. Bilirubin yüksekliği olan ve olmayan karaciğer tutulumları arasında mortalite farkı bulunmadı ( $p:0.6$ ). Karaciğer tutulum şekillerinin dağılımı Tablo 6'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Enfeksiyon odaklarının dağılımı

Toplum kökenliler	n	Hastane kökenliler	n
Piyelonefrit	12	Karın içi enfeksiyon ††	14
Pnömoni	7	Kateter enfeksiyonu	8
Karın içi enfeksiyon *	3	Pnömoni †	6
Yumuşak doku enfeksiyonu **	3	Piyelonefrit	4
Osteomyelit	2	Yumuşak doku enfeksiyonu ‡	2
Menenjit	2	V-P şant enfeksiyonu	1
Endokardit	1	Protez enfeksiyonu	1
Kolesistit	1		
Yapay damar grefti enfeksiyonu	1		
<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>Toplam</b>	<b>36</b>

\*: Penetran travma veya perforasyon sonrası, \*\*: 2'si sellülit, 1'i sakral abse, †: 5'i ventilatör ilişkili pnömoni, ††: 10'u abdominal cerrahi sonrası, 1'i pankreatit komplikasyonu, 1'i spontan perforasyon, 1'i enterokütan fistül, 1'i de periton diyalizi hastasında, ‡: 1'i yanık yarası enfeksiyonu, 1'i ampütasyonu güdüğünde enfeksiyon, V-P: Ventriküloperitoneal

**Tablo 2.** Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı

Etken	Sayı
<i>Escherichia coli</i>	11
<i>Staphylococcus aureus</i> †	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>Klebsiella</i> sp.	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>E.coli</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	2
<i>Acinetobacter</i> sp.+ MRKNS	2
<i>Candida</i> sp.	2
<i>A.baumannii</i> + <i>E.coli</i> sp.	1
<i>A.baumannii</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	1
<i>A.baumannii</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida</i> sp. + <i>Citrobacter</i> sp.	1
<i>E.coli</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>Candida</i> sp.	1
<i>E.coli</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	1
<i>E.coli</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1
<i>E.coli</i> + <i>P.aeruginosa</i> + MRSA	1
<i>Enterobacter</i> sp.	1
<i>Enterococcus</i> sp.	1
<i>Klebsiella</i> sp.+ <i>A.baumannii</i>	1
MRKNS	1
<i>Proteus mirabilis</i> + MRKNS	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Salmonella</i> sp.	1
<i>Serratia</i> sp.	1
<b>Toplam</b>	<b>50</b>

†: 3'ü metisiline duyarlı, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

Bakteremi saptanan 37 atağın 18'inde (%48,6) karaciğer tutulumu görüldü. En çok saptanan bakteremi tipi tek gram (-) bakteriyle olup (17 atakta), bunların 11'inde karaciğer tutulumu gelişti. Tek gram (+) ajanla bakteremi saptanan 9 olgunun 2'sinde, karışık bakteremi [gram (+) + gram(-)] saptanan 3 olgunun 2'sinde, fungemi saptanan 4 olgunun 3'ünde karaciğer tutulumu gelişirken, 2 gram (-) ajanla birden bakteremi gelişen 4 olgunun hiçbirinde karaciğer tutulumu saptanmadı. Bakteremik hastaların ALT, AST ve bilirubin düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

Laboratuvar parametrelerinin evrelere göre değişimi incelenmiştir. Bu verilerin ANOVA testi ile analizinde ALT, AST ve CRP'nin hiçbir evre arasında istatistiksel anlamlı farkı bulunamadı. Total bilirubin açısından ÇOYS ile diğer bütün evreler arasında anlamlı farkı saptandı. Bu fark direkt bilirubin içinde aynı şekilde bulundu. Sadece bir hastada normalin 2 kat üzerinde alkali fosfataz yüksekliği saptanmasına rağmen, bazı evreler arasında (SİYS/ciddi sepsis, sepsis/ciddi sepsis, sepsis/ÇOYS) alkali fosfataz ortalamalarında anlamlı fark saptandı. Albumin değerleri açısından sepsis/ciddi sepsis ve sepsis/ÇOYS arasında fark vardı. Kreatinin değerleri bakımından sadece ÇOYS'nun diğer bütün evrelerle anlamlı farkı saptandı. Evrelere göre parametrelerin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Bakteremi etkenlerinin dağılımı

Etken	Sayı
<i>E.coli</i> *	9
<i>S aureus</i> †	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Candida</i> sp.	2
<i>E.coli</i> * + <i>P.aeruginosa</i>	2
<i>Acinetobacter</i> sp + MRKNS	2
<i>Klebsiella</i> sp.‡	1
<i>P.aeruginosa</i>	1
<i>Serratia</i> sp.**	1
<i>Enterobacter</i> sp.**	1
<i>Salmonella</i> sp.	1
MRKNS	1
<i>S.pneumoniae</i>	1
<i>Enterococcus</i> sp.	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
<i>A.baumannii</i> + <i>E.coli</i> *	1
<i>Klebsiella</i> sp ‡. + <i>A.baumannii</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i> + MRKNS	1
<b>Toplam</b>	<b>37</b>

\*: 4'ü ESBL (+), \*\*: indüklenebilir beta-laktamaz yapan köken, † : 3'ü metisiline duyarlı, ‡: ESBL (+), MRSA: metisiline dirençli *S.aureus*, MSSA: metisiline duyarlı *S.aureus*, MRKNS: metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok.

**Tablo 4.** Organ/sistem tutulumları

Sistem Tutulumları	n	%
Karaciğer Tutulumu*	36	46.75
Mental Bozukluk	19	24.6
Böbrek Yetersizliği**	11	14.2
DİK	26	33.76
ARDS	9	11.68

\*Başka nedenlerle (miyokard enfarktüsü ve miyonekroz) karaciğer enzim yüksekliği olan 4 olgu dahil edilmemiştir, \*\*Kronik renal yetersizliği olan 7 olgu dahil edilmemiştir, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, ARDS: akut sıkıntılı solunum sendromu.

**Tablo 5.** Karaciğer tutulumu olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	Kc. tutulumu var (n:36)	Kc. tutulumu yok (n:41)	P
Yaş	57.9 ± 16	54.8 ± 18	0.4
Cinsiyet (K/E)	13/23	18/23	0.4
ALT (U/L)	66 ± 64	28 ± 14	<b>0.01</b>
AST (U/L)	74 ± 62	31 ± 11	<b>0.000</b>
Total Bilirubin (mg/dL)	2.99 ± 2.97	0.82 ± 0.26	<b>0.000</b>
Direk Bilirubin (mg/dL)	1.52 ± 1.87	0.17 ± 0.12	<b>0.000</b>
Albumin (g/dL)	2.07 ± 0.51	2.43 ± 0.71	<b>0.023</b>
Alkali fosfataz (U/L)	164 ± 72	84 ± 66	<b>0.000</b>
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	17 500 ± 6960	14 950 ± 5720	0.08
Kreatinin (mg/dL)	2.02 ± 1.73	1.20 ± 0.93	<b>0.02</b>
CRP (mg/L)	217 ± 85	200 ± 19.4	0.086
APACHE II skoru	25 ± 8	20 ± 5	0.2
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	154 291 ± 105 425	198 870 ± 109 270	0.79
Protrombin zamanı (sn)	20.1 ± 7.2	14.7 ± 2.8	<b>0.000</b>
SİYS/S/CS/ÇOYS	2/10/16/8	7/20/14/0	<b>0.003</b>
Köken (Toplum/hastane)	13/23	23/18	0.06
Bakteremi pozitifliği	18/36	19/41	0.5
Böbrek tutulumu	11/36	0/41	<b>0.000</b>
Septik Şok	17/36	11/41	0.053
Refrakter Şok	13/36	3/41	<b>0.002</b>
DİK	17/36	9/41	<b>0.018</b>
ARDS	6/36	3/41	0.18
Sonuç (Eksitus/iyileşme/yeni atak)	16/14/6	5/33/3	<b>0.001</b>
Hipotermi	6/36	4/41	0.29
Mental Bozukluk	24/36	10/41	<b>0.01</b>

K: Kadın. E: Erkek. SİYS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu. S: Sepsis. CS: Ciddi sepsis. ÇOYS: Çoklu organ yetersizliği sendromu. DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon. E: eksitus. İ: İyileşme. YA: Yeni atak

**Tablo 6.** Karaciğer tutulum şekilleri ve özellikleri

Tutulum şekli	n	(%)	Ölüm	İyileşme	Yeni atak
İzole Bilirubin	19	(52.5)	9	9	1
ALT + Bilirubin	6	(17.1)	2	1	2
ALT	4	(11)	2	2	
ALT + AST	7	(19.4)	3	2	2
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>(100)</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>6</b>

**Tablo 7.** Bakteremi şekilleri ve ALT, AST, bilirubin düzeyleri

Bakteremi şekli	n	Karaciğer tutulumu	ALT ortanca (sınırlar)	AST ortanca (sınırlar)	T.Bilirubin ortanca (sınırlar)
Tek Gram (+)	9	2	32.3(9-80)	41.4(12-125)	1,01(0.42-1.91)
Tek Gram (-)	17	11	67.3(14-209)	71.8(18-262)	1.4(0.57-2.86)
İki Gr (-)	4	0	38.2(27-56)	33.7(30-43)	0.8(0.56-1.1)
Gram (+) ve Gram (-)	3	2	40.6(17-80)	52.6(19-103)	3.7(0.1-7.4)
Mantar	4	3	83.7(21-240)	74.7(25-186)	3.4(0.7-7.8)

**Tablo 8.** Laboratuvar değerlerinin evreler arası karşılaştırılması

Karşılaştırılan evreler	p değeri							
	ALT	AST	T.Bill	D.Bill	ALP	Albumin	Kreatinin	CRP
SIYS / Sepsis	0.547	0.859	1.000	1.000	0.717	0.599	0.873	1.000
SIYS / Ciddi sepsis	0.281	0.332	0.774	0.643	<b>0.014</b>	0.875	0.615	0.812
SIYS / ÇOYS	0.765	0.186	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>0.027</b>	0.431	<b>0.000</b>	1.000
Sepsis / Ciddi sepsis	0.907	0.570	0.445	0.363	<b>0.026</b>	<b>0.031</b>	0.909	0.128
Sepsis / ÇOYS	1.000	0.332	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.081	<b>0.017</b>	0.000	0.997
Ciddi sepsis / ÇOYS	0.953	0.840	<b>0.002</b>	<b>0.004</b>	0.950	0.679	0.000	0.564

## Tartışma

Çalışmaya alınan 77 atağın 36'sında karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmiştir. Karaciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, enfeksiyonun kökeni (toplum/hastane), lökosit sayıları, trombosit sayıları, CRP değerleri, bakteremi sayısı, APACHE II skoru, ARDS gelişimi ve hipotermi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Septik şok gelişimi açısından ise sınırda bir anlamsızlık (p:0.0053) bulundu. ALT, AST, total ve direkt bilirubin, ALP, kreatinin, albümin, PT değerleri ile refrakter şok, DİK, böbrek yetersizliği, mental fonksiyon bozukluğu gelişmesi açısından ise anlamlı farklar bulundu. Ayrıca bu iki grup arasında evrelere dağılımda (p:0.003) ve mortalitede (p:0.001) de anlamlı fark saptandı. SIYS'da 7 hastadan 2'sinde (%28,5) karaciğer tutulumu görülürken, bu oran

sepsiste %33,3'e, ciddi sepsiste %53,3'e ve ÇOYS'unda ise %100'e çıkmaktaydı.

Demir ve ark.'nın yaptığı 55 bakteremik hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada %69 oranında karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır (8). Bunların hepsinde transaminaz yüksekliği görülürken, %24'üne bilirubin yüksekliği eşlik ettiği görülmüştür. Hiçbir hastada izole bilirubin yüksekliği görülmemiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmesi açısından bakteremi etkenleri arasında fark saptanmamıştır. Transaminazlar ve ALP yükselmesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmazken, bilirubin yükselmesi ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sunulan çalışmada ise karaciğer tutulumu olmayan grupta sadece 5 hasta ölürken (%12,2), karaciğer tutulumu olan grupta 16 hasta (%53,3) ölmüştür. Bu veriler karaciğer fonksiyon bozukluğunun görülme oranının evre ilerledikçe anlamlı şekilde

arttığını ve prognozu da kötü yönde etkilediğini açıkça göstermektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişen 36 hastanın 18'inde bakteremi saptanırken, diğer 18 hastada bakteremi olmadan karaciğer tutulumu gerçekleşmiştir. Bu da ekstrahepatik enfeksiyonlarda bakteremi olmadan da karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişebileceğini göstermektedir (9). Ayrıca çalışmaya alınan 9 SİYS'lu hastanın 2'sinde (%22,2) karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmesi, enfeksiyon dışı sistemik inflamasyonlarda da karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebileceğini desteklemektedir (10).

Karaciğer tutulumu görülen 36 hastanın 25'inde (%69,5) bilirubin yüksekliği ve bunların da 19'unda (%52,7) izole bilirubin yüksekliği saptanmıştır. ALT ve AST'nin birlikte yükseldiği, bilirubinin normal olduğu tutulum formu 7 hasta da görüldü (%19,4). Sadece ALT yüksekliği 4 hastada (%11,1) ve ALT, AST ve bilirubinin yükselmesinin birlikte görüldüğü tutulum ise 3 hastada görüldü (%8,8). Bilirubinin yüksek olduğu ve olmadığı iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmedi (p: 0.6).

Bazı laboratuvar parametrelerinin evrelere göre değişimi incelendiğinde ise ALT, AST ve CRP değerlerinde hiç bir evre arasında anlamlı fark saptanmadı. SİYS ve sepsis evrelerinin ALT, AST, ALP, total ve direkt bilirubin, albumin, kreatinin ve CRP değerleri açısından anlamlı farklar bulunmadı. Total ve direkt bilirubin seviyeleri bakımından sadece ÇOYS'un diğer evrelerden anlamlı farkı olduğu görüldü.

Sepsis ve karaciğer tutulumu en çok gram negatif enfeksiyonlarda görülse de, gram pozitif enfeksiyonlarda da karaciğer tutulumu gelişebileceği gösterilmiştir (11). Çalışmada saptanan 37 bakteremili olgudan 19'unda karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişti. Ancak bakteremi etkenleri incelendiğinde, karaciğer tutulumunun herhangi bir grup etkenle ilişkisi olmadığı görüldü; 17 hastada monomikrobiyal gram (-) bakteremi saptandı ve bunların 11'inde karaciğer tutulumu gelişti. Yine gram (+) bakteremilerde, gram (+) ve gram (-) karışık bakteremilerde ve fungemilerde de benzer oranda karaciğer tutulumu gelişti. Ancak 2 gram (-) bakteriyle birden bakteremi saptanan 4 olgunun hiçbirisinde karaciğer tutulumu gelişmedi.

Sepsiste değişik oranda organ tutulumu ve disfonksiyonu görülebilir. Angus ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ciddi sepsiste gelişen organ/sistem fonksiyon bozukluğunun sıklığı ve mortalite oranları sırasıyla şu şekilde verilmiştir (12); solunum sistemi %40-45,8, kardiyovasküler sistem %24,4-32,4, böbrek yetersizliği %22-38,2, hematolojik tutulum %20,6,-22,8, santral sinir sistemi %9,3-22,4, karaciğer %1,3-54,3. Yapılan çalışmada saptanan oranlar ise; şok %36,4, böbrek yetersizliği %14,2, DİK %33,8, mental fonksiyon bozukluğu %24,6 ve karaciğer tutulumu %46 şeklindeydi. Angus ve ark.'nın çalışmasında karaciğer fonksiyon bozukluğu akut ve subakut karaciğer nekrozu, karaciğerde infarkt gelişimi olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle %1,3 gibi düşük bir oranda bulunmuş fakat mortalitesi diğer sistem tutulumlarından daha yüksek olarak saptanmıştır. Franson ve ark.'nın çalışmasında ise bakteremik 82 hastadan 28'inde karaciğer tutulumu saptanmıştır (13). Çocuk ve yetişkin hastaların alındığı bu çalışmada total bilirubin seviyesi %54 oranında 1 mg/dL'nin üzerinde olup %34 oranında 2 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır. Ancak bu çalışmada sadece bilirubin yüksekliği karaciğer tutulumunun göstergesi olarak irdelenmiştir. Bilirubin yüksekliği saptanan 23 erişkin hastanın 13'ünde ise önceden var olan hepatobilyer sistem hastalığı saptanmıştır. Öncesinde hepatobilyer sistem hastalığı olmayan ve bilirubin yüksekliği saptanan 10 hastadan 7'sinde AST yüksekliği ve yine 7'sinde de ALP yüksekliği saptanmıştır. Bu 10 hastadan 6'sı ölürken, en yüksek ve ortalama total bilirubin seviyeleri 23,5 mg/dL ve 5,4 mg/dL olarak bulunmuştur. Sunulan çalışmada ise karaciğer tutulumu transaminazlarında 1,5 kat üzerinde artış olması (ALT veya AST den herhangi birinin 60 U/L'nin üzerinde olması), total bilirubinin 1,5 mg/dL'nin üzerinde olması, alkali fosfatazın normalin 2 kat ve üzerinde olması, bunu açıklayacak başka bir patolojinin (miyokard infarktüsü, kas hasarı, iskemik veya toksik hepatit, kronik hepatit vb.) olmaması sepsis sendromuna bağlı karaciğer tutulumu olarak kabul edildi. Çalışmada karaciğer tutulumu %46,75 oranında saptandı.

Sepsis, eşlik eden bir enfeksiyon varlığında vücudun ciddi abartılı antiinflamatuvar yanıtıdır (14). Günümüzde sepsis patofizyolojisi ve kaskadı hakkında ki bilgilerimiz artmış olsa da, halen ABD'de kritik hastalığı olanlarda birinci, koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakımlarda ikinci ve tüm ölümlerde ise en sık

onuncu ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (15,16). Antibiyotiklere dirençli etken sayısında ve yaşlı - immünsupresif hasta popülasyonundaki artış, gelecekte sepsis insidansının giderek artacağını düşündürmektedir (11).

Karaciğerin, sepsisteki rolü giderek daha da iyi anlaşılır hale gelmiştir. Sepsiste, bakteri ve bakteri ürünlerini inaktif hale getirmesinin yanında inflamatuvar madyatörlerin üretilmesi ve tekrar inaktif hale getirilmesinde de rol oynamaktadır (12). Vücuttaki tüm makrofajların yaklaşık %70'ini oluşturan karaciğerdeki Kupffer hücreleri portal ven yoluyla gelen bakteri ve endotoksinleri etkisiz hale getirirken, sistemik ve barsak kaynaklı mediatör ve sitokinleri de inaktive ederek antiinflamatuvar cevabı dengede tutmada yardımcı olur (17,18,19).

Sepsis esnasında karaciğerin etkilenmesi iki şekilde oluşmaktadır. Erken dönemde gelişen karaciğer disfonksiyonu, gelişmiş olan şok ve hipoperfüzyona bağlıdır ve asıl olarak ALT seviyelerinin aşırı şekilde yükselmesi ile karakterizedir.(20). Sepsiste daha geç ortaya çıkan, bakteri ve lipopolisakaritlerin indüklediği ve sepsis karaciğeri olarak da adlandırılan sepsis kolestazi ise inflamatuvar mediatör patlaması sonucu gelişir (20). Sepsis kolestazında rol oynayan mediatörler arasında IL-1B, TNF, IL-6 ve nitrik oksit sayılabilir. Bu mediatörlerin etkisi ile sepsis esnasında karaciğerde safra oluşumunda, salınımında ve akımında defekt meydana gelir ve kolestaz gelişir (12). Sonuçta da sepsiste önemli bir aktör olan karaciğer, bir kurban haline dönüşür (11).

Sonuç olarak, karaciğer fonksiyon bozukluğunun enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtta gelişebileceğini ve bu fonksiyon bozukluğunun evre SİYS'unda ÇOYS'una doğru gittikçe arttığı söylenebilir. Karaciğer tutulumu bakteremik olan ve olmayan sepsis gruplarında benzer oranda gelişmektedir ve saptanan bakteremi etkenleri ile karaciğer tutulumu arasında ilişki saptanamamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun geliştiği hastalarda çoğunlukla bilirubin yüksekliği saptanması önceki çalışmalarla da uyumludur (12). Karaciğer tutulumu bütün olarak ele alındığında, mortalitenin olumsuz yönde etkilendiği, ancak bilirubin seviyesi yüksek olan ve olmayan olgular arasında mortalite açısından fark olmadığı görülmüştür.

## Kaynaklar

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999;3:465-75.
3. Crawford JM, Boyer JL. Clinicopathology conferences: İnflammation-induced cholestasis. *Hepatology* 1998;28:253-60.
4. Hirata K, Ikeda S, Honma T, Mitaka T, Furuhashi T, Katsuramaki T, Hata F, Mukaiya M. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(1):20-6.
5. Luster MI, Germolec DR, Yoshida T, Kayama F, Thompson M. Endotoxin-induced cytokine gene expression and excretion in the liver. *Hepatology* 1994;19: 480-8.
6. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
8. Demir K, Çetin S, Eraksoy H, Kaymakoglu S, Özüt H, Dilmener M, Çalangu S. Bakteriyemik hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve mortalite üzerindeki etkisi. *Klimik Dergisi* 1998;11:95-8.
9. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 ;3:574-85.
10. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. İnflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:946-59.
11. Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2008 Feb;12(1):151-72.
12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
13. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985;7:1-9.
14. Szabo G, Romics L Jr, Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002;6:1045-6.
15. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular



- dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
16. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep*. 2001 Sep 21;49(8):1-113.
17. Katz S, Jimenez MA, Lehmkuhler WE, Grosfeld JL. Liver bacterial clearance following hepatic artery ligation and portacaval shunt. *J Surg Res*. 1991 Sep;51(3):267-70.
18. Mathison JC, Ulevitch RJ. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. *J Immunol* 1979;123:2133-43.
19. Andus A, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991;13:364-75.
20. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S42-7.

**İletisim:**

Celali Kurt, Dr. Öğr. Üyesi  
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, Ordu, Türkiye  
E-mail: celalikurt@yahoo.com  
Tel: +90.452.2250186