

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

NON-TRAVMATİK SEPTİK HASTALARDA İLK 24 SAATTE ÖLÇÜLEN
FİBRİNOJEN/ALBUMİN, CRP/ALBUMİN, BUN/ALBUMİN ve
LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRME BAŞARISI VE
APACHE II İLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurdan BAYDOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat AKSUN

İZMİR

MAYIS-2024

T.C.
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

NON-TRAVMATİK SEPTİK HASTALARDA İLK 24 SAATTE ÖLÇÜLEN
FİBRİNOJEN/ALBUMİN, CRP/ALBUMİN, BUN/ALBUMİN ve
LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRME BAŞARISI VE
APACHE II İLE KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurdan BAYDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat AKSUN

İZMİR

MAYIS-2024

ÖNSÖZ

Bilgileri ve tecrübeleriyle bana örnek olan, mesleki disiplini ve etik değerleri bize her gün aşılayan, verdikleri emekler sayesinde mesleki ve kişisel gelişmemi sağlayan, her sabah erkenden işe gelip bizim için sonuna kadar çabalayan, bize hem hocalık hem annelik yapan ve aniden üzücü bir şekilde aramızdan ayrılan değerli hocamız Uz. Dr. Nagihan KARAHAN'a

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitim ve öğretimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her konuda desteğini gördüğüm, hiçbir zaman güler yüzünü bizden esirgemeyen, hiçbir zaman bize kızmayan her zaman her şeye bir çözüm bulan üniversitemizin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız sayın Prof. Dr. Murat AKSUN'a;

Eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran kliniğimizin tüm değerli uzman ablalarım ve abilerime;

Bir ekip olarak çalıştığım asistan, teknisyen, hemşire ve hastane personeli arkadaşlarıma;

Bu süreçte maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli ailem ve tüm dostlarıma;

En içten saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nurdan BAYDOĞAN

Mayıs-2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsisin Tarihçesi ve Tanımlamaları.....	3
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Etiyolojileri.....	8
2.4. Patogenez.....	9
2.5. Sepsiste Tanı ve Değerlendirme	12
2.5.1. Klinik Bulgular	12
2.5.2. Laboratuvar Değerlendirmesi ve Tanıda Kullanılan Biyobelirteçler.....	13
2.5.2.1. Tam Kan Sayımı (CBC).....	14
2.5.2.2. Biyokimyasal Testler	16
2.5.2.3. Koagülasyon Testleri	18
2.5.2.4. Antikoagülan Proteinlerin Ölçümü	19
2.5.3. Skorlama Sistemleri	20
2.6. Sepsis ve Septik Şokta Tedavi Kavramları.....	23
2.6.1. Sepsiste Kaynağın Taranması ve Nedensel Terapi	23
2.6.2. Sepsiste Destekleyici Terapiler	24
2.6.2.1. Sıvı Resüsitasyonu ve Sepsis Tedavi Paketleri.....	24
2.6.2.2. Kortikosteroidler	25
2.6.2.3. Vazopressör ve İnotrop Destek Tedavisi	26
2.6.2.4. Sepsis Tedavisinde Kullanılan Vazoaktif Ajanların Farmakolojik Özellikleri ...	26
2.6.2.5. Kan Ürünlerinin Kullanımı ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DIC) Yönetimi ...	27
2.6.2.6. Venöz Tromboemboli (VTE) ve Stres Ülser Profilaksisi	28
2.6.2.7. Glisemik Kontrol ve Bikarbonat Tedavisi	28
2.6.2.8. Sedasyon	28
2.6.2.9. Renal Replasman Tedavisi (RRT)	29
2.6.2.10. Metabolik ve Beslenme Desteği	29
2.6.2.11. Ventilasyon-Oksijen Hedefi.....	29

2.6.2.12. Kan Temizleme Yöntemleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;	31
3.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri;	31
3.3. Etik Kurul Onay Numarası	32
3.4. Çıkar Çatışması.....	32
3.5. Veri Analizi	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	80
ÖZET	83
SUMMARY	84
KAYNAKLAR.....	85
Ekler 1. Etik Kurul Onay Formu	100

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP/SCCM	: Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Yoğun Bakım Tıbbı Derneği
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATS	: Amerikan Torasik Derneği
CAR	: C-Reaktif Protein/Albümin
CBC	: Tam Kan Sayımı
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMPs	: Hasarla İlişkili Moleküler Paternler
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Tıp Derneği
FAR	: Fibrinojen/Albümin
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü
IFN	: İnterferon
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LMR	: Lenfoist/Monosit
MODS	: Çoklu Organ Fonksiyon Bozukluğu Sendromu

MV	: Mekanik Ventilasyon
NK Hücreleri	: Doğal Katil Hücreleri
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
PaO2/FiO2	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/ İnspire edilen oksijen fraksiyonu
PAMPs	: Patojen Kaynaklı Moleküler Paternler
PRRs	: Patern Tanımlama Reseptörleri
SD	: Standart Sapma
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SIS	: Cerrahi Enfeksiyon Derneği
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SSC	: Sepsiste Sağkalım Kampanyası
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Sepsis Etiyolojisi.....	8
Şekil 2 Sepsis'te Konakçı Tepki Yolakları	11
Şekil 3 Sepsisin İmmün Hücre Alt Grupları Üzerindeki Etkileri.....	15
Şekil 4 İnflamasyonla ilgili belirteçler	16
Şekil 5 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri.....	42
Şekil 6 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri.....	42
Şekil 7 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri.....	43



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 NEWS (National Early Warning Score) (Uluslararası Erken Alarm Skoru)	4
Tablo 2 MEWS (Modify Early Warning Score) (Modifiye Erken Alarm Skoru)	4
Tablo 3 Sepsis Kılavuzlarının Karşılaştırılması	5
Tablo 4 Sepsis ve Septik Şok Tanımları	5
Tablo 5 SOFA Skoru	6
Tablo 6 Q-SOFA (Quick SOFA) Kriterleri	7
Tablo 7 Sepsise En Sık Sebep Olan Olası Etkenler	9
Tablo 8 Sepsiste İnflamatuvar Mediatorler	10
Tablo 9 Sepsiste Doğal ve Edinilmiş İmmün Sistem Yanıtı	12
Tablo 10 APACHE-II Skoru	21
Tablo 11 Yetişkinde GKS	22
Tablo 12 GPS ve MODİFİYE EDİLMİŞ GPS	23
Tablo 13 SSC 2016 ya göre 3. ve 6. Saatte Hedeflenen Tedavi Paketleri	25
Tablo 14 SSC 2018 Güncellemesi: 1. Saat Tedavi Paketi	25
Tablo 15 Tanımlayıcı Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri	34
Tablo 16 Mortaliteye Göre Cinsiyet, Entübasyon ve İnotrop Oranları Dağılımı	35
Tablo 17 Mortaliteye Göre Ek Hastalık Oranları Dağılımı	36
Tablo 18 Mortaliteye göre yaş, GKS, APACHE-II ve GPS değerleri ortalama dağılımı	37
Tablo 19 Mortaliteye Göre Laboratuvar Değerleri Ortalama Dağılımı	38
Tablo 20 Mortaliteye Göre Laboratuvar Parametreleri Dağılımı	39
Tablo 21 KS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Mortaliteye Etkisi İçin Yapılan Tekli Lojistik Regresyon Analizi (Univariate)	40
Tablo 22 GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının mortaliteye etkisi için yapılan Multivariate lojistik regresyon analizi	40

Tablo 23 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda HT Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı.....	44
Tablo 24 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda DM Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı.....	45
Tablo 25 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda KOAH ve Diğer Pulmoner Patolojiler Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri Ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	46
Tablo 26 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Renal Patolojiler Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	47
Tablo 27 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Kardiyovasküler Hastalıklar Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı.....	48
Tablo 28 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Malignite ve Metastaz Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	49
Tablo 29 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Nörolojik ve/Veya Psikiyatrik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	50
Tablo 30 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Nöromusküler Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	51
Tablo 31 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Hematolojik ve/Veya Romatolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	52
Tablo 32 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Endokrinolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı.....	53
Tablo 33 Taburcu, ex ve tüm hastalarda Gastroenterolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının ortalama dağılımı	54
Tablo 34 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Ürolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	55

Tablo 35 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Enfeksiyöz Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	56
Tablo 36 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Hemorajik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	57
Tablo 37 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Post-Operatif Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	58
Tablo 38 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Diğer Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı	59



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, herhangi bir enfeksiyona karşı düzensiz ve karmaşık konak yanıtı sebebiyle yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Septik şok, sepsis alt gruplarından biri olarak kabul edilmeli ve bu durum, hücrel, dolaşım ve metabolik bozuklukların, sepsisin tek başına yarattığından daha yüksek bir ölüm riskine yol açtığı gerçeğini göz önünde bulundurmalıdır. Hem sepsis hem de septik şok, artan insidansları ve büyük patofizyolojik, genetik, moleküler ve klinik karmaşıklıkları sebebiyle yoğun bakımlar için giderek artan büyük bir küresel yük ve zorluk oluşturmaktadır (1).

Sepsis ve septik şok görülme insidansı, 1991'deki Sepsis-1 tanımından bu yana sürekli olarak artmış olup, 2017'de dünya çapında yaklaşık 49 milyon sepsis vakasına ve 11 milyon sepsise bağlı ölüme ulaşmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu verilerle birlikte sepsisi küresel bir sağlık önceliği ilan etmiştir (3). Özellikle batı ülkelerinde, hastaların artmış yaş ortalaması; invaziv girişimlerin artmış sayısı, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve kemoterapinin yaygın kullanımı ve antibiyotik direnci gibi farklı faktörlere bağlı olarak sepsis insidansında endişe verici bir artış olmuştur (4). Tedavi stratejilerindeki önemli ilerlemelere rağmen, septik hastalar yüksek hastane içi ölüm riskine sahiptir ve bu risk dünya çapında tüm sebeplere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sine karşılık gelir (3).

Sepsis önemli bir sağlık bakım yükü oluşturur ve sepsisin demografisi veya görülme sıklığı ve getirdiği sonuçların zamana bağlı değişiklikleri hakkında sınırlı epidemiyolojik bilgi bulunmaktadır (5). Antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkemizde, birçok hastanenin yoğun bakım ünitelerinden alınan verilere göre sepsis ve septik şok nedenli ölüm oranları %55 ve %70 gibi kabul edilemez oranlarda yüksek bulunmuştur (6).

Son yıllarda düzenli bir şekilde güncellenen sepsis ve septik şok yönetimine yönelik Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSC), şiddetli sepsis ve septik şokun tedavisi için kılavuzlar geliştirmiştir. İlk yönergeleri 2004'te yayınlanmış olup kanıtlardaki artış devam ettikçe güncellemeler de yapılmaktadır. Bu kılavuzların önerdiği tedavi yöntemlerinin mortalite oranları üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (7). Fakat bu önerilerin kavranması ve uygulanması ülkelerin gelir durumlarına göre heterojenite göstermektedir (8).

Sepsis tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, bu hastalıkta hala yüksek mortalite oranları görülmektedir. Erken sepsis tanısı konulması, planlanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi ve hastalığın prognozu konuları son derece önemlidir. Sepsis tanılı hastalarda semptomların belirgin bireysel değişkenliği ve sepsise özgü bir tanı testinin bulunmaması

sepsisin tanı ve tedavisini zorlaştırmakta ve geciktirmektedir. Sepsis tanısını iyileştirmek ve erken müdahaleyi olanaklı kılarak ölüm riskini azaltmak amacıyla dünya çapındaki tıp merkezlerinde tanısall, prognostik ve tedavi edici potansiyele sahip sepsis biyobelirteçlerinin araştırılması devam etmektedir (9).

Bu araştırmada, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde 01/01/2021 ile 21/09/2023 tarihleri arasında Sepsis tanısı alarak yatırılan travmatik olmayan hastalarda, yatışlarının ilk 24 saatinde bakılan Fibrinojen/albumin, CRP/albumin, BUN/albumin ve Lenfosit/monosit oranlarının mortaliteyi öngörmedeki başarısı ve APACHE II skoru ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsisin Tarihçesi ve Tanımlamaları

Sepsis sözcüğünün tanımı ilk defa Hipokrat tarafından MÖ 460-370 yıllarında yapılmıştır. Esas olarak "hayvansal veya bitkisel organik bir maddenin ayrışması" anlamına gelir. Antik Yunanda çürümek, kokuşmak anlamına gelen 'sipsi' [σηψις] sözcüğünden türetilmiştir (10). Modern tıp dünyasının babası olarak kabul gören İbni-Sina (980-1037), ateşin sepsise eşlik ettiğini tanımlamıştır. Antik zamanlardan itibaren bilimle uğraşan birçok kişi sepsisle alakalı tanımlamalar yapmış; Koch, Pasteur, Semmelweis ve Lister'in çalışmaları doğrultusunda 1900'lü yıllarda, enfeksiyonun sepsisin kaynağı olduğu ortaya atılmıştır. Çeşitli antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve bakterilerin yok edilmesine rağmen, sepsis nedeniyle ölüm oranları hala yüksek seyretmektedir. Bu durum, enfeksiyonun kaynağı kadar, ev sahibinin kontrol dışı tepkisinin de hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (11).

Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ACCP/SCCM) konsensusu tarafından ilk kez Ağustos 1991'de Northbrook'ta sepsis ve septik şok için tanı kriterleri, hastalığın derecelendirilmesi ve tedavi süreci belli kriterlerle düzenlenmiştir. 1991'deki bu konferansta kabul edilen Sepsis-1 kılavuzunda Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok için tanımlamalar yapılmış ve mortaliteyi değerlendirmeye yardımcı olabilecek çeşitli skora sistemlerinin kullanılması, yeni tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmiştir. Bu konsensusta SIRS kriterlerine şüpheli ya da kanıtlanmış bir enfeksiyon kaynağının eklenmesi sepsis olarak tanımlanmıştır. Fakat sepsis kliniği, enfeksiyon eşlik etmeden de cerrahi travma, pankreatit, yanık gibi klinik durumlarda da oluşabilmektedir. Özellikle yenidoğanlar, immün sistemleri baskılanmış hastalar, yaşlılar ve travma geçirenler gibi belirli hasta gruplarında, mevcut kriterler olmadan da enfeksiyon oluşabilmektedir. Bu uzlaşıda, ağır sepsis, sepsis sonucu oluşan doku hipoperfüzyonu ve organ işlev bozukluğu şeklinde ifade edilmiştir (12).

1991'de yayınlanan bu "Uzlaşı Konferansı" sonrasında 2001 yılında sepsis ile ilgili durumların tanımlarını tekrar gözden geçirmek amacıyla ACCP/SCCM, Avrupa Yoğun Bakım Tıp Derneği (ESICM), Cerrahi Enfeksiyon Derneği (SIS) ve Amerikan Torasik Derneği (ATS) toplanmış ve Sepsis-2 kriterleri yayınlanmıştır (13). 2012 yılında hastaların klinik gidişatının kötüleşmesini öngörmek amacıyla Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) yayınlanmıştır. NEWS, 7 parametreyi içerir ve 0-20 puan aralığındadır ve 2017'de parametrelere SPO2 Skala 2

eklenerek yenilenmiştir. NEWS 5 puan olduğunda sepsis düşünülmeli ve ilk 3 saatte tedaviye başlanmalıdır (14).

Tablo 1 NEWS (National Early Warning Score) (Uluslararası Erken Alarm Skoru)

	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı /dk	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SPO2 Skala 1(%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
SPO2 Skala 2(%)	≤ 83	84-85	86-87	≥ 93 Oda Havası	93-94 Oksijen +	95-96 Oksijen +	≥ 97 Oksijen +
Oksijen/Oda Havası		Oksijen		Oda Havası			
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Kalp Hızı (atım/dakika)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bilinç				Uyanık			Sesle, Ağrıyla Uyanıyor, Bilinçsiz
Vücut Isısı °C	≤ 35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥ 39.1	

(Almutary ve ark., 2020)

Diğer bir erken uyarı skorum sistemi de Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) olup 6 parametreden oluşur ve hastaların yaşamsal fizyolojik durumlarını değerlendirir. 0-14 puan arasında değerlendirilmekte olup MEWS≥5 olması yüksek risk teşkil etmektedir (15).

Tablo 2 MEWS (Modify Early Warning Score) (Modifiye Erken Alarm Skoru)

	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı /dakika		≤ 8		9-14	15-20	21-29	≥ 29
Kalp Hızı (atım/dakika)		≤ 40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥ 129
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	≤ 70	71-80	81-100	101-199		≥ 200	
İdrar (ml/kg/saat)		< 0.5					
Vücut Isısı °C		≤ 35	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	≥ 38.6	
Bilinç				Uyanık	Sese Yanıt	Ağrıya Yanıt	Bilinçsiz

(Subbe ve ark., 2024).

Tüm bu düzenlemelere rağmen bu tanımlamaların yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaması nedeniyle, 2016 yılında Sepsis-3 kriterleri ve tedavi rehberi yayınlanmıştır. Bu

kılavuzda, tanımlar yeniden düzenlenirken, SIRS ve ağır sepsis tanımları artık kullanılmamaktadır (11).

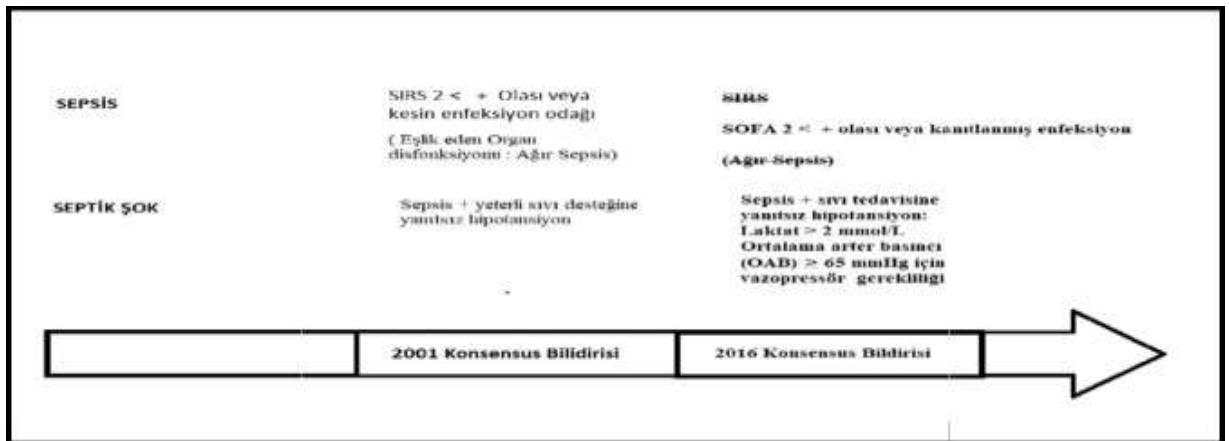
Tablo 3 Sepsis Kılavuzlarının Karşılaştırılması

	SEPSİS	SEPTİK ŞOK
1991 SEPSİS-1 KILAVUZU	Şüpheli/belgelenmiş enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis/ağır sepsis + yeterli volüm desteğine rağmen hipotansiyon
2001 SEPSİS-2 KILAVUZU	Şüpheli/belgelenmiş enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis/ağır sepsis + yeterli volüm desteğine rağmen hipotansiyon
2016 SEPSİS-3 KILAVUZU	Şüpheli/belgelenmiş enfeksiyon + SOFA ≥ 2	Sepsis + sıvı desteğine cevapsız hipotansiyon: Laktat > 2 mmol/L OAB ≥ 65 mmHg tutmak için vazopressör

(Singer ve ark., 2023).

Sepsis 3 kılavuzuna göre; Sepsis, kanıtlanmış veya olası enfeksiyon varlığında SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunda 2 puan ya da daha fazla akut artış olması ve yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu ile, septik şok ise sepsise eşlik eden yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör desteği gerektiren persistan hipotansiyon (OAB ≤ 65 mmHg) ve laktatın > 2 mmol/L (18 mg/dl) olması biçiminde tanımlanmıştır (11).

Tablo 4 Sepsis ve Septik Şok Tanımları



(Singer ve ark., 2023).

SOFA skoru; Organ yetmezliği, altı farklı sistem (solunum, pıhtılaşma, karaciğer, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, böbrek) üzerinde tanımlanabilir. Her bir sistem, 0'dan 4'e kadar bir puanlama ölçeği ile değerlendirilir. Bu puanların toplamı, 0 ile 24 arasında bir değer aralığı oluşturur (16).

Tablo 5 SOFA Skoru

SOFA Skoru		0	1	2	3	4
Solunum	PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var	≤100 ve MV var
Koagülasyon	Platelet sayısı (10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer	Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
Kardiyovasküler Sistem	OAB (mmHg)	≥70	<70	Dopamin veya dobutamin ≤ 5 *	Dopamin >5* adrenalin ≤0,1* noradrenalin≤0,1*	Dopamin >15* adrenalin >0,1* noradrenalin>0,1*
Merkezi Sinir Sistemi	GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek	Kreatinin (mg/dl) veya İdrar çıkışı (ml/gün)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	≥5 <200
* : En az 1 saattir µg/kg/dk dozunda vazopressör ajan veriyor olmak PaO₂: Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: İnspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu, OAB: Ortalama Arter Basıncı, GKS: Glasgow Koma Skoru MV: Mekanik ventilasyon						

(Lambden ve ark., 2024)

Sepsis 3 kılavuzundaki değişikliklerden bir diğeri ise Quick-SOFA (q-SOFA) skoru olmuştur. Bu skora sistemi üç parametreden oluşur ve her biri bir puan olarak değerlendirilir. Yoğun bakım üniteleri dışındaki acil servis veya diğer klinik hastalarında bu parametrelerden iki ya da daha fazlasının olması sepsise bağlı mortaliteyi öngörmede kullanılabilmektedir (17).

Tablo 6 Q-SOFA (Quick SOFA) Kriterleri

Parametreler	Puanlar
Solunum Sayısı $\geq 22/\text{dk}$	
Evet	1 puan
Hayır	0 puan
Mental durum değişikliği GKS ≤ 13	
Evet	1 puan
Hayır	0 puan
Sistolik arteriyel basınç $\leq 100 \text{ mmHg}$	
Evet	1 puan
Hayır	0 puan

(Lambden ve ark., 2024)

Churpek ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışma, septik hastaların mortalitesini tahmin etmek için genellikle başvuru alan erken uyarı skorlarının, yoğun bakım ünitesi dışındaki durumlar için q-SOFA'dan daha kesin sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (18). 2021 sepsis kılavuzunda q-SOFA'nın bir tarama testi olarak kullanılması artık önerilmemektedir (19).

2.2. Epidemiyoloji

Sepsis, milyonlarca insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur (17). Son iki dekat boyunca yoğun bakım alanındaki gelişmeler ve yenilikler sayesinde mortalite oranları gerilemiş olmasına rağmen batı ülkelerinden alınan son veriler mortalite oranlarının hala yüksek olduğunu ve uzun dönemde sepsisten sağkalımın yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sepsis tanısıyla hastaneye yatış sayısı 1979 senesinde 100.000 kişide 87, 2000 senesinde 100.000 kişide 240 şeklinde tespit edilmiştir. Bu sayılar 2003'te 100.000 kişide 359 iken 2009'da 100.000 kişide 535'e yükselmiştir (%49 artış) ve bu artışın özellikle gelişmiş ülkelerde uzun yaşam süresiyle birlikte artan kronik hastalıklar, invaziv prosedürler, immünsupresif tedaviler, kemoterapi ve transplantasyonların sonucu olarak devam etmesi öngörülmektedir (20).

Güncel bir meta-analizde 7 yüksek gelirli ülkeden 27 çalışma analiz edilmiş ve yıllık 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon ağır sepsis tanılı vaka kaydedilmiştir (17). Günümüzde dünyanın toplam nüfusunun üçte birini oluşturan orta ve düşük gelirli ülkelerde sepsis epidemiyolojisi üzerine yapılan geniş çalışmalar çok sınırlıdır.

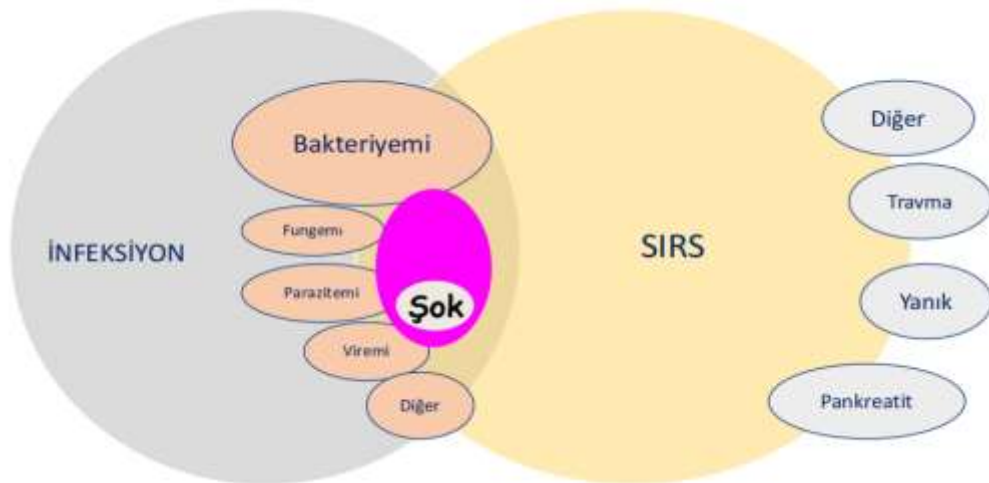
Ülkemizde sepsis insidansı ve mortalite oranları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. 2016 yılında Baykara ve arkadaşlarının 94 hastaneden toplam 132 yoğun bakım ünitesinde yatan 1499 hastayı dahil ederek yaptıkları çok merkezli nokta prevalans çalışmasında 260 (%17,3) hastada ciddi sepsis, 203 (%13,5) hastada septik şok izlenmiş. Sepsis-1 Kriterlerine göre değerlendirilen hastalarda mortalite oranları ağır sepsis tanılı hastalarda (%55,7), yalnız enfeksiyon görülenlerde (%24,8), enfeksiyon ve SIRS kriterlerini karşılayan hastalarda (%31,2) olarak kaydedilmiştir. Septik şoklu hastalar da Sepsis-3 Kriterlerine göre değerlendirilmiş olup septik şok görülenlerde mortalite oranı (%75,9) olarak kaydedilmiştir.

Ülkemizde sepsis görülme sıklığının ve mortalite oranlarının yüksek olması; antibiyotik direnci prevalansının yüksek olması ve her merkezin yoğun bakım imkanlarının farklı olmasından kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (6).

2.3. Etiyolojileri

Sepsisin tanımlanması ve tedavisinde son 30 yılda önemli gelişmeler kaydedilmiştir ve bu da kısmen fizyopatolojisine ilişkin kaydedilen çeşitli ilerlemelerden kaynaklanmaktadır. Sepsis belirtilerinin artık sadece enfeksiyöz ajana ve onun oluşturduğu immün cevaba değil, aynı zamanda pıhtılaşma, immünsupresyon ve organ fonksiyon bozukluklarındaki önemli değişikliklere de bağlanabileceğini gösteren kanıtlar vardır (21).

Şekil 1 Sepsis Etiyolojisi



(Liu ve ark., 2023)

Hastaneye başvuru sonrası sepsis tanısı konulan hastaların %60'ının etiyolojisinden toplum kökenli enfeksiyonlar sorumludur. Hastane kökenli sepsis sayısı da son senelerde artış trendi göstermektedir (22). Toplum kökenli sepsiste en sık kaynak, yumuşak doku ve üriner sistem enfeksiyonları iken, hastane kökenli sepsiste en sık odak yerler batın içi enfeksiyonlar ve alt solunum yolları enfeksiyonları olarak bildirilmiştir. Olası odakların erken tespiti açısından sepsisten şüphelenilen hastalarda üriner sistem, akciğer ve batın içi odaklar ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (23).

Tablo 7 Sepsise En Sık Sebep Olan Olası Etkenler

Sepsis Odağı	Toplum kökenli etkenler	Hastane kökenli etkenler
Respiratuar	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Legionella spp. Chlamydia pneumoniae	Aerob gram-negatif basiller
Abdominal	E. coli Bacteroides fragilis	Aerob gram-negatif basiller Anaeroblar Candida spp.
Cilt / Yumuşak Doku	Streptococcus pyogenes S. aureus Polimikrobiyal	S. aureus Aerob gram-negatif basiller
Üriner Sistem	E. coli Klebsiella spp. Enterobacter spp. Proteus spp. Enterokoklar	Aerob gram-negatif basiller Enterokoklar

(Hope ve ark., 2005)

Bakteriyel sepsiste en sık Gram-negatif etkenler E. coli, K.pneumonie ve P. Aeruginosa iken S.aureus, koagülaz negatif stafılakoklar (KNS), streptokoklar ve enterekoklar en sık Gram-pozitif etkenlerdir. Fungal enfeksiyonlar nadiren görölmelerine rağmen sepsis olgularında 4. sıklıkta görölmekte ve %40'ın üzerinde mortal seyretmektedir. Fungal sepsisin en sık etkeni olarak Candida spp. ailesi gösterilmiştir (23).

2.4. Patogenez

Sepsis, genel olarak aşırı inflamatuvar bir süreç sonrası gelişen immünsupresyon ile karakterize bir klinik olup, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar dengenin çok yönlü bozulmasıdır ve bozulmanın aynı anda başladığı düşünülmektedir (24,25). İlerleyen süreçlerde olası ya da kanıtlanmış enfeksiyon odağına karşı fizyolojik yanıt regülasyonu bozulur ve konağın sistemleri negatif yönde etkilenmeye başlar. Hücreler arası iletimde görev alan çeşitli mediyatörler ve sitokinlerin bu etkilerden sorumlu oldukları gösterilmiştir (26).

Tablo 8 Sepsiste İnflamatuvar Mediatörler

Konak hücre	Proinflamatuvar mediatörler	Düzenleyici mediatörler	Anti-inflamatuvar mediatörler
Monosit / makrofaj	TNF- α , IL-1, IL-8, IFN- γ , doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra, sTNFr TGF-b
Nötrofiller	İntegrin Ekspresyonu, Süperoksit, TNF- α , IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN- γ , TNF- α	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, Doku faktörü		
Plazma komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin		Plazma komponentleri
Trombositler	Serotonin, prostanooidler	PDGF	

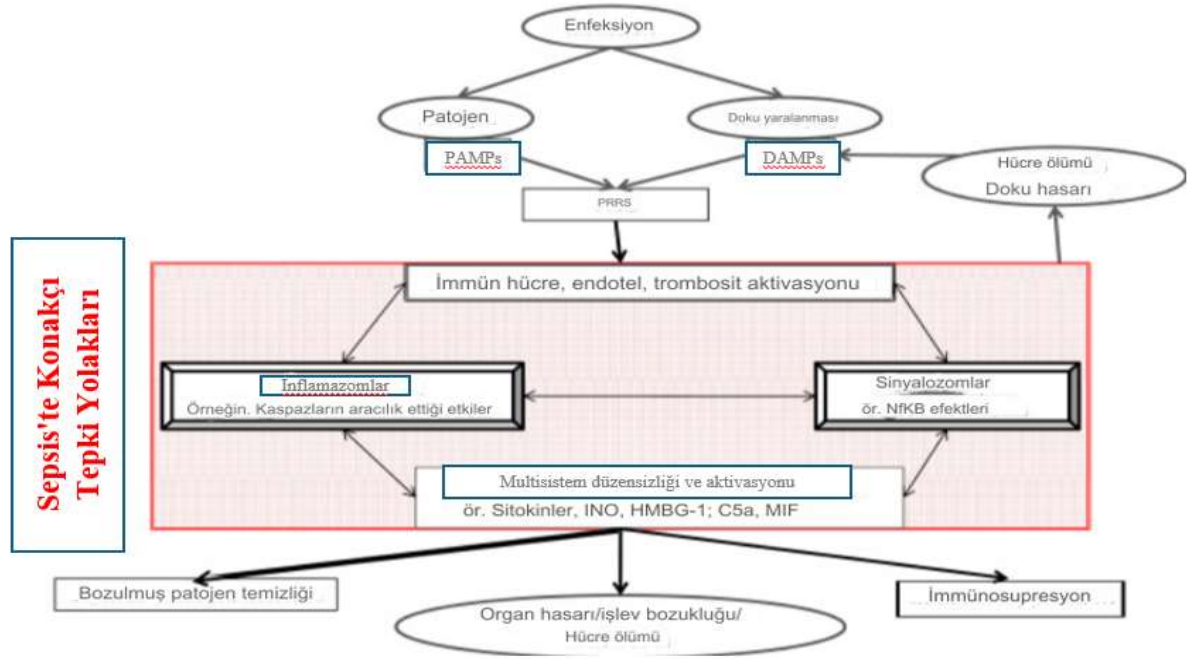
TNF:tümör nekroz faktörü, IL:interlökin, IFN:interferon, PAF:trombosit aktive eden faktör, NO:nitrik oksit, IL-1Ra:interlökin-1 reseptör antagonisti, sTNFr:solubl TNF reseptör, TGF-b:transforming büyüme faktörü, BPI:bakteriyel/permeabilite arttıran protein, sIL-2r:solubl IL-2 reseptör, PDGF:trombositten açığa çıkan büyüme faktörü, VCAM:damar hücre adezyon molekülü, ICAM:hücre içi adezyon molekülü, CRP:C-reaktif protein, LBP:lipopolisakkarit bağlayıcı protein.

(Boomer ve ark., 2023)

Sepsis patogeneğinde kazanılmış immün sisteme ait olan hücrelerin (nötrofiller, monosit-makrofajlar, granülositler, doğal katil hücreleri (NK) ve dendritik hücreler) ve parankimal hücrelerin (endotel, epitel hücreleri gibi) hem patojen kaynaklı moleküler paternleri (PAMP) hem de hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMP) yakalamak için değişime uğrayıp aktive olmaları anahtar rol oynamaktadır (27).

Aktive olan nötrofillerden salınan proteazlar ve reaktif oksijen radikalleri toksik etki oluşturarak endotel hücrelerin zarar görmesini daha kolay hale getirir. Bu olumsuz etkiyle kan mikrosirküler alanda göllenmeye başlar ve bu durum kardiyovasküler sistemi etkiler, hastada hipovolemi ve şoka neden olur, mitokondriyal homeostaz bozulur; apoptozis tetiklenir (27). Hipovolemi ve hipoperfüzyon dışında sepsise sekonder gelişen oksijen tüketimindeki bozukluklar, hücre metabolizmasındaki değişiklikleri takiben apoptozis veya nekrozun tetiklenmesi organ disfonksiyonlarına sebep olmaktadır. Sonuç olarak çoklu organ fonksiyon bozukluğu (MODS) gelişmektedir (25,28).

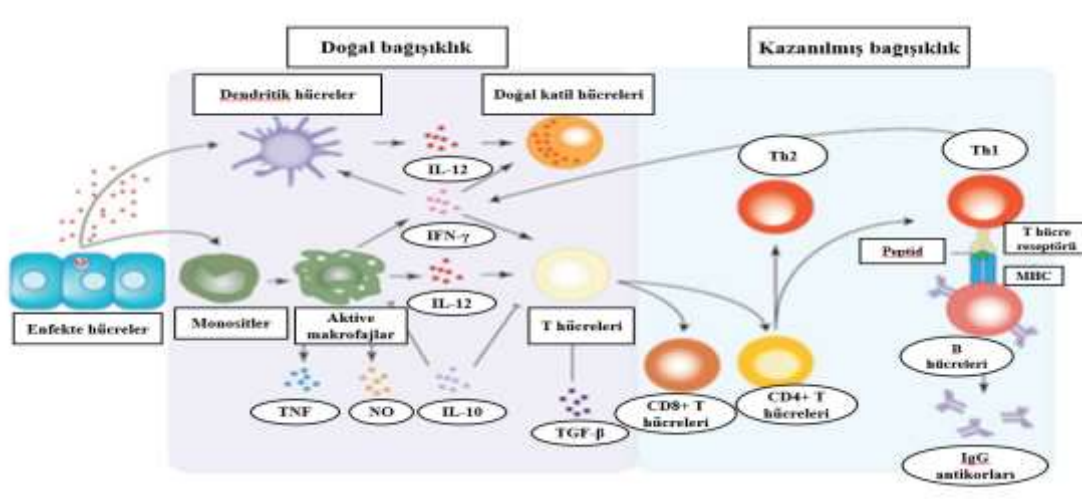
Şekil 2 Sepsis'te Konakçı Tepki Yolakları



(Shankar ve ark., 2012)

İstilacı patojenler, PAMP'leri taşıyıcı ve model tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından algılanan DAMP'ler doku hasarı oluşturur. PRR'lerin PAMP'ler/DAMP'ler ile etkileşime girmesi, konak hücrede çeşitli aktivasyon süreçlerini tetikler. Bu başlatıcı mekanizmalardan kaynaklanan inflammatuarlar ve sinyaloizomlar, konakçı yanıtını sürdüren geri besleme döngülerini oluşturur. Bu düzensiz çoklu sistem aktivasyonu, inflammatuar yolları, sitokinleri, pıhtılaşmayı, indüklenabilir nitrik oksit (NO) yollarını, otonom sinir sistemini ve immün sistemi etkiler ve mikrovasküler yetersizlik, mitokondriyal işlev bozukluğu ve apoptotik değişiklikler ortaya çıkar; bunlar sepsisteki organ işlev bozukluğunun şiddetini belirler (29).

Tablo 9 Sepsiste Doğal ve Edinilmiş İmmün Sistem Yanıtı



(Redgrove ve ark., 2014)

Enfeksiyon durumunda, antijen sunan hücreler (APC) olan makrofajlar ve dendritik hücreler, IFN γ ve IL-12 gibi proinflatuar sitokinlerin salınmasını başlatır ve enfeksiyon alanına doğru hareket ederler. Bu durum, kemokinlerin doğal öldürücü (NK) hücrelerini aktive etmesine ve T hücrelerinin CD8+ veya CD4+ T hücrelerine dönüşmesine yardımcı olur. CD4+ T hücreleri, T-yardımcı 1 (Th1) veya T-yardımcı 2 (Th2) tipi T hücrelerini oluşturmayı sürdürür. Th1 hücresi, T hücresi reseptörü (TCR) ve ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) aracılığıyla B hücreleriyle etkileşerek enfeksiyona karşı antikor üretir (30).

2.5. Sepsiste Tanı ve Değerlendirme

Sepsis şüphesi olan hastalarda ilk tedavi, enfeksiyonu doğrulanmış/şüphelenilen hastalarda yeni veya kötüleşen organ fonksiyon bozukluklarını belirlemek için klinik ve laboratuvar değerlendirme ile başlar (31). Tanı için klinik, laboratuvar, radyolojik, fizyolojik ve mikrobiyolojik verilerin hepsi birlikte değerlendirilmelidir.

2.5.1. Klinik Bulgular

Klinik bulguların başlangıcı genellikle sinsidir. Sepsiste klinik değişkendir birçok şekilde ortaya çıkabilir (24).

Ateş; genellikle görülür. Hipotermi; ileri yaş, bebekler, kronik alkolizm ve üremi gibi durumlarda daha fazla rastlanır ve kötü prognoz göstergesidir. Nötropenik ve immünsuprese hastalarda ateş olmadığı halde sepsis gelişebilir.

Enfeksiyöz duruma bağlı belirtiler (pnömoni varlığında öksürük olması, cerrahi bir yaradan pürülan akıntı gelmesi gibi) görülebilir.

Cilt bulguları; Sepsisin erken evrelerinde sıcak, kızarmış bir cilt olabilir. Sepsis şoka dönüştüğünde, cilt soğuyabilir. Kısa kapiller dolum süresi, siyanoz veya beneklenme şoku gösterebilir.

Nörolojik tutulum; Sepsiste ensefalopatinin önemli bir bulgusu, santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişikliklerin olmasıdır. Oryantasyon sorunları, kafa karışıklığı, ajitasyon, uyuşukluk, uykuya eğilim ve bilinçte küntlük gibi klinik belirtiler görülebilir.

Solunum sistemi tutulumu; takipne, hiperventilasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), solunum kaslarında güçsüzlük ve yetersizlik gibi durumlar gelişebilir. Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir (32).

Kardiyovasküler sistem tutulumu; arteriyel hipotansiyon, taşikardi, dekompanzasyon gibi semptomlar olabilir (33).

Gastrointestinal sistem tutulumu; Sepsiste, bağırsakların bariyer görevi ortadan kalkar ve bakteri translokasyonu ve lenfatikler ile toksinlerin sistemik dolaşıma kaçışı kolaylaşır. Bağırsak mukozasında ödem ve inflamasyon, villuslarda kısalma ve düzleşmeye kadar varan ülserasyon ve kanama ile sonuçlanabilen değişiklikler olabilir.

Hepatobiliyer sistem tutulumu; Sepsise sekonder karaciğer fonksiyon bozukluğu oluşabilir.

Renal tutulum; Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroz sonucu ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir, oligüri veya anüri gelişebilir. Hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstrüksiyon ve nefrotoksik ilaçlar bu durumdan suçlanır ve en çok suçlanan faktör sistemik hipotansiyondur (34).

2.5.2. Laboratuvar Değerlendirmesi ve Tanıda Kullanılan Biyobelirteçler

- Tam kan sayımı (CBC), biyokimya ve koagülasyon gibi laboratuvar testleri için kan örnekleri alınmalıdır.
- İdeal olarak, antibiyotik tedavisi uygulanmadan önce kan kültürleri alınmalıdır.
- Viral/fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalardan uygun kan, idrar vb. örnekler alınmalı ve uygun testlerle enfeksiyon kaynağı belirlenmelidir.

- İntraabdominal kökenli sepsis, yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelitin kaynak kontrolü için cerrahi prosedür uygulanan hastalarda, patojenin tanımlanması ve antibiyotik yönetimi için intraoperatif olarak kültür örneği alınmalıdır.
- Solunum örnekleri; noninvaziv balgam/endotrakeal aspirasyon örnekleri ve invazif teknikler olan fiberoptik bronkoskopi aspirasyonu ve bronkoalveoler lavaj ile toplanabilir (9,31).

2.5.2.1. Tam Kan Sayımı (CBC)

Beyaz Kan Hücresi (WBC): Sepsis ve septik şok, lökositoz veya lökopeniye yol açabilir; ancak çoğu hasta bu eşik parametrelerin dışında kalmaktadır ve bakteriyemili hastaların çoğunun WBC değeri normal seviyededir (31). SIRS kriterlerine göre, WBC değerlendirmesi üç değişken üzerinden yapılır: lökositoz ($>12.000/\text{mm}^3$), lökopeni ($<4.000/\text{mm}^3$) veya bandemi ($\%10$ 'dan fazla) (35).

Nötropeni (nötrofil sayısı $<1500/\text{mCL}$ ($1,5 \times 10^9 / \text{L}$)) gelişimi, kötü bir prognozla ilişkilidir ve septik ölüm riskini artırır (36).

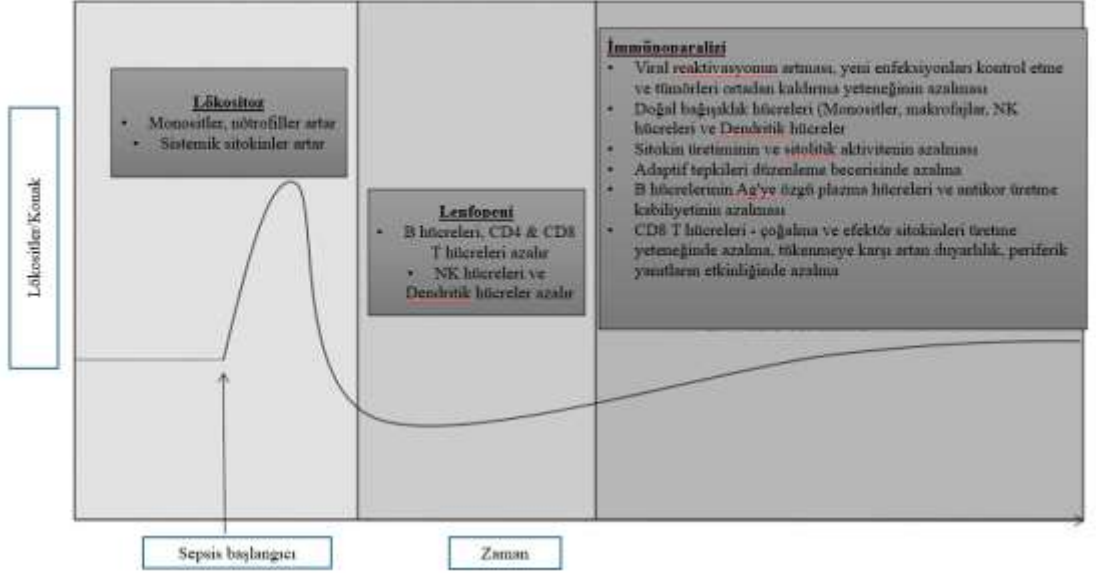
Trombosit (PLT): Trombositler bir akut faz reaktanıdır ve enfeksiyonu olan hastalarda trombositoz veya trombositopeni görülebilir. Normal trombosit sayısı $150.000-400.000/\text{mm}^3$ civarında değişmektedir. Sepsis ve septik şok hastalarında trombosit tüketimine bağlı olarak trombositopeni sıklıkla ortaya çıkar. Trombositopeni, sepsisli hastalarda artan mortalitenin bir göstergesi olarak kabul edilir ve SOFA Skoru'nun ayrılmaz bir bileşenidir (35,37).

Lenfosit (LYM): Yetişkinlerde normal lenfosit sayısı $1000-4800/\text{mCL}$ 'dir ($1-4,8 \times 10^9 / \text{L}$) Lenfopeni sepsisli hastaların yaklaşık yarısında görülür ve artan ölüm riskiyle ilişkilidir. Lenfositlerin hızlandırılmış apoptozuna rağmen, sepsiste lenfopeninin patogenezinin mekanizması hala belirsizdir (38). Sepsisin erken tanısı için öngörücü olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi oranların kullanılmasının tanısal önemi çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir (39).

Monositler ve Makrofajlar: Monositlerin ve makrofajların sepsis kaynaklı immünotrombozda kritik bir rol oynadığı belirlenmiştir. Normal monosit sayısı beyaz kan hücre sayısının $\%2-8$ 'i arasında olup $200-800/\text{mCL}$ 'ye tekabül eder. Monositlerin doku faktörü (TF) ekspresyonu, sepsiste pıhtılaşma sürecinin aktivasyonuna yol açan en güçlü yol gibi görünmektedir (40,41).

Lenfosit/Monosit Oranı (LMR): Düşük LMR ($\leq 2,18$), genellikle aktif bir inflamasyon durumunu yansıtır. Bu tür durumlar, birçok hastalıkta görülebilir ve inflamatuvar durumun ciddiyeti ve süreci hakkında bilgi sağlayabilir (41).

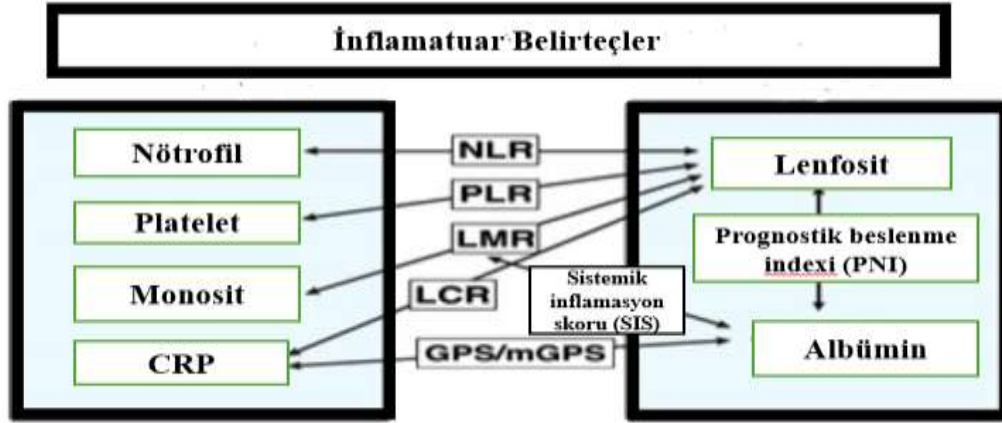
Şekil 3 Sepsisin İmmün Hücre Alt Grupları Üzerindeki Etkileri



(Martin ve ark., 2020)

Sepsis başladıktan sonraki ilk 2-4 gün içinde, bağışıklık sistemi, nötrofil ve monosit popülasyonlarında ve dolaşımdaki pro- ve anti-inflamatuvar sitokin seviyelerinde belirgin bir artışla birlikte *lökositoz* durumuna geçer. Bu durumu, B hücreleri, CD4 ve CD8 T hücreleri gibi kazanılmış bağışıklık hücrelerinin ve NK hücreleri ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin sayısında belirgin bir düşüşle karakterize olan *lenfopeni* durumu izler. Sepsis başlangıcından yaklaşık bir ay sonra, lenfopeni durumu, lökosit sayısının normale dönmesiyle düzelir. Ancak, bağışıklık hücrelerinin sayısal olarak iyileşmesine rağmen, sepsisten kurtulan bireyler, *immünoparalizi* olarak adlandırılan uzun süreli bir bağışıklık fonksiyon bozukluğu durumunda kalır. İmmünoparalizi durumu, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık hücrelerinin işlevselliğinin azalması, viral reaktivasyonun artması ve yeni enfeksiyonları kontrol etme ve solid tümörleri yok etme yeteneğinin azalmasıyla tanımlanır (42).

Şekil 4 İnflamasyonla ilgili belirteçler



(Yamamoto ve ark., 2021)

Enflamasyonla ilişkili serum parametreleri, hastalığın ilerlemesi sırasında artan değişkenler (nötrofil, trombosit, monosit ve C-reaktif protein (CRP)) ve azalan değişkenler (lenfosit ve albümin) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Bu iki kategorinin birleşimi, enflamasyonla ilişkili belirteçler olarak kabul edilir (43).

2.5.2.2. Biyokimyasal Testler

C-reaktif protein (CRP): CRP, homopentamerik bir akut faz reaktanıdır. Sağlıklı bir beyaz ırkta, serumdaki ortalama CRP seviyeleri genellikle 0,8 mg/L civarındadır. IL-6'nın direkt transkripsiyonel kontrolü altında, IL-1 β , TNF- α ve diğer sitokinlerin dolaylı kontrolü altındadır ve serum seviyeleri inflamasyonun şiddeti ile artar. CRP seviyeleri, ilk ataktan sonra 6-12 saat içinde artış göstermeye başlar, zirveye 2-3 gün içinde ulaşır. Serum yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. İnflamasyon sonlandıktan sonra CRP seviyeleri genellikle 3-7 gün içinde normal değerlere döner. Antibiyotik tedavisine yanıt olarak klinik durumda düzelme genellikle 48 saat içinde gözlemlenir (44). CRP, temel olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir; bununla birlikte, düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, lenfositler ve adipositler tarafından da üretilir (45). Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, kilo, lipid düzeyleri ve kan basıncı gibi birçok faktör, başlangıçta CRP düzeylerini etkileyebilir. CRP'nin 10 mg/L üzerindeki değerlerinin klinik olarak anlamlı inflamasyona işaret ettiği kabul edilir (46). CRP, geleneksel olarak enfeksiyonlar ve kardiyovasküler olayların bir belirtisi olarak kabul edilir. Son zamanlarda artan kanıtlar, CRP'nin inflamatuvar süreçlerde ve enfeksiyona karşı konakçı

yanıtlarında önemli roller oynadığını göstermektedir. Bu roller, kompleman yolu aktivasyonu, apoptozis, fagositoz, NO salınımı ve üretimi gibi süreçleri içerebilir (45).

Albümün: Albümün, negatif bir akut faz reaktanı olup karaciğerde üretilen önemli bir proteindir. Plazmadaki toplam proteinlerin yaklaşık yarısını (3,5-5 g/dL) oluşturur, çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik bir rol oynar. Asit-baz dengesini ve vücuttaki sıvı dağılımını düzenlemenin yanı sıra, ilaçlar ve hormonlar da dahil olmak üzere birçok maddenin taşıyıcısı olarak görev yapar (47). Albümün düzeyi ayrıca beslenme durumunu, organ fonksiyonlarını ve fiziksel aktivite durumunu hassas ve etkili bir şekilde yansıtan bir gösterge olarak kullanılmıştır (48). Sepsiste serum albümün düzeyi, inflamatuvar yanıtın, kapiller sızıntının ve organ fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabilir, yapılan bir çalışmada albümün için sınır değeri 2,6 g/dL olarak belirtilmiştir (49).

CRP/Albümün Oranı (CAR): Kim ve arkadaşları, başvuru anındaki serum CRP/albumin oranı >5,09 olan sepsis ve septik şok hastalarında kötü prognoz ile pozitif bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (50). Ranzani ve arkadaşları, CAR'ın şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında 90 günlük mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bulmuştur (51).

Kan Üre Nitrojeni (BUN) ve Kreatinin (Cr): Üre, diyet proteini ve doku protein döngüsünden elde edilen, karaciğerde üretilen birincil bir metabolittir. BUN, böbrek fonksiyonu, protein metabolizması ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi yansıtan önemli bir parametredir (52). Kreatinin ise kas kreatin katabolizmasının bir ürünüdür. Kan veya serumdaki üre nitrojeninin normal aralığı, litre başına 5-20 mg/dl veya 1,8-7,1 mmol arasındadır. Bu aralık, protein tüketimi, endojen proteinin katabolizması, vücuttaki su seviyesi, karaciğerde üre oluşumu ve böbreklerden üre atılımı gibi etmenlere bağlı olarak geniş bir spektrumda değişiklik gösterebilir. Şok, sepsis, kalp yetmezliği, yüksek proteinli diyet ve GİS kanaması gibi durumlarda BUN seviyeleri yükselebilir (53). Normal serum Cr seviyeleri kişinin vücut kas kütlesine ve kullanılan ölçüm tekniğine bağlı olarak değişir. Yetişkin erkekler için normal aralık 0,6-1,2 mg/dL'dir. Genellikle kas kütlesi daha düşük olan yetişkin kadınlar için normal aralık ise enzimatik yöntemle 0,5-1,1 mg/dL'dir (54).

BUN/Albümün Oranı (BAR): BAR, kritik hastalarda mortalite tahmininde değerli bir araç olarak bulunmuştur (55). BAR'ın beslenme durumu, dehidratasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonel rezervleri ile ilişkilendirildiği düşünülmektedir. BAR, toplum kökenli pnömoni, sepsis, GİS kanama, pulmoner emboli ve COVID-19 gibi çeşitli

hastalık türlerinde prognostik bir belirleyici olarak kabul edilir (56–59). Wang ve arkadaşlarının sepsis tanılı hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada sınır BAR değeri 8 mg/g olarak kabul edilmiştir (60).

Prokalsitonin (PCT): PCT, inflamatuvar sitokinlere (TNF-a ve IL-1 β gibi) ve bakteriyel toksinlere yanıt olarak vücuttaki birçok doku tarafından salgılanan bir protein olan kalsitonin hormonunun bir öncüsüdür (61). PCT düzeyi <0,5 μ g/L ise bu septik şoka ilerleme riskinin düşük; 0,5-2 μ g/L ise septik şoka ilerleme riskinin orta; >2 μ g/L olursa septik şoka ilerleme riskinin yüksek olduğunu gösterir (62). Sepsis tanısında, yetersiz duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle, antimikrobiyal tedavinin başlatılmasında PCT'nin tek başına kullanılması önerilmez (63).

Serum Laktat Düzeyi: Sepsis-3 kriterlerine göre, serum laktat değeri, septik şoku tespit etmek için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Septik şok; serum laktat seviyesinin $\geq$ 2 mmol/L, sıvı replasmanı ve vazopressör tedavi gerekliliği ile ilişkilidir (64).

Glukoz düzeyi: Sepsiste hastada Diyabet tanısı olmadan hiperglisemi (plazma glukoz >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L) meydana gelebilir.

Bilirubin düzeyi: Sepsiste, hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 mikromol/L) görülebilir.

2.5.2.3. Koagülasyon Testleri

Protrombin Zamanı (PT), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi (aPTT) ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR): Sepsis kaynaklı DIC durumunda, PT, aPTT ve INR belirgin şekilde uzayabilir ve trombositopeni görülür (65). Normal PT 11-14 sn, aPTT 25-35 sn arasındadır ve normal INR 0,8-1,1 kabul edilmektedir (66).

Fibrinojen (Faktör I): Fibrinojenin trombosit agregasyonunu teşvik etme, plazma viskozitesini artırma ve eritrosit agregasyonuna neden olma gibi iyi bilinen rollerinin yanı sıra, sistemik inflamasyonun akut fazını gösteren reaktif bir protein olduğu gösterilmiştir. Bu özellikler, fibrinojenin vasküler inflamasyon ve tromboz gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve dolayısıyla sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda prognostik bir belirteç olarak kullanılmasını desteklemektedir (67). Normal fibrinojen düzeyi erişkinlerde 200-400 mg/dL arasında değişmektedir (68). Yapılan bir çalışmada, septik şoklu hasta grubunda fibrinojen düzeylerinin 1. günden 3. güne kadar azaldığı görülmüştür (69).

D-Dimer (DD): D-dimer, fibrin birikimi ve stabilizasyonunun güvenilir ve hassas bir göstergesidir. Bu nedenle, plazmadaki varlığı genellikle trombüs oluşumunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak, DD seviyeleri trombozla ilgisi olmayan birçok durumda da yüksek olabilir. Normal DD düzeyi $<500 \mu\text{g/L}$ olarak kabul edilmektedir. D-dimer testi, DIC, venöz tromboembolizm (VTE), iskemik kardiyopati, felç ve trombolitik tedavi gibi trombozla ilişkili çeşitli klinik durumların tanı ve tedavisinde potansiyel olarak yararlı olabilir (70). Bazı çalışmalarda, sepsiste artan DD değerlerinin daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Ancak, diğer çalışmalar bu bulguları doğrulamakta başarısız olmuş ve DD'nin sepsiste prognostik değerinin orta veya zayıf olabileceğini ortaya çıkarmıştır (71).

Fibrinojen/Albümin Oranı (FAR): FAR, inflamasyonun yeni ortaya çıkan bir biyobelirteci olarak büyük ilgi görmektedir. Yapılan çalışmalar, FAR'ın çeşitli durumların belirlenmesinde ve prognoz tahmin edilmesinde potansiyel bir gösterge olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. FAR birimi, laboratuvarlarda kullanılan birimlere göre değişiklik göstermekte ve yine aynı şekilde yapılan çalışmalarda optimum cutoff değerleri değişmektedir (72). Dong ve arkadaşlarının neonatal sepsis hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada FAR cutoff değerleri $<57,06$ düşük, $57,06-83,98$ orta ve $>83,98$ yüksek FAR olarak kabul edilmiştir. FAR'ın yüksek seviyeleri çıkan aort anevrizmasının bir belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Yüksek FAR seviyelerinin kanser hastalarındaki mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, FAR'ın peritonit nedeniyle gelişen sepsis hastalarında ve COVID-19 hastalarında YBÜ'de öngörücü bir belirteç olduğu bulunmuştur (73).

Ruan ve meslektaşları tarafından yürütülen çalışma, FAR'ın akut iskemik inme sonrası hemorajik dönüşümle ilişkili olduğunu göstermiştir (74).

FAR, sistemik lupus eritematozus (SLE) aktivitesini belirlemede tanısal değere sahip olduğu gibi, diyabetik böbrek hastalığının teşhisinde ve ilerlemesinin izlenmesinde de yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca, FAR'ın neonatal sepsisin hem varlığının hem de ciddiyetinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (75–77).

2.5.2.4. Antikoagülan Proteinlerin Ölçümü

Antitrombin (AT): Pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan bir faktördür. Normal antitrombin aktivite aralığı %80-120 olup immünolojik olarak ölçümlerde normal düzeyi $17-30 \text{ mg/dL}$ aralığındadır. Sepsis sırasında antitrombin seviyeleri düşebilir, bu

da tromboz riskini artırabilir (78). Protein C ve S: Sepsis, protein C'nin tükenmesi ve aktive edilmiş protein C'nin bozulmuş üretimi gibi koagülasyon sisteminin önemli değişiklikleriyle karakterize edilir (79). Protein C ve S pıhtı oluşumunu ve aşırı pıhtılaşmayı önler. Sağlıklı bir yetişkinde Protein C aktivitesi genellikle 65-135 IU/dL, Protein S aktivitesi ise 60-113 IU/dL arasında seyretmektedir (80).

Trombomodulin: Endotel hücreleri tarafından üretilen Trombomodulin, trombinle birleşerek, trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürme yeteneğini inhibe eder ve aynı zamanda protein C'nin aktive edilmesini uyarır. Normal değeri $3,1 \pm 1,3$ ng/ml arasında değişmektedir. Sepsis gibi durumlarda, endotelial hasar ve sistemik inflamasyon, trombomodulin işlevinin bozulmasına neden olabilir (81).

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI): Doğal bir antikoagülan olup genellikle sağlıklı kişilerde yaklaşık 70 ng/mL olarak ölçülür. Sepsis, TFPI'nin tükenmesine veya azalmasına neden olabilir (79).

2.5.3. Skorlama Sistemleri

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE-II): APACHE skorlama sistemi, Genel YBÜ hastalarında mortalite tahmininde en yaygın olarak kullanılan skorlama sistemi olup dört kez güncellenmiştir (APACHE I-IV). APACHE-I, 1981'de geliştirilmiştir; 1985'te APACHE-II, 1991'de APACHE-III ve 2006'da APACHE-IV olarak güncellenmiştir. Arteriyel pH, oksijenasyon, vücut ısı, OAB, kalp atım hızı, solunum hızı, venöz HCO₃, serum sodyumu, serum potasyumu, serum kreatinin, hematokrit, lökosit ve GKS gibi birçok fizyolojik değişken APACHE-II'de değerlendirilmektedir (82). APACHE-II toplam skoru; A) Akut fizyoloji skoru, B) Yaş ve C) Kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç başlığın toplamından oluşur ve en düşük puan 0, en yüksek değer ise 71'dir. Yaş, fizyolojik rezervin azalmasını yansıttığından, hastalığın şiddeti ne olursa olsun ölüm oranını etkileyen bir faktör olarak görülür. APACHE-II'nin en önemli eksikliği, mekanik ventilasyon ve hemodinamik destek tedavisi için değerlendirme kriterlerinin bulunmamasıdır.

Tablo 10 APACHE-II Skoru

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler				Düşük değerler				
Puan	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı(rektal °C)	≥41	39 -40.9		38.5 -38.9	36 - 38.4	34 -35.9	32 - 33.9	30 - 31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı(mmHg)	≥160	130 -159	110 -129		70 - 109		50 - 69		≤49
Kalp hızı(atım/dk)	≥180	140 -179	110 -139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤39
Solunum hızı (/dk)	≥50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤5
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arteriyel gradient	≥ 500	350 -499	200 -349		< 200				
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
Arteriyel pH	≥ 7.7	7.6 -7.69		7.5 - 7.59	7.33 -7.49		7.25 -7.32	7.15 - 7.24	<7.15
Sodyum(mEq/l)	≥ 180	160 -179	155-159	150 - 154	130 - 149		120 -129	111 - 119	≤ 110
Potasyum (mEq/l)	≥ 7.7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 -3.4	2.5 - 2.9		< 2.5
Serum kreatinin(mg/dl)	≥ 3.5	2 -3.4	1.5 - 1.9		0.6 - 1.4		< 0.6		
Hematokrit(%)	≥ 60		50 -59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		< 20
Lökosit/mm ³ x 1000)	≥40		20-39.9	15- 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		< 1
Nörolojik puan	15 - Gerçek GKS								
(A)- Akut Fizyoloji Skoru(Yukarıdaki 12 vertinin puan toplamı)									
(B)- Yaş Puanları <44 = 0 Puan 45-54= 2 Puan 55-64= 3 Puan 65-74= 5 Puan ≥75 = 6 Puan	(C)- Kronik Sağlık Durumu: Geçmişte ciddi organ yetmezliği veya immunsupresyon var mı? a) Non-operatif veya acil opere edilmiş hastalar için 5 puan b) Elektif postoperatif hastalar için 2 puan						APACHE II SKORU A)+(B)+(C)=		

***Hepatik:** Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon verileri, portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanamaları, hepatik yetmezlik, ensefalopati, koma epizodları. **Kardiyovasküler:** İstirahatte veya minimal aktivitede angina veya kardiyak semptom. **Respiratuvar:** Merdiven çıkma, ev işlerini yapma gibi ekzersizleri kısıtlayan kronik restriktif, obstrüktif hastalık veya kronik hipoksi, hiperkapni,sekonder polisitemi, ağır pulmoner hipertansiyon (>40mmHg) veya ventilatör bağımlılığı olan hastalar. **Renal:** Kronik hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar. **İmmunsupresyon:** İmmunosupresör, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid tedavisi alanlar, lösemi, lenfoma, AIDS gibi enfeksiyona rezistansı baskılayacak kadar ilerlemiş hastalığı olanlar.

(Akavipat ve ark., 2019)

Glasgow Koma Skalası (GKS): Glasgow Koma Ölçeği, ilk olarak 1974 senesinde Glasgow Üniversitesi'nde beyin ve sinir cerrahisi profesörleri Graham Teasdale ve Bryan Jennett tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek, tüm akut tıbbi durumlarda ve travma hastalarında bilinç bozukluğunun tarafsız bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (83). Göz açma yanıtı (E) 1-4, sözlü yanıt (V) 1-5 ve motor yanıt (M) 1-6 puan arası olarak değerlendirilir ve hepsinin toplamı olarak hesaplanır. Toplam skor bu nedenle 3-15 arasında değerlere sahiptir. GKS, çeşitli kılavuzlar ve değerlendirme sistemleri için önemli bir ölçüttür. Bu kılavuzlar arasında travma kılavuzları (Örneğin: İleri Travma Yaşam Desteği), Beyin Travması Vakfı'nın şiddetli TBI (Travmatik Beyin Hasarı) kılavuzları, yoğun bakım puanlama sistemleri (APACHE II, SOFA gibi) ve Gelişmiş Kardiyak Yaşam Desteği yer almaktadır (84).

Tablo 11 Yetişkinde GKS

GÖZ AÇIKLIĞI	MOTOR YANIT	SÖZEL YANIT
Spontan (4)	Komutlara uyuyor (6)	Oryante (5)
Sözel uyararla (3)	Ağrıyı lokalize ediyor (5)	Uyumsuz ve kendiliğinden yanıt (4)
Ağrılı uyararla (2)	Ağrıya geri çekme (4)	Anlamsız kelimeler (3)
Tepki yok (1)	Anormal fleksiyon (3)	Anlamsız sesler (2)
	Anormal ekstansiyon (2)	Cevap yok (1)
	Tepki yok (1)	

(Jain ve ark., 2023)

Glasgow Prognostik Skor (GPS): Forrest ve arkadaşları tarafından 2003 yılında GPS oluşturulmuştur. GPS, çeşitli kanser kohortlarında incelenmiş ve bu çalışmalar genellikle skorun artmasıyla birlikte prognozun kötüleştiğini göstermiştir. Ancak, her kanser türü ve her hasta için sonuçlar farklılık gösterebilir. Hasta seçimi, kanserin evresi, türü ve diğer klinik özellikler gibi faktörler, hayatta kalma oranlarını büyük ölçüde etkiler. Örneğin, bazı kanser türlerinde daha yüksek GPS skoru, daha agresif bir hastalık ve kötü prognozla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, erken evre kanserlerde GPS'nin prognostik değeri sınırlı olabilirken, ileri evre kanserlerde daha belirgin olabilir (85).

Tablo 12 GPS ve Modifiye Edilmiş GPS

Glasgow Prognostik Skoru (GPS)	PUANLAR
C-Reaktif protein ≥ 10 mg/l ve albümin ≥ 35 g/l	0
C-Reaktif protein > 10 mg/l	1
Albümin < 35 g/l	1
C-Reaktif protein > 10 mg/l ve albümin < 35 g/l	2
Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS)	
C-Reaktif protein ≤ 10 mg/l ve albümin ≥ 35 g/l	0
C-Reaktif protein > 10 mg/l	1
C-Reaktif protein > 10 mg/l ve albümin < 35 g/l	2

(Forrest ve ark., 2003)

GPS değerlendirilirken CRP ve albümin seviyeleri dikkate alınır. GPS vücuttaki inflamatuvar süreçleri ve beslenme durumunu değerlendirmede kullanılabilir. GPS'nin yüksek olması hem inflamasyonun olduğunu hem de yetersiz beslenmenin varlığını gösterebilir (43).

Bu skarlama sistemi şu şekildedir:

- *GPS 2: CRP seviyesi 1,0 mg/dL'den yüksek ve albümin seviyesi 3,5 g/dL'den düşük ise*
- *GPS 1: Ya CRP seviyesi 1,0 mg/dL'den yüksek ya da albümin seviyesi 3,5 g/dL'den düşük ise*
- *GPS 0: CRP seviyesi 1,0 mg/dL veya daha az, albümin seviyesi 3,5 g/dL veya daha yüksektir.*
- *GPS 2, en yüksek risk grubunu, GPS 0 ise en düşük risk grubunu temsil eder (86).*

2.6. Sepsis ve Septik Şokta Tedavi Kavramları

2.6.1. Sepsiste Kaynağın Taranması ve Nedensel Terapi

Başarılı sepsis tedavisi için; devam eden immün dengesizliğin altında yatan enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmayı hedeflemek temel öneme sahiptir (87). Cerrahi müdahalelerin yanı sıra mevcut damar içi kateter ve cihazların çıkarılması da düşünülmelidir. Kan kültürleri (aerobik ve anaerobik kan kültürleri dahil) ve diğer biyolojik örnekler alınmalı ve en kısa sürede

antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır (88). Altta yatan enfeksiyonun nedensel tedavisi ve hemodinamik yönetim aynı anda gerçekleştirilmelidir.

Tedavide ikinci ana destek, antibiyotik tedavisidir. 2016 SSC kılavuzuna göre, sepsis/septik şok tanısı konan hastalarda, tüm patojenleri kapsayan geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların ampirik olarak uygulanması önerilmektedir. Septik şokta, tahmini antibiyotik tedavisi, muhtemel patojenlere karşı çeşitli kategorilerde en az iki antibiyotik barındırmalı ve ilk 1 saat içerisinde hemen başlanmalıdır (87). Kaynak patojen belirlenir belirlenmez başlangıç tedavisinin daraltılması tavsiye edilir (89).

2.6.2. Sepsiste Destekleyici Terapiler

2.6.2.1. Sıvı Resüsitasyonu ve Sepsis Tedavi Paketleri

Başlangıç resüsitasyonu ve intravasküler volüm replasmanı için kristaloidler dışındaki sıvıların kullanılması önerilmemektedir. Hidroksietil Starch (HES) septik hastalarda kullanılmamalıdır. Erken hedefe yönelik tedavi (EGDT) ve sepsiste sağkalım tedavi paketleri, sepsiste hemodinamik tedavi yönetiminin temelini oluşturur. EGDT; belli bir protokole göre uygulanan tedavi ve bu tedaviler ile ulaşılmaya çalışılan hedeflerden oluşur (90).

SSC, 2005 yılında 6.saat ve 24. saat tedavi paketleri hazırlamış 2008,2012,2013,2016 ve 2018 yıllarında bu paketleri güncellemiştir (91).

2008’de hipotansiyon ve laktat yükselmesini tedavi etme amaçlı kristaloid infüzyonu 20 ml/kg iken 2012’de 30 ml/kg’a çıkarılmıştır. 2008 sepsis 24 saatlik tedavi paketi (Steroidler, aktive protein C, glisemik kontrol ve mekanik ventilatör desteği altındaki hastalarda düşük plato basıncı) 2012’de kılavuzdan çıkarılmıştır (34).

2016’daki kılavuzda ise ilk 3 saat, 30 ml/kg kristalloid bolusu ile başlangıç resüsitasyonuna devam edilmesi vurgulanmıştır. İlk bolus sonrası resüsitasyon ya vital bulgular, kapiller dolum zamanı, nabız ve cilt bulguları dahil tekrarlanan fizik muayene ya da CVP, Scvo2, yatak başı ultrason veya sıvı duyarlılığının dinamik değerlendirilmesini içeren testlerle yönlendirilir. CVP için 2-8 mmHg, Scvo2 için %70 veya SvO2 için %65 değerlerini öneren önceki kılavuzlardan farklı olarak yeni kılavuz resüsitasyonu yönlendirmek için hedef CVP veya ScvO2 değerlerine yer vermemektedir (87). CVP, resüsitasyonun hedeflenmesi için kullanılmamalı, ancak durdurma kuralı olarak kullanılmalıdır. Sıvı resüsitasyonu sırasında CVP hızla 2 mm Hg’den fazla artarsa veya mutlak CVP 8-12 mm Hg’den büyükse, ya da hacim yüklenmesi belirtileri (nefes darlığı, pulmoner raller veya göğüs radyografisinde pulmoner ödem) görülürse, sıvı infüzyonunun durdurulması gerekir (87,92).

Tablo 13 SSC 2016 ya göre 3. ve 6. Saatte Hedeflenen Tedavi Paketleri

İlk 3 saatte yapılması gerekenler:	İlk 6 saatte yapılması gerekenler:
Laktat seviyesi ölçülmeli, yüksekse tekrar ölçüm yapılmalı	Yeterli volüm desteğine rağmen hasta hala hipotansif (OAB $\leq$ 65 mmHg) ise vazopressör desteği düşünülmeli
Kan kültürleri alınmalı	Devam eden hipotansiyon ve/veya başlangıç laktat değeri $\geq$ 4 mmol/L ise volüm durumu ve doku perfüzyonu tekrar değerlendirilmeli
Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonunda 30 ml/kg kristaloid sıvı bolusu uygulanmalı	Laktat normal değerlere getirilmeli

(Yoğun Bakım Protokolleri, 2017)

2018 yılında yapılan son güncellemede ise en önemli değişiklik, resüsitasyon ve yönetime derhal başlanması amacıyla ‘‘3 saatlik ve 6 saatlik paket’’lerin tek bir ‘‘1 saatlik paket’’ halinde birleştirilmesidir (88).

Tablo 14 SSC 2018 Güncellemesi: 1. Saat Tedavi Paketi

Paket Ögesi	Tavsiye derecesi ve kanıt düzeyi
1. Laktat düzeyini ölçülmeli. Başlangıç laktat >2 mmol/L ise ölçüm tekrarlanmalı	Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi
2. Antibiyotik tedavisi başlamadan önce kan kültürleri alınmalı	En iyi uygulama bildirimi
3. Geniş spektrumlu antibiyotikler yönetilmeli	Güçlü öneri, orta kalitede kanıt
4. Hipotansiyon veya laktat $\geq$ 4 mmol/L ise 30 ml/kg kristaloid sıvı hızla başlanmalı	Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi
5. Sıvı resüsitasyonu esnasında/sonrasında hasta hipotansif ise OAB $\geq$ 65 mmHg tutacak şekilde vazopressör desteği başlanmalı	Güçlü öneri, orta kalitede kanıt

(Levy ve ark., 2018)

Son çalışmalar, özellikle önceden HT tanısı olan hastalarda OAB hedeflerinin 70-75 mmHg veya 80-85 mmHg arasında olabileceğini göstermektedir (92). Diyastolik kan basıncının (DKB) düşük olması; arteriollerin genişlemesi, sol ventrikül oksijen ihtiyacında artış ve bozulmuş koroner perfüzyon ile ilişkilidir. Bu nedenle, septik şokta düşük DKB, erken vazopressör başlanmasıyla fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde kullanılabilir. OAB $\geq$ 65 mmHg ile birlikte DKB hedefinin en az 50 mmHg olarak tutulması hedeflenmelidir (93).

2.6.2.2. Kortikosteroidler

SSC kılavuzları, kortikosteroidlerin (50 mg iv, her 6 saatte bir veya 200 mg/gün doz, sürekli iv infüzyon hidrokortizon) yalnızca vazopressöre bağımlı refrakter septik şoklu ve sıvı

resüsitasyonuna yanıt vermeyen hastalarda kullanılmasını önermektedir. Vazopressöre bağımlı refrakter şok, hastaların en az 4 saattir $\geq 0.25 \mu\text{g/kg/dak}$. dozda noradrenalin veya adrenalin alıyor olması şeklinde tanımlanabilir (94).

2.6.2.3. Vazopressör ve İnotrop Destek Tedavisi

Sepsis ve septik şok fizyopatolojisinde, vasküler geçirgenlikte artış ve vazodilatasyon önemli bir rol oynar (10). Vazopressör destek tedavisinin amacı, bu patolojik vazodilatasyonu tersine çevirerek değişen kan akışı dağılımını düzeltmektir (92).

2.6.2.4. Sepsis Tedavisinde Kullanılan Vazoaktif Ajanların Farmakolojik Özellikleri

Norepinefrin: Septik şok için önerilen birinci basamak vazopressör ajandır. Güçlü bir alfa-adrenerjik, minimal bir beta-adrenerjik agonist etkilere sahiptir. OAB'yi artırır, patolojik kalp hızı artışına sebep olmaz. Kalbin preloadunu ve beta-2 reseptörlerini uyarıp kalp kasının kasılmasını arttırarak kardiyak indeksi iyileştirir. Dozaj genellikle $0,2-1,5 \mu\text{g/kg/dakika}$ arasında değişir ve sepsiste alfa reseptör azalması nedeniyle $3,3 \mu\text{g/kg/dakika}$ kadar yüksek dozlar kullanılabilir (95).

Epinefrin: Epinefrin, yalnızca geleneksel ajanlara yanıtız hastalarda önerilmektedir. Epinefrin, kardiyak indeksi ve kalp atım hacmini artırmanın yanı sıra sistemik vasküler direnci ve kalp hızını artırarak OAB'yi yükseltebilir. Ayrıca bu ajan oksijen dağıtımını ve oksijen tüketimini artırabilir, miyokard iskemisi ve aritmi gelişmesini teşvik edebilir. Splanknik kan dolaşımını bozabilir. İskelet kası beta-2 reseptörlerini uyarıp aerobik laktat üretimini arttırabilir (92).

Fenilefrin: Öncelikle anestezide kan basıncını arttırmak için kullanılan pür alfa-1 agonist bir ajandır (87). 2016 güncellemesinde, fenilefrin artık septik şok tedavisi için araştırma protokolleri dışında önerilmemektedir. Splanknik vazokonstriksiyon yapma potansiyeli olan fenilefrinin intrinsik kardiyak fonksiyonlar üzerinde de olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (96,97).

Dopamin: Dopamin dozajı genellikle $2-20 \mu\text{g/kg/dakika}$ arasında değişir ancak etkileri doza bağılıdır. Dopamin, özellikle periferik vazokonstriksiyonun mevcut olduğu ve kalp debisinin dokulara yeterli perfüzyonu sağlayamadığı soğuk şok durumunda faydalı olabilir. Dopaminin renal dozlarda kullanımından vazgeçilmelidir (98).

Sentetik İnsan Anjiyotensin II (AT-II): AT-II, özellikle septik veya diğer dağıtım şoku olan yetişkin hastalarda kan basıncını arttırmak için kullanılabilir. Normal doz aralığı

1,25-40 ng/kg/dakika arasında değişir ve 40 ng/kg/dakikayı aşmamalıdır. Klinik çalışmalarda tromboembolizm riski gözlemlenmiştir (99).

Vazopressin: Tek başına ve ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir. Noradrenalin dozunu düşürmek için ya da hedef OAB artışını sağlamak için ek vazopressör olarak önerilmektedir. Genellikle 0,01-0,03 ünite/dakika dozunda kullanılır. Ancak, 0,04 ünite/kg'dan fazla bir doz önerilmez. Yüksek dozlarda kullanımı, kardiyak, splanknik ve dijital iskemiler gibi bazı istenmeyen etkilere neden olabilir (96).

Dobutamin: Kalp fonksiyonu bozulmuş ve yeterli preloada rağmen kardiyak outputu azalmış bazı hastalarda dobutamin genellikle ilk tercih olarak kullanılır. Dobutamin, kalbin kontraktilitesini ve böylece kardiyak outputu artırarak doku perfüzyonunu iyileştirebilir. Dobutamin tedavisi sırasında hipotansiyon ve taşikardi gelişebilir. Bu durumlar, dobutamin dozunun azaltılmasını hatta kesilmesini gerektirebilir (100).

Milrinon ve diğer fosfodiesteraz 3 (PDE-3) inhibitörleri: Tüm PDE-3 inhibitörleri miyokardiyal kasılmayı ve gevşemeyi hızlandırır ve kalp yetmezliğinde potansiyel bir tedavi seçeneğidir. Pozitif inotropi ile arteriyel ve venöz dilatasyon etkilerinin birleşimi, "inodilatatörler" olarak adlandırılmalarına yol açmıştır (101). Sepsis ve septik şokta kullanımı daha çok pediatrik popölasyonda görölmektedir ve katekolaminlere ilave olarak uygulandığında kardiyovasküler fonksiyonu iyileştireceği yönünde çalışmalar mevcuttur (102).

Levosimendan ve diğer kalsiyum duyarlılaştırıcılar: Genellikle kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır (101). Sepsiste levosimendan kullanımı miyokardiyal disfonksiyon varlığında önerilmemektedir (19).

2.6.2.5. Kan Ürünlerinin Kullanımı ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DIC) Yönetimi

2016 kılavuzunda kan ürünleri kullanımı ile ilgili önerilerde daha kısıtlayıcı bir transfüzyon hedefi mevcuttur. Özellikle miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut hemoraji gibi olaylar yoksa, eritrosit transfüzyonu sadece hemoglobin<7 g/dL ise düşünölmelidir (87).

Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoetin uygulaması önerilmemektedir (103).

Trombosit düzeyi, belirgin bir hemoraji olmasa bile $>10,000/mm^3$ ($10 \times 10^9/L$) olduğunda veya hastada kanama riski olup $>20,000/mm^3$ ($20 \times 10^9/L$) olduğunda, profilaktik trombosit replasmanı önerilmektedir. Aktif hemoraji, cerrahi veya invaziv işlem gerektiğinde ise $50,000/mm^3$ ($50 \times 10^9/L$) ve üzerinde trombosit düzeyleri önerilmektedir.

DIC ve aktif kanaması olan, uzamış PT ve aPTT olan hastaların yanı sıra invaziv bir işleme tabi tutulabilecek hastalarda TDP uygulanması düşünülebilir.

TDP transfüzyonu yapılamıyorsa, faktör konsantreleri (protrombin kompleks konsantresi) verilebilir. TDP tedavisine rağmen ısrarcı şiddetli hipofibrinojenemi (<1 g/L) vakalarında, fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat uygulanması düşünülebilir.

Sepsis ve septik şok tedavisinde antitrombin ajanlar önerilmemektedir. Ayrıca, rekombinant aktifleştirilmiş protein C'nin (rhAPC) tedavide artık yeri yoktur.

Primer hiperfibrinolitik durumla karakterize edilen ve ciddi kanamayla başvuran DIC hastalarında, traneksamik asit uygulanması düşünülebilir. Traneksamik asit, genellikle 1 gram dozunda her 8 saatte bir uygulanır. Bu tedavi yaklaşımları, DIC ve aktif kanaması olan hastaların yönetiminde kullanılabilir ve hastanın durumuna ve ihtiyaçlarına göre bireysel olarak belirlenmelidir (104).

2.6.2.6. Venöz Tromboemboli (VTE) ve Stres Ülser Profilaksisi

Kontrendike bir durum olmadıkça, VTE riskini azaltmak için tüm hastalara profilaksi sağlanmalıdır. Bu profilaksi için düşük molekül ağırlıklı Heparin (DMAH-LMWH) kullanılması önerilir. Farmakolojik profilaksinin kontrendike olduğu veya ek olarak mekanik VTE profilaksisi gerekebilen durumlarda bacak kompresyon cihazları veya venöz kan akışını artırmak için aralıklı pnömotik cihazlar gibi mekanik profilaksi uygulanabilir (104). GİS kanama için risk faktörü taşıyan hastalarda, PPI veya H2-reseptör antagonistleri kullanılmalı, kanama riski olmayanlarda stres ülser profilaksisi önerilmemektedir (87).

2.6.2.7. Glisemik Kontrol ve Bikarbonat Tedavisi

SSC kılavuzları, yoğun bakım hastalarında glikoz seviyesinin 180 mg/dL'nin altında tutulmasını önermektedir. Hipoperfüzyona bağlı laktik asidozu ve pH düzeyi >7.15 olan hastalarda sodyum bikarbonat kullanımı önerilmemektedir (87).

2.6.2.8. Sedasyon

Mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda sedasyon için deksmedetomidin kullanılabilir. Deksmetomidin, seçici alfa-2 adrenoreseptör agonisti olarak etki göstererek sedatif, anksiyolitik etkilidir ve opioid ihtiyacını azaltır (105,106).

2.6.2.9. Renal Replasman Tedavisi (RRT)

Sepsis ve ABY olan hastalarda sürekli/aralıklı RRT yapılabilir. Hemodinamisi unstabil olan hastalarda sürekli RRT'nin kullanılması, sıvı dengesinin sürdürülmesine yardımcı olacağından önerilir (87).

2.6.2.10. Metabolik ve Beslenme Desteği

ASPEN kılavuzlarına göre, kritik hastalarda şiddetli sepsis veya septik şok tanısının doğrulanmasından sonraki 24-48 saat içinde enteral beslenme (EN) tedavisi başlanması önerilmesine rağmen, şiddetli sepsisin akut fazının erken döneminde EN ile özel parenteral beslenme (PN) veya tamamlayıcı PN kullanımından kaçınılması gerektiğini belirtir (107). Sepsis/septik şoklu yetişkinler için iv C vitamini kullanılması önerilmemektedir (19).

2.6.2.11. Ventilasyon-Oksijen Hedefi

Ventilasyon stratejileri konusunda son sistemik derlemeler, septik hastalar için düşük tidal hacimli ventilasyonun klinik sonuçları iyileştirebileceğini öne sürmektedir. NIV/MV'den kaynaklanan yüksek intratorasik basınç, kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilir ve venöz dönüşü azaltarak kalp debisini azaltabilir. Bu etkiyi önlemek için, sepsisli akut hipoksik solunum yetmezliği olan hastalar için yüksek akışlı nazal kanüllerin (HFNC) kullanımı önerilmiştir (108).

Mekanik Ventilasyon Uygulaması: Mevcut öneriler, 4-8 mL/kg'lık düşük bir tidal hacmin kullanılması ve 30 cmH₂O seviyesindeki transpulmoner basıncın aşılmasındır (109). Güncel 2023 ARDS kılavuzunda, "yüksek PEEP uygulama"nın mortalite ile ilişkisi konusunda net bir görüş bulunmamaktadır ve kılavuz, hem "kısa" hem de "uzun" süreli recruitment manevralarına karşı olduğunu bildirmektedir (19,109).

Sepsis kaynaklı orta-şiddetli ARDS'de yetişkinler için günde en az 12 saat prone pozisyonlama ve aralıklı nöromusküler blokaj ajanı kullanılması önerilmektedir (19).

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO): Sepsis ilişkili şiddetli ARDS'li yetişkinlerde, tecrübeli ve bu tedaviyi sürdürebilecek altyapısı olan merkezlerde, konvansiyonel MV uygulaması başarısız olduğu zaman veno-venöz (VV) ECMO kullanılması önerilir (110).

2.6.2.12. Kan Temizleme Yöntemleri

Çok düşük kaliteli kanıtlar, hemoperfüzyon, hemofiltrasyon veya plazmaferezin sepsis/septik şokta mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir ancak polimiksin B hemoperfüzyon kullanılması önerilmemektedir (111).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olup, 01/01/2021 ile 21/09/2023 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi yoğun bakım ünitesine kabul edilen, Sepsis-3 tanı kriterleri göz önünde bulundurularak Sepsis tanısı konulan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dair etik kurul onayı İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu 21.09.2023 tarihli toplantısında 0419 sayı no ile alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- ESICM ve SCCM Sepsis-3 kriterlerine göre Sepsis tanısı almış olmak
- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Yoğun bakım takibi endikasyonu almış olmak ve YBÜ’de 24 saatten uzun yatışı olmak

3.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- ESICM ve SCCM Sepsis-3 kriterlerine göre Sepsis tanısı almamış olmak
- Travma nedenli yatışı olmak

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakıma kabulünün ilk 24 saatinde rutin olarak alınan kan tetkikleri değerlendirildi. Çalışmaya dair veriler hastane veri tabanından (Probell) elde edildi. Öncelikle hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık hikayesi, yoğun bakım yatış tarihi gibi demografik veriler yanında yatış anındaki mekanik ventilasyon ve inotrop desteği gibi veriler de kaydedildi. Arteriyel pH, PaCO₂, PaO₂, albümin, CRP, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, sodyum, potasyum, serum kreatinin, kan üre azotu, hematokrit, lökosit, lenfosit, monosit, platelet ve yoğun bakıma kabul edildiği andaki Glasgow koma skoru kaydedildi. Fibrinojen/albümin, CRP/albümin, BUN/albümin, Lenfosit/monosit oranları hesaplandı. APACHE II ve Glasgow prognostik skorları hesaplandı ve hastalar yoğun bakım ünitesinden taburculuk şekline göre: Grup I taburcu olan grup, Grup II exitus (ex) olan grup olarak sınıflandırıldı. İstatiksel analizler sonrası yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde bakılan Fibrinojen/albümin, CRP/albümin, BUN/albümin, Lenfosit/monosit oranları ile mortalite arasındaki ilişki ve bunların APACHE-II skoruyla korelasyonları değerlendirildi ve her bir değer için mortalitede anlamlı cutoff değerleri belirlenmeye çalışıldı.

3.3. Etik Kurul Onay Numarası

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu 21.09.2023 tarihli toplantısı, Sayı No: 0419

3.4. Çıkar Çatışması

Veriler toplanırken, analiz edilirken ve laboratuvarın kullanılmasında herhangi bir kişi ya da kurumdan fayda görülmemiş, maddi ve manevi herhangi bir destek alınmamıştır. Çıkar çatışması yoktur.

3.5. Veri Analizi

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 22.00 (SPSS Inc., USA) istatistik programı kullanılarak analiz yapılmıştır. Hastalara ait değişkenler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sayı (n) ve yüzde değerleri (%) ile belirtilmiştir. Verilerin normal dağılım kriterleri; çarpıklık-basıklık değerleri hesaplanarak bulunmuş olup Tablo 15’te gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi, sayısal değişkenler için normal dağılım kriterleri göz önünde bulundurularak Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi ile mortalite üzerine etkisi olan parametreler belirlenmiştir. ROC analizinde mortalitenin tahmin edilebilmesi için çeşitli parametrelere ait cutoff (kesme) değerleri hesaplanmıştır. Belirlenen cutoff değerlerine karşılık gelen sensitivite ve spesifite değerleri de hesaplanmıştır. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 35 (%35)'i kadın, 65 (%65)'i erkektir. Hastaların yaş ortalaması $69,81 \pm 13,97$ (en küçük 30, en büyük 94 yaş) idi. Hastaların demografik özellikleri, yoğun bakıma yatışları sırasında invaziv mekanik ventilasyon ve inotrop ihtiyaçları, çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm laboratuvar parametreleri ve kullandığımız skorum sistemleri Tablo 15'te gösterilmiştir.



Tablo 15 Tanımlayıcı Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	65	65,0
Kadın	35	35,0
Entübasyon		
Var	66	66,0
Yok	34	34,0
İnotrop		
Var	44	44,0
Yok	56	56,0
	Mean±SD	Median (Min.-Max.)
Yaş	69,81±13,97	70,5 (30-94)
GKS	9,11±4,49	9,5 (3-15)
APACHE-II	27,93±9,66	28 (8-53)
GPS	1,76±0,49	2 (0-2)
FAR	19,57±10,43	17,68 (0-62,56)
CAR	6,86±7,09	4,52 (0,02-47,69)
BAR	1,76±1,23	1,33 (0,31-5)
LYM/MONO	3,09±5,04	1,39 (0,25-28)
CRP	143,49±110,89	121 (0,6-517)
Albumin	26,07±7,52	26 (3,9-44)
Fibrinojen	474,97±210,92	435 (144-1087)
D-Dimer	2504,8±3430,46	1224 (217-19587)
Procalcitonin	11,28±21,98	2,27 (0,05-97,7)
WBC	16,32±12,2	14,96 (0,54-102,3)
LYM	2,12±7,8	0,82 (0,08-77,7)
MONO	0,81±0,56	0,73 (0,01-2,93)
PLT	271,94±171,14	232,5 (3-847)
HCT	32,08±6,94	30,15 (16,9-49,8)
BUN	41,03±25,5	33,5 (10-126)
CR	1,93±1,52	1,43 (0,41-8,87)
NA	138,81±7,44	139 (111-160)
K	4,14±0,85	3,96 (2,52-7,33)
pH	7,35±0,16	7,37 (6,91-7,7)
PaCO2	41,72±16,18	37,7 (6,4-83)
PaO2	95,45±51,6	81 (19-266)

GKS: Glasgow koma skalası, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru, GPS: Glasgow prognostik skor, FAR: Fibrinojen/Albümin, CRP: C-Reaktif Protein, CAR: CRP/Albümin, BUN: Kan üre azotu, BAR: BUN/Albümin, LYM: Lenfosit, Mono: Monosit, LYM/MONO: Lenfosit/Monosit, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Platelet, HCT: Hematokrit, Cr: Kreatinin, NA: Sodyum, K: Potasyum, PaCO2: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

Hastaların %66'sı (n=66) YBÜ'ye yatışı sırasında entübe idi ve %44'ü (n=44) inotrop desteği altında YBÜ'ye kabul edilmişti. Hastaların GKS değerleri 3-15 arasında değişmekte olup ortalama GKS 9,11 ($\pm 4,49$) olarak, APACHE-II Skorları 8 ile 53 arasında değişmekte olup ortalama APACHE-II Skoru 27,93 ($\pm 9,66$) olarak saptanmıştır.

Tablo 16 Mortaliteye Göre Cinsiyet, Entübasyon ve İnotrop Oranları Dağılımı

		Grup 1 (Taburcu)		Grup 2 (Ex)		X ²	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	27	71,1	38	61,3	0,987	0,320
	Kadın	11	28,9	24	38,7		
Entübasyon	Var	20	52,6	46	74,2	4,881	0,027
	Yok	18	47,4	16	25,8		
İnotrop	Var	9	23,7	35	56,5	10,266	0,001
	Yok	29	76,3	27	43,5		

Pearson Chi-Square

Hastaların mortalite durumlarına bakıldığında, %62'si (n=62) exitus oldu. Ex olanların %61,3'ü (n=38) erkek, %38,7'si (n=24) kadındı. Araştırmaya alınan hastaların cinsiyetleri açısından taburcu olan ile ex olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Entübasyon varlığının oranı, ex grupta taburcu olan gruba göre yüksek bulundu. Ex grupta %74,2 iken taburcu olan grupta %52,6'dır. İnotrop desteği oranı ex grupta taburcu gruba göre daha yüksek bulundu. Ex grupta %56,5 iken taburcu grupta bu oran %23,7'dir. Entübasyon ve inotrop değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Tablo 17 Mortaliteye Göre Ek Hastalık Oranları Dağılımı

		Taburcu		Ex		X ²	p
		n	%	n	%		
Hipertansiyon (HT)	Var	17	44,7	29	46,8	0,039	0,843
	Yok	21	55,3	33	53,2		
Diyabetes Mellitus (DM)	Var	10	26,3	22	35,5	0,91	0,340
	Yok	28	73,7	40	64,5		
KOA ve diğer pulmoner patolojiler	Var	6	15,8	8	12,9	0,163	0,686
	Yok	32	84,2	54	87,1		
Renal patolojiler	Var	5	13,2	16	25,8	2,272	0,132
	Yok	33	86,8	46	74,2		
Kardiyovasküler hastalıklar	Var	17	44,7	29	46,8	0,039	0,843
	Yok	21	55,3	33	53,2		
Maligniteler ve metastazlar	Var	12	31,6	18	29	0,073	0,787
	Yok	26	68,4	44	71		
Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar	Var	10	26,3	24	38,7	1,613	0,204
	Yok	28	73,7	38	61,3		
Nöromusküler hastalıklar	Var	3	7,9	1	1,6	2,421	0,152
	Yok	35	92,1	61	98,4		
Hematolojik / romatolojik hastalıklar	Var	0	0	3	4,8	1,896	0,286
	Yok	38	100	59	95,2		
Endokrinolojik hastalıklar	Var	3	7,9	5	8,1	0,001	1,000
	Yok	35	92,1	57	91,9		
Gastroenterolojik hastalıklar	Var	0	0	2	3,2	1,251	0,524
	Yok	38	100	60	96,8		
Ürolojik hastalıklar	Var	4	10,5	5	8,1	0,174	0,727
	Yok	34	89,5	57	91,9		
Enfeksiyöz hastalıklar	Var	1	2,6	3	4,8	0,299	1,000
	Yok	37	97,4	59	95,2		
Hemorajik hadiseler	Var	0	0	3	4,8	1,896	0,286
	Yok	38	100	59	95,2		
Post-operatif	Var	2	5,3	9	14,5	2,06	0,198
	Yok	36	94,7	53	85,5		
Diğer	Var	2	5,3	3	4,8	0,009	1,000
	Yok	36	94,7	59	95,2		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

KOA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Diğer: Obezite, Palyatif bakım hastası, Glokom

Hastaların ek hastalıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,05$).

Tablo 18 Mortaliteye göre yaş, GKS, APACHE-II ve GPS değerleri ortalama dağılımı

	Taburcu		Ex		Z	p
	Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Yaş	67,71±15,99	71 (30-92)	71,1±12,54	69 (42-94)	-0,565	0,572
GKS	10,5±4,29	10 (3-15)	8,26±4,42	7,5 (3-15)	-2,532	0,011
APACHE-II	23,39±8,51	23 (9-39)	30,75±9,31	30 (8-53)	-3,488	0,000
GPS	1,71±0,52	2 (0-2)	1,79±0,48	2 (0-2)	-0,968	0,333

Mann Whitney U analizi

Mortaliteye göre yaş, GKS, APACHE-II ve GPS değerleri incelendiğinde; GKS ve APACHE-II skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında min ve max GKS değerlerinde bir farklılık olmamakla beraber taburcu olan grupta ortalama GKS değeri 10,5 ($\pm 4,29$) saptanırken ex olan grupta ortalama GKS değeri 8,26 ($\pm 4,42$) olarak tespit edilmiştir. Taburcu olan grupta ortalama APACHE-II skoru 23,39 ($\pm 8,51$), ex olan grupta ise 30,75 ($\pm 9,31$) olarak saptanmıştır. Yine max APACHE-II skoru 53 olarak tespit edilmiş olup bu değer ex olan hasta grubunda yer almaktadır. Yaş ve GPS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19 Mortaliteye Göre Laboratuvar Değerleri Ortalama Dağılımı

	Taburcu		Ex		Z	p
	Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
FAR	18,7±11,59	15,06 (0-62,56)	20,1±9,7	20,49 (5,85-47,42)	-0,984	0,325
CAR	6,4±8,68	3,33 (0,09-47,69)	7,14±5,97	5,62 (0,02-22,77)	-1,232	0,218
BAR	1,44±1,17	1,06 (0,33-4,36)	1,96±1,23	1,78 (0,31-5)	-2,429	0,015
LYM/MONO	2,45±3,49	1,24 (0,27-19)	3,48±5,79	1,72 (0,25-28)	-1,278	0,201
CRP	132,77±104,8	107,15 (3,6-417)	150,05±114,79	131,5 (0,6-517)	-0,721	0,471
Albümin	27,89±7,84	28 (3,9-44)	24,95±7,16	24,5 (11-41)	-2,061	0,039
Fibrinojen	483,68±209,64	492 (209-979)	469,77±213,22	435 (144-1087)	-0,286	0,775
D-Dimer	1468,15±2067,55	792 (227-11138)	3056,56±3873,13	1747,5 (217-19587)	-3,185	0,001
Procalcitonin	6,65±16,68	1,17 (0,05-90)	14,12±24,37	3,21 (0,06-97,7)	-2,716	0,007
WBC	15,25±8,43	13,31 (0,54-32,52)	16,98±14,05	15,15 (0,63-102,3)	-0,408	0,683
LYM	1,24±1,12	0,85 (0,16-4,79)	2,65±9,86	0,8 (0,08-77,7)	-0,153	0,879
MONO	0,84±0,51	0,77 (0,01-2,15)	0,8±0,6	0,72 (0,01-2,93)	-0,806	0,420
PLT	323,53±187,65	304,5 (65-847)	240,32±153,31	210,5 (3-694)	-2,351	0,019
HCT	32,7±7,93	31,45 (16,9-49,8)	31,71±6,3	30,05 (20-49,8)	-0,799	0,424
BUN	37,13±30	26,5 (11-126)	43,42±22,23	38,5 (10-98)	-2,227	0,026
CR	1,73±1,69	1 (0,56-8,87)	2,05±1,41	1,54 (0,41-6,58)	-1,928	0,054
NA	138,13±8,1	137 (111-160)	139,23±7,03	139 (115-157)	-0,854	0,393
K	4,07±0,73	4,06 (2,52-5,97)	4,17±0,91	3,9 (2,68-7,33)	-0,032	0,975
pH	7,37±0,14	7,41 (7,13-7,69)	7,33±0,17	7,34 (6,91-7,7)	-0,991	0,322
PaCO2	41,99±15,75	37,5 (19,7-82,5)	41,56±16,57	38 (6,4-83)	-0,263	0,793
PaO2	84,63±42,79	77 (19-187)	102,09±55,62	82,75 (34-266)	-1,307	0,191

Mann Whitney U analizi

Mortaliteye göre laboratuvar değerleri incelendiğinde; BAR, albümin, D-dimer, procalcitonin (PCT), PLT ve BUN değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ex olan hasta grubunda ortalama albümin düzeyi 24,95 ($\pm 7,16$) g/L iken taburcu olan grupta ortalama 27,89 ($\pm 7,84$) g/L bulunmuştur. Ortalama BUN düzeyi ex grupta 43,42 ($\pm 22,23$) mg/dL iken taburcu grupta 37,13 (± 30) mg/dL bulunmuştur. Ortalama BAR değeri ex grupta 1,96 ($\pm 1,23$) mg/g iken taburcu grupta 1,44 ($\pm 1,17$) mg/g tespit edilmiştir. Ortalama PLT sayısı, ex olan grupta (240,32 $\pm$ 153,31), taburcu olan gruba (323,53 $\pm$ 187,65) göre daha düşük tespit edilmiştir. Ortalama PCT düzeyi ex olan grupta (14,12 $\pm$ 24,37 μ g/L) taburcu olan gruba (6,65 $\pm$ 16,68 μ g/L) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 20 Mortaliteye Göre Laboratuvar Parametreleri Dağılımı

		Taburcu		Ex		X ²	p
		n	%	n	%		
CRP	Normal	1	2,6	3	4,8	0,299	1,000
	Yüksek	37	97,4	59	95,2		
Albumin	Düşük	32	84,2	55	88,7	0,422	0,551
	Normal	6	15,8	7	11,3		
Fibrinojen	Düşük	0	0	3	4,8	1,859	0,590
	Normal	14	37,8	23	37,1		
	Yüksek	23	62,2	36	58,1		
D-Dimer	Normal	1	3	1	1,6	0,21	1,000
	Yüksek	32	97	61	98,4		
Procalsitonin	Düşük	12	31,6	8	12,9	8,683	0,013
	Normal	13	34,2	15	24,2		
	Yüksek	13	34,2	39	62,9		
WBC	Düşük	2	5,3	5	8,1	3,564	0,168
	Normal	13	34,2	11	17,7		
	Yüksek	23	60,5	46	74,2		
LYM	Düşük	24	63,2	42	67,7	0,592	0,811
	Normal	11	28,9	14	22,6		
	Yüksek	3	7,9	6	9,7		
MONO	Düşük	4	10,5	12	19,4	1,399	0,497
	Normal	17	44,7	26	41,9		
	Yüksek	17	44,7	24	38,7		
PLT	Düşük	6	15,8	19	30,6	2,783	0,249
	Normal	25	65,8	34	54,8		
	Yüksek	7	18,4	9	14,5		
HCT	Düşük	31	81,6	56	90,3	1,593	0,232
	Normal	7	18,4	6	9,7		
BUN	Normal	16	42,1	11	17,7	7,095	0,008
	Yüksek	22	57,9	51	82,3		
CR	Düşük	5	13,2	7	11,3	4,142	0,134
	Normal	18	47,4	18	29		
	Yüksek	15	39,5	37	59,7		
NA	Düşük	12	31,6	11	17,7	2,962	0,226
	Normal	21	55,3	44	71		
	Yüksek	5	13,2	7	11,3		
K	Düşük	6	15,8	14	22,6	1,388	0,509
	Normal	30	78,9	42	67,7		
	Yüksek	2	5,3	6	9,7		
pH	Düşük	15	39,5	32	51,6	1,394	0,498
	Normal	10	26,3	13	21		
	Yüksek	13	34,2	17	27,4		
PaCO2	Düşük	13	34,2	21	33,9	0,015	0,993
	Normal	15	39,5	24	38,7		
	Yüksek	10	26,3	17	27,4		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde prokalsitonin ve BUN değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). PCT düzeyinin

taburcu olan gruptan 12 (%31,6) hastada düşük, 13 (%34,2) hastada normal, 13 (%34,2) hastada ise yüksek seyrettiği kaydedildi. Ex olan grupta ise sadece 8 (%12,9) hastada düşük PCT düzeyi saptanırken 39 (%62,9) hastada PCT düzeyi yüksek bulundu. BUN düzeyi taburcu olan hasta grubundan 16 (%42,1) hastada normal, 22 (%57,9) hastada yüksek tespit edildi. Ex olan grupta 11 (%17,7) hastada BUN düzeyi normal saptanırken 51 (%82,3) hastada ise yüksek bulundu. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 21 GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Mortaliteye Etkisi İçin Yapılan Tekli Lojistik Regresyon Analizi (Univariate)

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.f	
GKS	-0,116	0,049	0,017	0,890	0,809	0,979
APACHE-II	0,093	0,027	0,001	1,098	1,041	1,157
GPS	0,321	0,411	0,434	1,379	0,616	3,084
FAR	0,013	0,020	0,514	1,013	0,974	1,055
CAR	0,016	0,031	0,608	1,016	0,957	1,079
BAR	0,393	0,192	0,040	1,481	1,017	2,157
LYM/MONO	0,048	0,050	0,336	1,049	0,952	1,156

GKS değerlerinin mortaliteye etkileri negatif yönde, APACHE-II skorları ile BAR değerlerinin mortaliteye etkileri pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BAR değerinin mortalite üzerinde bireysel etkisi, GKS ve APACHE-II değerlerinin bireysel etkisinden yüksektir. Diğer değişkenlerin mortaliteye etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 22 GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının mortaliteye etkisi için yapılan Multivariate lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.f	
GKS	-0,021	0,064	0,742	0,979	0,864	1,110
APACHE-II	0,080	0,034	0,019	1,083	1,013	1,159
GPS	0,117	0,453	0,797	1,124	0,462	2,730
FAR	-0,016	0,032	0,601	0,984	0,925	1,046
CAR	0,007	0,049	0,878	1,007	0,916	1,108
BAR	0,262	0,231	0,257	1,299	0,826	2,043
LYM/MONO	0,029	0,054	0,589	1,030	0,926	1,144
Constant	-1,958	1,469	0,183	0,141		

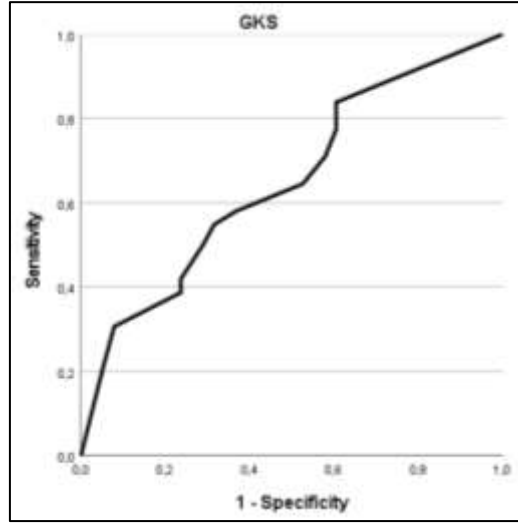
Yapılan multivariate analizde APACHE-II skorlarının mortaliteye etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenlerin mortaliteye etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Univariate analizde anlamlı bulunan değişkenler hep birlikte multivariate analize alındığında sadece APACHE-II skorlarının anlamlı etkili olduğu saptandı.

Tablo 23 GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Mortaliteyi Tanı Gücü İçin Yapılan ROC Analizi

	Criterion	Sensitivity	Specificity	AUC	p
GKS %95 CI	≤ 14	83,87 72,3 - 92,0	39,47 24,0 - 56,6	0,65 0,548-0,742	0,007
APACHE-II %95 CI	> 22	85,25 73,8 - 93,0	50 33,4 - 66,6	0,709 0,609-0,796	0,000
GPS %95 CI	> 1	82,26 70,5 - 90,8	26,32 13,4 - 43,1	0,541 0,438-0,641	0,349
FAR %95 CI	$> 19,68$	53,23 40,1 - 66,0	68,42 51,3 - 82,5	0,559 0,456-0,658	0,331
CAR %95 CI	$> 4,27$	59,68 46,4 - 71,9	63,16 46,0 - 78,2	0,574 0,471-0,672	0,212
BAR %95 CI	$> 1,33$	62,9 49,7 - 74,8	73,68 56,9 - 86,6	0,645 0,543-0,738	0,013
LYM/MONO %95 CI	$> 1,67$	51,61 38,6 - 64,5	68,42 51,3 - 82,5	0,576 0,474-0,675	0,204

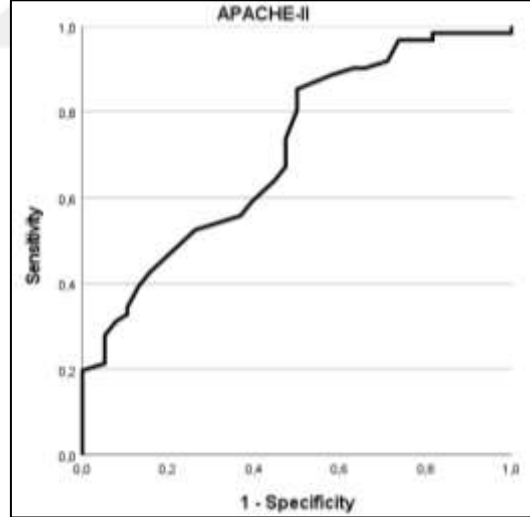
GKS, APACHE-II ve BAR değerlerinde bulunan cutoff değerlerine göre hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). APACHE-II, GKS ve BAR değerlerinin yüksekten düşüğe sırasıyla mortaliteyi tanımlamada ayırt edici gücünün yüksek bulunduğu analiz edilmiştir. Diğer değişkenlerde bulunan cutoff değerlerine göre hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Şekil 5 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri



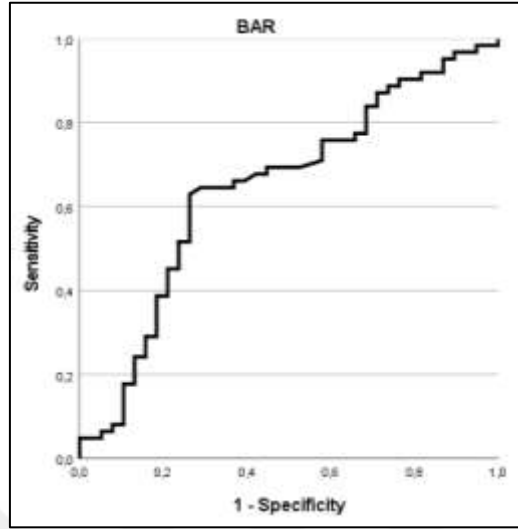
ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda GKS değerinin, sepsiste mortalite tahmininde tanısal değeri olduğu görülmüştür (Cutoff: 14, AUC:0,65 %95 GA: 0,548-0,742 p=0,007).

Şekil 6 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri



ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda APACHE-II değerinin, sepsiste mortalite tahmininde tanısal değeri olduğu görülmüştür (Cutoff: 22, AUC:0,70 %95 GA: 0,609-0,796 p=0,000).

Şekil 7 ROC Analizinde Anlamlı Bulunan Değişkenler İçin Çizilen ROC Grafikleri



ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda BAR değerinin, sepsiste mortalite tahmininde tanısal değeri olduğu görülmüştür (Cutoff: 1,33 AUC:0,645 %95 GA: 0,543-0,738 $p=0,013$). GKS değerinin AUC değeri 0,65 saptanmış olup bu çalışmadaki mortaliteyi öngörmeye tahmin oranı %65'tir. Yine APACHE-II için AUC değeri 0,70, BAR için AUC değeri 0,645 olup mortaliteyi öngörmeye tahmin oranları sırasıyla %70 ve %64,5 olarak ifade edilebilir. Bu çalışmada; mortaliteyi öngörmeye tahmin oranı hiçbir değer için %100 olarak saptanmadı.

Tablo 23 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda HT Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		HT				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	9,59±4,43	10 (3-15)	11,24±4,12	11 (3-15)	-1,202	0,229
	APACHE-II	27,59±8	30 (16-39)	20±7,46	20 (9-31)	-2,779	0,005
	GPS	1,59±0,62	2 (0-2)	1,81±0,4	2 (1-2)	-1,188	0,235
	FAR	18,02±8,08	15,12 (6,74-35,57)	19,25±13,99	15 (0-62,56)	-0,191	0,849
	CAR	4,97±6,04	3,58 (0,09-26,06)	7,55±10,35	3,26 (0,46-47,69)	-0,514	0,607
	BAR	1,45±0,92	1,2 (0,37-3,94)	1,42±1,36	0,87 (0,33-4,36)	-1,336	0,182
	LYM/MONO	2,08±2,11	1,11 (0,27-7,6)	2,75±4,34	1,33 (0,28-19)	-0,396	0,692
Ex	GKS	7,45±4,02	7 (3-15)	8,97±4,69	9 (3-15)	-1,309	0,191
	APACHE-II	33,04±10,47	33 (8-53)	28,82±7,84	28 (14-45)	-1,883	0,060
	GPS	1,83±0,38	2 (1-2)	1,76±0,56	2 (0-2)	-0,202	0,840
	FAR	20,6±9,39	20,36 (5,85-39,11)	19,66±10,09	20,62 (6,86-47,42)	-0,727	0,467
	CAR	7,51±6,61	5,79 (0,02-22,77)	6,83±5,43	5,45 (0,14-19,61)	-0,134	0,893
	BAR	2,18±1,34	2,06 (0,31-4,9)	1,78±1,11	1,6 (0,45-5)	-1,122	0,262
	LYM/MONO	4,74±7,84	2,38 (0,25-28)	2,37±2,71	1,28 (0,27-12,85)	-1,023	0,306
Total	GKS	8,24±4,26	8 (3-15)	9,85±4,58	10 (3-15)	-1,791	0,073
	APACHE-II	30,98±9,88	32 (8-53)	25,39±8,77	25,5 (9-45)	-2,936	0,003
	GPS	1,74±0,49	2 (0-2)	1,78±0,5	2 (0-2)	-0,596	0,551
	FAR	19,65±8,93	18,15 (5,85-39,11)	19,5±11,63	17,13 (0-62,56)	-0,591	0,554
	CAR	6,57±6,46	4,33 (0,02-26,06)	7,11±7,64	4,9 (0,14-47,69)	-0,370	0,711
	BAR	1,91±1,24	1,62 (0,31-4,9)	1,64±1,21	1,26 (0,33-5)	-1,283	0,200
	LYM/MONO	3,76±6,44	1,76 (0,25-28)	2,52±3,4	1,31 (0,27-19)	-1,017	0,309

Mann Whitney U analizi

Hipertansiyon varlığına göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde taburcu olan hastalarda ve toplamda APACHE-II skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 24 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda DM Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		DM				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	9,4±5,23	8 (3-15)	10,89±3,93	10 (3-15)	-0,756	0,450
	APACHE-II	30,2±7,93	32 (17-39)	20,96±7,42	21 (9-32)	-2,822	0,005
	GPS	1,5±0,71	2 (0-2)	1,79±0,42	2 (1-2)	-1,255	0,210
	FAR	16,77±7,57	14,9 (6,74-31,13)	19,39±12,78	16,27 (0-62,56)	-0,365	0,715
	CAR	2,32±1,39	2,67 (0,09-4,13)	7,85±9,71	4,5 (0,46-47,69)	-2,155	0,031
	BAR	1,57±1,17	1,19 (0,37-4,29)	1,39±1,19	0,95 (0,33-4,36)	-0,928	0,353
	LYM/MONO	2,46±2,55	1,57 (0,27-7,6)	2,45±3,81	1,13 (0,28-19)	-0,497	0,619
Ex	GKS	7,55±4,51	7 (3-15)	8,65±4,38	8 (3-15)	-1,112	0,266
	APACHE-II	33,77±10,28	32,5 (8-53)	29,05±8,38	29 (14-45)	-2,022	0,043
	GPS	1,95±0,21	2 (1-2)	1,7±0,56	2 (0-2)	-2,017	0,044
	FAR	20,93±9,03	22,47 (5,85-39,11)	19,65±10,13	16,07 (5,88-47,42)	-0,780	0,436
	CAR	8,15±6,12	6,51 (0,02-18,54)	6,59±5,89	4,9 (0,14-22,77)	-1,118	0,264
	BAR	2,31±1,22	2,19 (0,31-4,9)	1,78±1,21	1,55 (0,42-5)	-1,773	0,076
	LYM/MONO	5,1±8,72	2,05 (0,25-28)	2,58±3,02	1,63 (0,27-13,29)	-0,405	0,686
Total	GKS	8,13±4,74	7 (3-15)	9,57±4,32	10 (3-15)	-1,584	0,113
	APACHE-II	32,66±9,62	32,5 (8-53)	25,67±8,89	25 (9-45)	-3,395	0,001
	GPS	1,81±0,47	2 (0-2)	1,74±0,51	2 (0-2)	-0,866	0,386
	FAR	19,63±8,7	20,02 (5,85-39,11)	19,54±11,2	16,07 (0-62,56)	-0,495	0,621
	CAR	6,32±5,79	4,27 (0,02-18,54)	7,11±7,65	4,68 (0,14-47,69)	-0,207	0,836
	BAR	2,08±1,23	1,78 (0,31-4,9)	1,62±1,2	1,26 (0,33-5)	-1,966	0,049
	LYM/MONO	4,28±7,42	1,75 (0,25-28)	2,53±3,34	1,35 (0,27-19)	-0,706	0,480

Mann Whitney U analizi

DM varlığına göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde;

Taburcu olan hastalarda APACHE-II skorları ve CAR değerleri açısından, Ex olan hastalarda APACHE-II ve GPS değerleri açısından, toplamda APACHE-II ve BAR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan DM tanılı hastalarda APACHE-II düzeyi DM'si olmayanlara göre yüksek bulundu. CAR ise taburcu olan DM tanılı hastalarda daha düşük tespit edildi. Ex olan DM tanılı hastalarda DM'si olmayanlara göre ortalama APACHE-II ve GPS düzeyi daha yüksek tespit edildi. Toplamda ise DM tanılı hastalarda DM'si olmayanlara göre ortalama APACHE-II ve BAR düzeyi daha yüksek saptandı. Taburcu grupta, ex grupta ve toplamda tüm DM tanısı olan hastalarda DM tanısı olmayanlara göre anlamlı kabul edilen ortak parametre APACHE-II olarak saptandı.

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 25 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda KOAH ve Diğer Pulmoner Patolojiler Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri Ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		KOAH ve diğer pulmoner patolojiler				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	10±2,76	10 (7-15)	10,59±4,54	11 (3-15)	-0,456	0,648
	APACHE-II	21,67±4,97	21,5 (16-27)	23,72±9,04	24 (9-39)	-0,722	0,470
	GPS	1,83±0,41	2 (1-2)	1,69±0,54	2 (0-2)	-0,601	0,548
	FAR	10,64±4,55	9,34 (6,85-19,19)	20,22±11,92	17,68 (0-62,56)	-2,322	0,020
	CAR	3,49±3,26	1,76 (0,88-8,85)	6,94±9,29	3,49 (0,09-47,69)	-1,201	0,230
	BAR	0,79±0,34	0,86 (0,37-1,25)	1,56±1,23	1,13 (0,33-4,36)	-1,662	0,097
	LYM/MONO	3,41±3,18	2,07 (0,28-8,22)	2,27±3,57	1,08 (0,27-19)	-1,241	0,215
Ex	GKS	10,63±5,45	13,5 (3-15)	7,91±4,2	7 (3-15)	-1,429	0,153
	APACHE-II	31,5±14,53	30 (14-53)	30,64±8,45	30 (8-46)	-0,192	0,847
	GPS	1,63±0,74	2 (0-2)	1,81±0,44	2 (0-2)	-0,680	0,496
	FAR	17,45±5,84	15,9 (11,15-26,04)	20,5±10,13	20,72 (5,85-47,42)	-0,504	0,614
	CAR	3,63±3,54	3,15 (0,18-11,59)	7,67±6,1	6,79 (0,02-22,77)	-1,722	0,085
	BAR	1,93±1,05	1,88 (0,48-3,63)	1,97±1,26	1,74 (0,31-5)	-0,168	0,867
	LYM/MONO	4,37±8,97	1,09 (0,4-26,52)	3,35±5,27	1,81 (0,25-28)	-0,798	0,425
Total	GKS	10,36±4,36	10 (3-15)	8,91±4,5	9 (3-15)	-1,075	0,282
	APACHE-II	27,29±12,19	25,5 (14-53)	28,04±9,26	29 (8-46)	-0,859	0,390
	GPS	1,71±0,61	2 (0-2)	1,77±0,48	2 (0-2)	-0,126	0,900
	FAR	14,53±6,21	12,44 (6,85-26,04)	20,39±10,76	19,22 (0-62,56)	-1,977	0,048
	CAR	3,57±3,29	2,35 (0,18-11,59)	7,4±7,4	4,98 (0,02-47,69)	-1,987	0,047
	BAR	1,44±0,99	1,07 (0,37-3,63)	1,82±1,26	1,43 (0,31-5)	-0,983	0,325
	LYM/MONO	3,96±6,89	1,5 (0,28-26,52)	2,95±4,72	1,39 (0,25-28)	-0,243	0,808

Mann Whitney U analizi

KOAH ve diğer pulmoner patolojilere göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde; Taburcu olan hastalarda FAR değerleri açısından, toplamda FAR ve CAR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan KOAH/Pulmoner patolojisi olan grupta bu tanımlar olmayan gruba göre FAR düzeyi düşük bulundu. Toplamda KOAH/Pulmoner patolojisi olan grupta bu tanımlar olmayan gruba göre FAR ve CAR düzeyi daha düşük tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 26 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Renal Patolojiler Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Renal patolojiler				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	12±2,83	11 (9-15)	10,27±4,45	10 (3-15)	-0,761	0,447
	APACHE-II	25,8±6,8	26 (18-33)	23,03±8,77	22 (9-39)	-0,800	0,424
	GPS	1,4±0,55	1 (1-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-1,719	0,086
	FAR	13,85±3,72	14,68 (8,53-18,76)	19,44±12,22	17,53 (0-62,56)	-1,058	0,290
	CAR	2,2±1,48	2,23 (0,15-4)	7,03±9,15	3,58 (0,09-47,69)	-1,663	0,096
	BAR	2,04±0,68	2,03 (1,09-2,86)	1,34±1,21	1 (0,33-4,36)	-2,052	0,040
	LYM/MONO	1,76±1,48	1,36 (0,27-3,95)	2,56±3,71	1,15 (0,28-19)	-0,022	0,983
Ex	GKS	9,94±4,58	10,5 (3-15)	7,67±4,26	7 (3-15)	-1,760	0,078
	APACHE-II	31,69±8,43	30,5 (17-44)	30,42±9,67	29 (8-53)	-0,451	0,652
	GPS	1,81±0,54	2 (0-2)	1,78±0,47	2 (0-2)	-0,545	0,585
	FAR	18,52±9,48	15,19 (5,85-38,38)	20,65±9,82	20,72 (5,88-47,42)	-0,692	0,489
	CAR	6,99±6,6	4,73 (0,02-22,77)	7,2±5,81	5,89 (0,14-19,61)	-0,322	0,748
	BAR	2,05±1,01	2 (0,48-4,31)	1,93±1,3	1,64 (0,31-5)	-0,748	0,454
	LYM/MONO	3,32±5,8	1,44 (0,4-24,5)	3,53±5,85	1,74 (0,25-28)	-0,008	0,994
Total	GKS	10,43±4,26	11 (3-15)	8,76±4,5	9 (3-15)	-1,498	0,134
	APACHE-II	30,29±8,31	30 (17-44)	27,29±9,94	27,5 (8-53)	-1,302	0,193
	GPS	1,71±0,56	2 (0-2)	1,77±0,48	2 (0-2)	-0,389	0,698
	FAR	17,41±8,62	14,7 (5,85-38,38)	20,15±10,83	19,19 (0-62,56)	-0,999	0,318
	CAR	5,85±6,12	3,49 (0,02-22,77)	7,13±7,34	4,74 (0,09-47,69)	-0,952	0,341
	BAR	2,05±0,93	2 (0,48-4,31)	1,69±1,29	1,25 (0,31-5)	-1,997	0,046
	LYM/MONO	2,95±5,11	1,42 (0,27-24,5)	3,13±5,06	1,36 (0,25-28)	-0,271	0,787

Mann Whitney U analizi

Renal patolojilere göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde; Taburcu olan ve tüm hastalarda BAR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan ve tüm Renal patolojisi olan gruplarda renal patolojisi olmayanlara göre BAR değerleri yüksek tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 27 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Kardiyovasküler Hastalıklar Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Kardiyovasküler hastalıklar							
		Var				Yok		Z	p
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)				
Taburcu	GKS	9,47±4,11	10 (3-15)	11,33±4,34	15 (3-15)	-1,369	0,171		
	APACHE-II	27,47±7,34	29 (13-39)	20,1±8,08	18 (9-36)	-2,617	0,009		
	GPS	1,59±0,62	2 (0-2)	1,81±0,4	2 (1-2)	-1,188	0,235		
	FAR	18,39±10,02	14,97 (6,74-39,59)	18,96±12,97	15,12 (0-62,56)	-0,073	0,941		
	CAR	5,08±5,99	3,12 (0,09-26,06)	7,46±10,4	3,58 (0,15-47,69)	-0,426	0,670		
	BAR	1,48±1,22	1,18 (0,37-4,29)	1,4±1,15	1 (0,33-4,36)	-0,015	0,988		
	LYM/MONO	3,07±2,8	1,77 (0,27-8,22)	1,95±3,96	1,06 (0,28-19)	-1,629	0,103		
Ex	GKS	7,69±4,45	7 (3-15)	8,76±4,41	8 (3-15)	-1,088	0,277		
	APACHE-II	31,82±9,31	30,5 (17-52)	29,85±9,35	29 (8-53)	-0,594	0,553		
	GPS	1,83±0,47	2 (0-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-0,723	0,470		
	FAR	17,88±9,66	14,88 (5,85-39,11)	22,06±9,45	21,85 (7-47,42)	-1,742	0,081		
	CAR	7,37±6,25	5,45 (0,02-19,61)	6,94±5,8	5,98 (0,15-22,77)	-0,247	0,805		
	BAR	1,99±1,14	1,83 (0,42-4,9)	1,94±1,32	1,68 (0,31-5)	-0,374	0,709		
	LYM/MONO	4,34±7,73	1,55 (0,25-28)	2,72±3,2	1,86 (0,27-13,29)	-0,183	0,854		
Total	GKS	8,35±4,37	9 (3-15)	9,76±4,52	10 (3-15)	-1,654	0,098		
	APACHE-II	30,18±8,79	30 (13-52)	26,06±10,02	27 (8-53)	-2,001	0,045		
	GPS	1,74±0,53	2 (0-2)	1,78±0,46	2 (0-2)	-0,225	0,822		
	FAR	18,07±9,69	14,93 (5,85-39,59)	20,85±10,94	20,49 (0-62,56)	-1,483	0,138		
	CAR	6,53±6,19	4,07 (0,02-26,06)	7,14±7,82	4,74 (0,15-47,69)	-0,180	0,857		
	BAR	1,8±1,18	1,55 (0,37-4,9)	1,73±1,27	1,27 (0,31-5)	-0,432	0,666		
	LYM/MONO	3,87±6,35	1,64 (0,25-28)	2,42±3,5	1,27 (0,27-19)	-1,470	0,142		

Mann Whitney U analizi

Kardiyovasküler hastalıklara göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde; Taburcu olan ve tüm hastalarda APACHE-II skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan/tüm KVS hastalığı olan gruplarda patolojisi olmayan gruba göre APACHE-II düzeyleri yüksek bulundu. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 28 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Malignite ve Metastaz Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Maligniteler ve metastazlar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	11,33±4,14	12,5 (5-15)	10,12±4,38	10 (3-15)	-0,781	0,435
	APACHE-II	22,17±8,83	22 (9-36)	23,96±8,47	26,5 (10-39)	-0,550	0,582
	GPS	1,75±0,45	2 (1-2)	1,69±0,55	2 (0-2)	-0,184	0,854
	FAR	17,03±9,45	15,05 (0-39,59)	19,47±12,55	16,27 (6,74-62,56)	-0,126	0,900
	CAR	5,22±4,45	3,35 (0,65-16,05)	6,94±10,1	3,33 (0,09-47,69)	-0,126	0,900
	BAR	0,86±0,44	0,78 (0,33-1,86)	1,7±1,31	1,23 (0,42-4,36)	-2,042	0,041
	LYM/MONO	3,06±5,4	0,75 (0,46-19)	2,17±2,23	1,34 (0,27-8,22)	-0,534	0,593
Ex	GKS	8,78±4,61	8,5 (3-15)	8,05±4,38	7,5 (3-15)	-0,633	0,527
	APACHE-II	25,65±7,11	27 (14-40)	32,73±9,37	32,5 (8-53)	-2,705	0,007
	GPS	1,89±0,32	2 (1-2)	1,75±0,53	2 (0-2)	-0,911	0,362
	FAR	19,49±9,95	20,46 (5,88-47,42)	20,35±9,71	20,59 (5,85-39,11)	-0,434	0,664
	CAR	6,84±5,35	5,6 (0,48-17,56)	7,27±6,26	5,62 (0,02-22,77)	-0,062	0,951
	BAR	1,48±1,09	1,05 (0,42-3,74)	2,16±1,24	1,93 (0,31-5)	-2,202	0,028
	LYM/MONO	1,89±1,7	1,31 (0,27-7,06)	4,13±6,7	2,1 (0,25-28)	-0,962	0,336
Total	GKS	9,8±4,54	10 (3-15)	8,81±4,46	9 (3-15)	-1,088	0,277
	APACHE-II	24,21±7,91	24 (9-40)	29,47±9,94	29,5 (8-53)	-2,450	0,014
	GPS	1,83±0,38	2 (1-2)	1,73±0,54	2 (0-2)	-0,770	0,441
	FAR	18,51±9,66	17,28 (0-47,42)	20,03±10,77	17,68 (5,85-62,56)	-0,481	0,630
	CAR	6,2±4,99	4,11 (0,48-17,56)	7,15±7,83	4,57 (0,02-47,69)	-0,015	0,988
	BAR	1,23±0,93	0,84 (0,33-3,74)	1,99±1,27	1,75 (0,31-5)	-3,114	0,002
	LYM/MONO	2,36±3,62	1,27 (0,27-19)	3,4±5,54	1,44 (0,25-28)	-1,140	0,254

Mann Whitney U analizi

Malignite ve/veya metastaz varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Taburcu hastalarda BAR, ex olan ve tüm hastalarda APACHE-II skorları ve BAR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan Malignite ve/veya metastaz tanılı hasta grubunda olmayanlara göre BAR değeri daha düşük saptandı. Ex olan grupta ve total grupta Malignite ve/veya metastaz tanılı hastalarda, malignite ve/veya metastaz tanısı olmayan gruba göre APACHE-II ve BAR düzeyleri daha düşük tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 29 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Nörolojik ve/veya Psikiyatrik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	10,4±4,7	10,5 (3-15)	10,54±4,22	10 (3-15)	0,000	1,000
	APACHE-II	24,9±9,29	25 (11-39)	22,86±8,33	23 (9-39)	-0,647	0,517
	GPS	1,8±0,42	2 (1-2)	1,68±0,55	2 (0-2)	-0,562	0,574
	FAR	17,27±8,89	16,48 (7,7-31,13)	19,21±12,52	14,99 (0-62,56)	-0,133	0,895
	CAR	4,92±3,8	3,33 (1,91-12,78)	6,92±9,87	3,62 (0,09-47,69)	-0,398	0,691
	BAR	1,91±1,53	1,21 (0,47-4,33)	1,27±0,99	1,02 (0,33-4,36)	-0,945	0,345
	LYM/MONO	2,43±2,36	1,27 (0,38-6,44)	2,46±3,85	1,24 (0,27-19)	-0,232	0,817
Ex	GKS	7,08±3,94	7 (3-15)	9±4,6	9,5 (3-15)	-1,639	0,101
	APACHE-II	31,92±10,56	29,5 (17-53)	30±8,46	30 (8-45)	-0,332	0,740
	GPS	1,63±0,65	2 (0-2)	1,89±0,31	2 (1-2)	-1,938	0,053
	FAR	21,83±10,52	22,47 (5,85-47,42)	19,01±9,13	18,4 (5,88-39,11)	-1,069	0,285
	CAR	7,37±6,11	6,52 (0,02-22,77)	7±5,96	5,34 (0,14-19,61)	-0,202	0,840
	BAR	2,22±1,43	1,88 (0,48-5)	1,8±1,07	1,69 (0,31-4,9)	-0,932	0,351
	LYM/MONO	5,11±7,12	2,42 (0,53-26,52)	2,45±4,57	1,27 (0,25-28)	-2,341	0,019
Total	GKS	8,06±4,38	7 (3-15)	9,65±4,47	10 (3-15)	-1,711	0,087
	APACHE-II	29,85±10,57	28 (11-53)	26,92±9,07	28 (8-45)	-0,992	0,321
	GPS	1,68±0,59	2 (0-2)	1,8±0,44	2 (0-2)	-1,033	0,302
	FAR	20,49±10,15	19,94 (5,85-47,42)	19,1±10,61	16,46 (0-62,56)	-0,779	0,436
	CAR	6,65±5,59	4,37 (0,02-22,77)	6,97±7,79	4,52 (0,09-47,69)	-0,400	0,689
	BAR	2,13±1,44	1,82 (0,47-5)	1,58±1,07	1,26 (0,31-4,9)	-1,652	0,099
	LYM/MONO	4,32±6,2	2,36 (0,38-26,52)	2,45±4,25	1,27 (0,25-28)	-2,314	0,021

Mann Whitney U analizi

Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Ex olan ve/veya tüm hastalarda Lym/Mono oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). LMR, Ex olan ve/veya Nörolojik ve/veya psikiyatrik tüm hastalarda hasta olmayanlara göre yüksek tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 30 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Nöromusküler Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Nöromusküler hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	11,67±2,89	10 (10-15)	10,4±4,4	10 (3-15)	-0,421	0,674
	APACHE-II	20,67±5,69	19 (16-27)	23,63±8,73	24 (9-39)	-0,705	0,481
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,69±0,53	2 (0-2)	-1,060	0,289
	FAR	13,06±4	11,79 (9,85-17,53)	19,19±11,93	15,12 (0-62,56)	-0,947	0,343
	CAR	3,95±2,76	4,73 (0,88-6,23)	6,61±9	3,26 (0,09-47,69)	-0,081	0,935
	BAR	0,98±0,48	1,25 (0,42-1,27)	1,47±1,21	1,04 (0,33-4,36)	-0,298	0,766
	LYM/MONO	5,26±3,7	6,45 (1,11-8,22)	2,21±3,42	1,15 (0,27-19)	-1,705	0,088
Ex	GKS	9±	9 (9-9)	8,25±4,46	7 (3-15)	-0,225	0,822
	APACHE-II	26±	26 (26-26)	30,83±9,36	30 (8-53)	-0,540	0,589
	GPS	2±	2 (2-2)	1,79±0,49	2 (0-2)	-0,463	0,643
	FAR	20,83±	20,83 (20,83-20,83)	20,09±9,78	20,36 (5,85-47,42)	-0,084	0,933
	CAR	5,98±	5,98 (5,98-5,98)	7,16±6,02	5,45 (0,02-22,77)	-0,084	0,933
	BAR	0,91±	0,91 (0,91-0,91)	1,98±1,23	1,79 (0,31-5)	-0,866	0,386
	LYM/MONO	3,27±	3,27 (3,27-3,27)	3,48±5,84	1,72 (0,25-28)	-1,034	0,301
Total	GKS	11±2,71	10 (9-15)	9,03±4,54	9 (3-15)	-0,809	0,418
	APACHE-II	22±5,35	22,5 (16-27)	28,18±9,74	29 (8-53)	-1,440	0,150
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,75±0,5	2 (0-2)	-1,044	0,297
	FAR	15±5,07	14,66 (9,85-20,83)	19,76±10,56	17,99 (0-62,56)	-0,862	0,389
	CAR	4,46±2,48	5,36 (0,88-6,23)	6,96±7,21	4,33 (0,02-47,69)	-0,299	0,765
	BAR	0,96±0,4	1,08 (0,42-1,27)	1,8±1,24	1,43 (0,31-5)	-1,267	0,205
	LYM/MONO	4,77±3,18	4,86 (1,11-8,22)	3,02±5,11	1,36 (0,25-28)	-1,768	0,077

Mann Whitney U analizi

Nöromusküler hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 31 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Hematolojik ve/veya Romatolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Hematolojik / Romatolojik hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	±	(-)	10,5±4,29	10 (3-15)	-	-
	APACHE-II	±	(-)	23,39±8,51	23 (9-39)	-	-
	GPS	±	(-)	1,71±0,52	2 (0-2)	-	-
	FAR	±	(-)	18,7±11,59	15,06 (0-62,56)	-	-
	CAR	±	(-)	6,4±8,68	3,33 (0,09-47,69)	-	-
	BAR	±	(-)	1,44±1,17	1,06 (0,33-4,36)	-	-
	LYM/MONO	±	(-)	2,45±3,49	1,24 (0,27-19)	-	-
Ex	GKS	5,33±4,04	3 (3-10)	8,41±4,42	8 (3-15)	-1,389	0,165
	APACHE-II	31±6,56	32 (24-37)	30,74±9,47	30 (8-53)	-0,117	0,907
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,78±0,49	2 (0-2)	-0,816	0,415
	FAR	21,66±10,37	25,62 (9,9-29,46)	20,02±9,75	20,36 (5,85-47,42)	-0,377	0,706
	CAR	10,4±3,58	10 (7,03-14,16)	6,98±6,04	5,16 (0,02-22,77)	-1,296	0,195
	BAR	1,94±0,67	1,83 (1,33-2,65)	1,97±1,25	1,77 (0,31-5)	-0,279	0,780
	LYM/MONO	4,81±3,7	3,45 (1,98-9)	3,41±5,89	1,55 (0,25-28)	-1,591	0,112
Total	GKS	5,33±4,04	3 (3-10)	9,23±4,47	10 (3-15)	-1,635	0,102
	APACHE-II	31±6,56	32 (24-37)	27,83±9,75	28 (8-53)	-0,705	0,481
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,75±0,5	2 (0-2)	-0,899	0,369
	FAR	21,66±10,37	25,62 (9,9-29,46)	19,51±10,47	17,53 (0-62,56)	-0,515	0,606
	CAR	10,4±3,58	10 (7,03-14,16)	6,75±7,15	4,27 (0,02-47,69)	-1,505	0,132
	BAR	1,94±0,67	1,83 (1,33-2,65)	1,76±1,24	1,27 (0,31-5)	-0,808	0,419
	LYM/MONO	4,81±3,7	3,45 (1,98-9)	3,03±5,09	1,36 (0,25-28)	-1,748	0,080

Mann Whitney U analizi

Hematolojik / romatolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 32 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Endokrinolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Endokrinolojik hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	15±0	15 (15-15)	10,11±4,25	10 (3-15)	-1,936	0,053
	APACHE-II	13,67±2,08	13 (12-16)	24,23±8,34	26 (9-39)	-2,033	0,042
	GPS	1,67±0,58	2 (1-2)	1,71±0,52	2 (0-2)	-0,247	0,805
	FAR	16,71±1,98	17,53 (14,44-18,14)	18,87±12,07	15 (0-62,56)	-0,027	0,978
	CAR	3,08±1,56	2,88 (1,64-4,73)	6,68±8,99	3,41 (0,09-47,69)	-0,568	0,570
	BAR	0,71±0,49	0,52 (0,33-1,27)	1,5±1,19	1,09 (0,37-4,36)	-1,381	0,167
	LYM/MONO	1,08±0,51	1,11 (0,55-1,57)	2,57±3,62	1,33 (0,27-19)	-0,568	0,570
Ex	GKS	5,4±1,67	5 (3-7)	8,51±4,51	8 (3-15)	-1,264	0,206
	APACHE-II	35,4±4,93	34 (31-42)	30,34±9,52	29 (8-53)	-1,473	0,141
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,77±0,5	2 (0-2)	-1,071	0,284
	FAR	17,57±6,04	15 (12,23-25,17)	20,33±9,96	20,62 (5,85-47,42)	-0,427	0,670
	CAR	4,72±4,14	4,64 (0,95-11,22)	7,36±6,08	5,98 (0,02-22,77)	-0,763	0,446
	BAR	2,72±1,17	2,39 (1,68-4,67)	1,9±1,22	1,71 (0,31-5)	-1,499	0,134
	LYM/MONO	1,4±1,07	0,77 (0,43-2,78)	3,66±6	1,72 (0,25-28)	-1,060	0,289
Total	GKS	9±5,13	7 (3-15)	9,12±4,46	10 (3-15)	-0,026	0,979
	APACHE-II	27,25±11,9	31 (12-42)	27,99±9,52	28 (8-53)	-0,090	0,928
	GPS	1,88±0,35	2 (1-2)	1,75±0,51	2 (0-2)	-0,637	0,524
	FAR	17,24±4,71	16,27 (12,23-25,17)	19,77±10,77	18,3 (0-62,56)	-0,375	0,708
	CAR	4,11±3,34	3,76 (0,95-11,22)	7,1±7,29	4,57 (0,02-47,69)	-0,978	0,328
	BAR	1,97±1,4	1,84 (0,33-4,67)	1,75±1,22	1,3 (0,31-5)	-0,413	0,680
	LYM/MONO	1,28±0,87	0,94 (0,43-2,78)	3,24±5,23	1,42 (0,25-28)	-1,232	0,218

Mann Whitney U analizi

Endokrinolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Taburcu hastalarda APACHE-II değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu olan Endokrinolojik hastalığı olanlarda olmayanlara göre APACHE-II düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 33 Taburcu, ex ve tüm hastalarda Gastroenterolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının ortalama dağılımı

Mortalite		Gastroenterolojik hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	±	(-)	10,5±4,29	10 (3-15)	-	-
	APACHE-II	±	(-)	23,39±8,51	23 (9-39)	-	-
	GPS	±	(-)	1,71±0,52	2 (0-2)	-	-
	FAR	±	(-)	18,7±11,59	15,06 (0-62,56)	-	-
	CAR	±	(-)	6,4±8,68	3,33 (0,09-47,69)	-	-
	BAR	±	(-)	1,44±1,17	1,06 (0,33-4,36)	-	-
	LYM/MONO	±	(-)	2,45±3,49	1,24 (0,27-19)	-	-
Ex	GKS	13±2,83	13 (11-15)	8,1±4,39	7 (3-15)	-1,486	0,137
	APACHE-II	27,5±3,54	27,5 (25-30)	30,86±9,43	30 (8-53)	-0,507	0,612
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,78±0,49	2 (0-2)	-0,660	0,509
	FAR	16,55±7,33	16,55 (11,37-21,73)	20,22±9,8	20,49 (5,85-47,42)	-0,598	0,550
	CAR	4,49±4,38	4,49 (1,39-7,59)	7,23±6,02	5,62 (0,02-22,77)	-0,438	0,661
	BAR	3,38±0,59	3,38 (2,97-3,8)	1,92±1,22	1,74 (0,31-5)	-1,713	0,087
	LYM/MONO	1,56±0,95	1,56 (0,89-2,23)	3,54±5,87	1,72 (0,25-28)	-0,359	0,720
Total	GKS	13±2,83	13 (11-15)	9,03±4,49	9 (3-15)	-1,258	0,209
	APACHE-II	27,5±3,54	27,5 (25-30)	27,94±9,75	28 (8-53)	-0,037	0,970
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-0,730	0,465
	FAR	16,55±7,33	16,55 (11,37-21,73)	19,63±10,5	17,68 (0-62,56)	-0,394	0,694
	CAR	4,49±4,38	4,49 (1,39-7,59)	6,91±7,14	4,52 (0,02-47,69)	-0,419	0,676
	BAR	3,38±0,59	3,38 (2,97-3,8)	1,73±1,22	1,3 (0,31-5)	-1,773	0,076
	LYM/MONO	1,56±0,95	1,56 (0,89-2,23)	3,12±5,09	1,39 (0,25-28)	-0,123	0,902

Mann Whitney U analizi

Gastroenterolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 34 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Ürolojik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Ürolojik hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	15±0	15 (15-15)	9,97±4,22	10 (3-15)	-2,268	0,023
	APACHE-II	16,5±4,51	16,5 (11-22)	24,21±8,54	26,5 (9-39)	-1,763	0,078
	GPS	1,75±0,5	2 (1-2)	1,71±0,52	2 (0-2)	-0,093	0,926
	FAR	21,02±10,07	21,44 (8,83-32,38)	18,43±11,86	14,99 (0-62,56)	-0,666	0,505
	CAR	8,68±6,84	8,52 (1,61-16,05)	6,13±8,92	3,19 (0,09-47,69)	-1,142	0,254
	BAR	0,83±0,31	0,95 (0,37-1,04)	1,51±1,21	1,13 (0,33-4,36)	-1,118	0,264
	LYM/MONO	5,79±8,84	1,77 (0,63-19)	2,06±2,25	1,24 (0,27-8,22)	-0,713	0,476
Ex	GKS	7,6±5,46	5 (3-14)	8,32±4,38	8 (3-15)	-0,508	0,611
	APACHE-II	32,8±17,05	38 (8-53)	30,57±8,54	30 (14-52)	-0,631	0,528
	GPS	1,8±0,45	2 (1-2)	1,79±0,49	2 (0-2)	-0,097	0,922
	FAR	18,16±7,32	20,36 (7,19-25,89)	20,27±9,92	20,62 (5,85-47,42)	-0,401	0,689
	CAR	7,91±6,44	7,71 (0,14-17,56)	7,08±5,98	5,45 (0,02-22,77)	-0,323	0,747
	BAR	1,97±1,03	1,79 (0,81-3,63)	1,96±1,25	1,77 (0,31-5)	-0,220	0,826
	LYM/MONO	1,29±0,65	1,11 (0,69-2,38)	3,67±6	1,76 (0,25-28)	-1,060	0,289
Total	GKS	10,89±5,49	14 (3-15)	8,93±4,37	9 (3-15)	-1,090	0,276
	APACHE-II	25,56±15,06	22 (8-53)	28,17±9,04	28,5 (9-52)	-1,017	0,309
	GPS	1,78±0,44	2 (1-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-0,043	0,966
	FAR	19,43±8,19	20,36 (7,19-32,38)	19,59±10,66	16,5 (0-62,56)	-0,175	0,861
	CAR	8,25±6,2	7,71 (0,14-17,56)	6,72±7,19	4,13 (0,02-47,69)	-0,970	0,332
	BAR	1,46±0,96	1,04 (0,37-3,63)	1,79±1,25	1,33 (0,31-5)	-0,572	0,567
	LYM/MONO	3,29±5,93	1,11 (0,63-19)	3,07±4,99	1,42 (0,25-28)	-0,277	0,782

Mann Whitney U analizi

Ürolojik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Taburcu hastalarda GKS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Taburcu edilen Ürolojik hastalığı olan hastalarda olmayan hastalara göre GKS daha yüksek saptandı. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 35 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Enfeksiyöz Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Enfeksiyöz hastalıklar				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	15±	15 (15-15)	10,38±4,28	10 (3-15)	-1,087	0,277
	APACHE-II	10±	10 (10-10)	23,76±8,32	24 (9-39)	-1,598	0,110
	GPS	2±	2 (2-2)	1,7±0,52	2 (0-2)	-0,595	0,552
	FAR	15±	15 (15-15)	18,8±11,74	15,12 (0-62,56)	-0,046	0,964
	CAR	0,46±	0,46 (0,46-0,46)	6,56±8,75	3,41 (0,09-47,69)	-1,505	0,132
	BAR	0,44±	0,44 (0,44-0,44)	1,46±1,17	1,09 (0,33-4,36)	-1,414	0,157
	LYM/MONO	1,34±	1,34 (1,34-1,34)	2,48±3,53	1,15 (0,27-19)	-0,137	0,891
Ex	GKS	11,67±5,77	15 (5-15)	8,08±4,34	7 (3-15)	-1,406	0,160
	APACHE-II	29,67±1,53	30 (28-31)	30,81±9,54	30 (8-53)	-0,050	0,960
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,78±0,49	2 (0-2)	-0,816	0,415
	FAR	10,7±1,94	11,37 (8,52-12,23)	20,58±9,7	20,83 (5,85-47,42)	-1,919	0,055
	CAR	2,71±1,7	2,11 (1,39-4,64)	7,37±6,03	5,98 (0,02-22,77)	-1,230	0,219
	BAR	2,2±0,68	1,96 (1,68-2,97)	1,95±1,25	1,77 (0,31-5)	-0,640	0,522
	LYM/MONO	0,54±0,31	0,43 (0,29-0,89)	3,63±5,9	1,76 (0,25-28)	-2,214	0,027
Total	GKS	12,5±5	15 (5-15)	8,97±4,44	9 (3-15)	-1,601	0,109
	APACHE-II	24,75±9,91	29 (10-31)	28,06±9,68	28 (8-53)	-0,391	0,696
	GPS	2±0	2 (2-2)	1,75±0,5	2 (0-2)	-1,044	0,297
	FAR	11,78±2,67	11,8 (8,52-15)	19,9±10,51	18,45 (0-62,56)	-1,715	0,086
	CAR	2,15±1,79	1,75 (0,46-4,64)	7,06±7,16	4,74 (0,02-47,69)	-1,689	0,091
	BAR	1,76±1,04	1,82 (0,44-2,97)	1,76±1,24	1,3 (0,31-5)	-0,158	0,874
	LYM/MONO	0,74±0,47	0,66 (0,29-1,34)	3,19±5,13	1,44 (0,25-28)	-1,882	0,060

Mann Whitney U analizi

Enfeksiyöz hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Ex hastalarda LMR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Enfeksiyöz patolojisi olan ex hastalarda hastalığı olmayanlara göre LMR'nin daha düşük olduğu tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 36 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Hemorajik Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Hemorajik hadiseler				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	±	(-)	10,5±4,29	10 (3-15)	-	-
	APACHE-II	±	(-)	23,39±8,51	23 (9-39)	-	-
	GPS	±	(-)	1,71±0,52	2 (0-2)	-	-
	FAR	±	(-)	18,7±11,59	15,06 (0-62,56)	-	-
	CAR	±	(-)	6,4±8,68	3,33 (0,09-47,69)	-	-
	BAR	±	(-)	1,44±1,17	1,06 (0,33-4,36)	-	-
	LYM/MONO	±	(-)	2,45±3,49	1,24 (0,27-19)	-	-
Ex	GKS	9,33±4,04	10 (5-13)	8,2±4,47	7 (3-15)	-0,102	0,919
	APACHE-II	29,33±5,86	27 (25-36)	30,83±9,48	30 (8-53)	-0,276	0,783
	GPS	1,67±0,58	2 (1-2)	1,8±0,48	2 (0-2)	-0,485	0,628
	FAR	23,63±14,59	28,63 (7,19-35,06)	19,92±9,54	20,36 (5,85-47,42)	-0,636	0,524
	CAR	7,54±8,41	5,79 (0,14-16,68)	7,12±5,92	5,45 (0,02-22,77)	-0,051	0,960
	BAR	1,32±0,95	0,81 (0,74-2,42)	2±1,24	1,79 (0,31-5)	-0,586	0,558
	LYM/MONO	1,1±0,58	0,93 (0,63-1,76)	3,6±5,91	1,72 (0,25-28)	-0,798	0,425
Total	GKS	9,33±4,04	10 (5-13)	9,1±4,52	9 (3-15)	-0,529	0,597
	APACHE-II	29,33±5,86	27 (25-36)	27,89±9,77	28 (8-53)	-0,234	0,815
	GPS	1,67±0,58	2 (1-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-0,667	0,505
	FAR	23,63±14,59	28,63 (7,19-35,06)	19,45±10,35	17,53 (0-62,56)	-0,640	0,522
	CAR	7,54±8,41	5,79 (0,14-16,68)	6,84±7,1	4,4 (0,02-47,69)	-0,115	0,909
	BAR	1,32±0,95	0,81 (0,74-2,42)	1,78±1,24	1,33 (0,31-5)	-0,886	0,376
	LYM/MONO	1,1±0,58	0,93 (0,63-1,76)	3,15±5,11	1,42 (0,25-28)	-1,066	0,286

Mann Whitney U analizi

Hemorajik hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 37 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Post-Operatif Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Post-operatif				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	11,5±0,71	11,5 (11-12)	10,44±4,4	10 (3-15)	-0,373	0,709
	APACHE-II	31,5±2,12	31,5 (30-33)	22,94±8,51	22 (9-39)	-1,604	0,109
	GPS	1,5±0,71	1,5 (1-2)	1,72±0,51	2 (0-2)	-0,725	0,468
	FAR	22,04±4,63	22,04 (18,76-25,31)	18,52±11,87	14,99 (0-62,56)	-0,915	0,360
	CAR	14,15±16,85	14,15 (2,23-26,06)	5,97±8,24	3,33 (0,09-47,69)	-0,654	0,513
	BAR	2,51±2,01	2,51 (1,09-3,94)	1,38±1,12	1,02 (0,33-4,36)	-1,046	0,295
	LYM/MONO	1,08±0,4	1,08 (0,8-1,36)	2,53±3,57	1,24 (0,27-19)	-0,131	0,896
Ex	GKS	10,22±4,6	11 (3-15)	7,92±4,35	7 (3-15)	-1,219	0,223
	APACHE-II	24,33±8,02	26 (8-36)	31,87±9,13	31 (14-53)	-2,076	0,038
	GPS	1,78±0,44	2 (1-2)	1,79±0,49	2 (0-2)	-0,316	0,752
	FAR	18,11±9,56	15,38 (5,85-33,46)	20,44±9,77	20,83 (5,88-47,42)	-0,550	0,583
	CAR	5,97±6,41	3,49 (0,02-18,54)	7,34±5,93	5,98 (0,14-22,77)	-0,849	0,396
	BAR	1,87±1,11	1,96 (0,48-4,08)	1,98±1,26	1,71 (0,31-5)	-0,040	0,968
	LYM/MONO	6,77±11,1	1,76 (0,29-28)	2,92±4,26	1,72 (0,25-26,52)	-0,280	0,780
Total	GKS	10,45±4,16	11 (3-15)	8,94±4,52	9 (3-15)	-0,897	0,370
	APACHE-II	25,64±7,76	27 (8-36)	28,22±9,87	28,5 (9-53)	-0,680	0,497
	GPS	1,73±0,47	2 (1-2)	1,76±0,5	2 (0-2)	-0,467	0,641
	FAR	18,83±8,82	18,76 (5,85-33,46)	19,66±10,65	17,53 (0-62,56)	-0,050	0,960
	CAR	7,46±8,5	3,49 (0,02-26,06)	6,79±6,95	4,64 (0,09-47,69)	-0,248	0,804
	BAR	1,98±1,21	1,96 (0,48-4,08)	1,74±1,23	1,27 (0,31-5)	-0,826	0,409
	LYM/MONO	5,73±10,19	1,36 (0,29-28)	2,76±3,98	1,42 (0,25-26,52)	-0,209	0,834

Mann Whitney U analizi

Post-operatif hastalık varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Ex hastalarda APACHE-II oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ex olan post-operatif hastalarda post-operatif olmayanlara göre APACHE-II düzeyinin daha düşük olduğu saptandı. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 38 Taburcu, Ex ve Tüm Hastalarda Diğer Hastalık Varlığına Göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR Değerleri ve Lym/Mono Oranlarının Ortalama Dağılımı

Mortalite		Diğer				Z	p
		Var		Yok			
		Mean±SD	Median (Min.-Max.)	Mean±SD	Median (Min.-Max.)		
Taburcu	GKS	10,5±0,71	10,5 (10-11)	10,5±4,4	10 (3-15)	0,000	1,000
	APACHE-II	25,5±4,95	25,5 (22-29)	23,28±8,69	23 (9-39)	-0,360	0,719
	GPS	1,5±0,71	1,5 (1-2)	1,72±0,51	2 (0-2)	-0,725	0,468
	FAR	18,83±14,08	18,83 (8,88-28,79)	18,7±11,68	15,06 (0-62,56)	-0,065	0,948
	CAR	7,19±5,76	7,19 (3,12-11,26)	6,35±8,87	3,33 (0,09-47,69)	-0,784	0,433
	BAR	0,5±0,04	0,5 (0,47-0,53)	1,49±1,18	1,09 (0,33-4,36)	-1,766	0,077
	LYM/MONO	3,32±4,15	3,32 (0,38-6,25)	2,4±3,51	1,24 (0,27-19)	-0,196	0,845
Ex	GKS	7,67±4,04	7 (4-12)	8,29±4,47	8 (3-15)	-0,083	0,934
	APACHE-II	32,33±14,01	33 (18-46)	30,67±9,17	30 (8-53)	-0,367	0,713
	GPS	1,33±0,58	1 (1-2)	1,81±0,47	2 (0-2)	-2,150	0,032
	FAR	15,08±10,76	12,45 (5,88-26,92)	20,36±9,68	20,62 (5,85-47,42)	-0,869	0,385
	CAR	4,85±7,85	0,48 (0,15-13,9)	7,26±5,92	5,79 (0,02-22,77)	-1,099	0,272
	BAR	1,06±0,4	0,97 (0,71-1,5)	2,01±1,24	1,83 (0,31-5)	-1,361	0,173
	LYM/MONO	1,51±0,97	1,55 (0,53-2,46)	3,58±5,91	1,72 (0,25-28)	-0,508	0,611
Total	GKS	8,8±3,27	10 (4-12)	9,13±4,55	9 (3-15)	-0,104	0,917
	APACHE-II	29,6±10,88	29 (18-46)	27,84±9,65	28 (8-53)	-0,288	0,773
	GPS	1,4±0,55	1 (1-2)	1,78±0,49	2 (0-2)	-2,078	0,038
	FAR	16,58±10,57	12,45 (5,88-28,79)	19,73±10,45	17,83 (0-62,56)	-0,688	0,491
	CAR	5,78±6,38	3,12 (0,15-13,9)	6,92±7,15	4,64 (0,02-47,69)	-0,561	0,574
	BAR	0,84±0,42	0,71 (0,47-1,5)	1,81±1,24	1,37 (0,31-5)	-1,969	0,049
	LYM/MONO	2,23±2,4	1,55 (0,38-6,25)	3,13±5,15	1,36 (0,25-28)	-0,372	0,710

Mann Whitney U analizi

Diğer hastalık (toplam n=5 hasta) varlığına göre GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranları incelendiğinde; Ex hastalarda GPS değerleri, tüm hastalarda GPS ve BAR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ex olan diğer hastalıklar grubunda yer alan hastalarda GPS değeri daha düşük saptanırken tüm Diğer hastalığı olan hasta grubunda GPS ve BAR değerleri daha düşük tespit edildi. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Sepsis, konak organizmanın mikroorganizmalara verdiği aşırı inflamatuvar tepki sonucunda ortaya çıkan çeşitli biyokimyasal yanıt anormalliklerinin gözlemlendiği bir sendromdur. Yıllar içinde sepsis için çeşitli tanımlamalar yapılmış olup en son 2016 yılında yayınlanan Sepsis-3 Kılavuzuna göre; enfeksiyona karşı konak tepkisinin sebep olduğu hayati organ fonksiyon bozukluğuna artık "sepsis" adı verilmiş ve bu "ağır sepsis" olarak bilinen duruma denk gelmektedir. Organ disfonksiyonu olmayan sepsis ve SIRS kriterleri artık yeni tanımların bir parçası değildir. Bu değişikliklerin sepsis epidemiyolojisine yönelik tahminleri etkilemesi beklenmektedir (17).

Sepsis, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve her sene dünya genelinde 6 milyondan fazla ölüme sebep olmaktadır (112). DSÖ, sepsisin önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu belirtmiş olup tüm Birleşmiş Milletler üye devletlerine sepsisi önleme, tanıma, tedavi etme ve yönetimini iyileştirme amacıyla çağrıda bulunmuştur (113).

Gelişmiş ülkelerde, sepsis hakkında epidemiyolojik veriler sağlayan birçok çalışma bulunmasına rağmen sepsisin küresel yükü hakkında hala bilgi eksikliği vardır (17). Yine de bu tür veriler sepsisin küresel etkisine ilişkin farkındalığı artırmak, potansiyel önleyici ve tedavi edici müdahalelere yönelik sürekli araştırma ihtiyacını vurgulamak ve kaynak sağlanmasına rehberlik etmeye yardımcı olmak açısından kritik öneme sahiptir (114).

Günümüzde sepsis epidemiyolojisi hakkında yapılan çalışmaların çoğu ICD'ye (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması) dayalı idari verilerle sağlanmakta olup yıllık %5-10 aralığında sürekli artan bir insidans belirtilmektedir (115). Sepsisin gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte önümüzdeki 30 yıl içinde sepsis insidansının artan klinik farkındalık, tanı ve kodlama uygulamalarındaki değişiklikler sayesinde %12'lere çıkacağı öngörülmektedir (116).

Chanu Rhee ve arkadaşlarının 2009-2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 409 hastanenin elektronik sağlık kaydı sistemlerinden veri alarak yaptığı epidemiyolojik verilerin incelendiği bir çalışmada, çalışma hastanelerine kabul edilen 2.901.019 yetişkin için klinik kriterlere uygun şekilde toplam 173.690 sepsis vakası belirlenmiştir (insidans %6). 2009-2014 yılları arasında sepsis insidansı stabil kalırken talep başına düşen insidansın arttığı (%10) bildirilmiştir (117).

Son çalışmalara göre, ABD'de yaklaşık 100.000 kişi başına 517 sepsis vakası ve İsveç'te ise 100.000 kişi başına 780 sepsis vakası görülmüştür. Bu rakamlar, Almanya'daki idari verilere dayalı tahminlere göre küresel ve ulusal ciddi sepsis insidansından en az 3,5 kat daha yüksek bulunmuştur (118). 2015 yılında Almanya'da 100.000 nüfus başına 158 sepsis vakası kodlanmış olup bu durum kodlamanın SIRS kriterleri varlığını gerektirmesine ve eksik kodlama yapılmasına bağlanmışır (112).

Ülkemizde ise Baykara ve arkadaşlarının yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada hastalar Sepsis-1 kriterlerine göre değerlendirilmiş olup sepsis prevalansı %17,3 mortalitesi %55,7 iken Sepsis-3 kriterlerine göre değerlendirilen septik şok prevalansı %13,5 mortalitesi %75,9 bulunmuştur ve toplamda ise sepsis prevalansı %30,8 mortalitesi ise %62,6 olarak tespit edilmiştir (6).

Yaş, bağımsız bir mortalite belirleyicisi olup yaşlı erişkin hastalarda sepsis insidansı orantısız bir şekilde artmaktadır.

Angus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genel hastane ölüm oranı %28 olarak bildirilmiştir. Yaşın sepsis mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu; 65 yaş şt yetişkinlerde, genç hastalara kıyasla mortalitede iki kat artış olduğu tespit edilmiştir (%40'a karşı %20). Bu çalışmadaki 1 yıllık ölüm oranının %40 civarında olduğu tahmin edilirken, 2 yıllık ölüm oranı %28'lik hastane ölüm oranıyla kıyaslandığında 1,5 kat daha yüksek bulunmuştur. 1, 2 ve 5 yıllık mortalite verileri çeşitli çalışmalarda oldukça yüksek şekilde rapor edilmiştir (119).

Sepsis ve sepsisten sağ kalanlardaki bakım dönemi oldukça maliyetli olup tüm devletlerde ciddi bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Sağlık harcamalarının önemli bir kısmı, yataklı hastane masraflarının yanı sıra sepsis sonrası bakım maliyetlerinden de kaynaklanmaktadır. 2013 yılında ABD'de sepsis maliyetinin 23 milyar dolara ulaştığı istatistiksel olarak kanıtlanmış ve ABD hastanelerinde sepsis, tedavi maliyeti en yüksek hastalık olarak kabul görmüştür (120,121).

Klinik alışmalar, erken sepsis teşhisinin ve zamanında hedefe yönelik tedavi uygulamanın sepsisin mortalite oranını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Ancak, sepsis teşhisi koyduracak ideal bir belirteç olmadığından mortalite riski yüksek olan bu

hastaların erken aşamada teşhis edilmesinde zorluklar çıkmaktadır. Teşhisin gecikmesi ve hastalığın hızlı ilerlemesi nedeniyle çoklu organ yetmezliği ve ölüm kaçınılmaz olacaktır.

Sepsis sonrası hayatta kalanların, uzun dönemde çeşitli fiziksel, psikolojik ve bilişsel sorunlarla karşı karşıya olduğu bilinir (122). Bu sebeple sepsis nedeni olabilecekleri doğru şekilde tahmin etmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin tasarımı hızlandırmak için güvenilir ve kullanışlı prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (87).

Gelişmiş teknoloji, yapay zekâ, yeni antibiyotiklerin ve hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesi sayesinde tedavilerde ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak sepsis insidansı artmaya devam etmektedir. Yüksek komplikasyon riskleri nedeniyle sepsise bağlı ölüm oranları da yüksek seviyelerde seyretmektedir. Bu nedenle, hastaların ilk başvuruındaki ölüm riskini saptamak ve uygun tedavi planını belirlemek amacıyla çeşitli klinik değerlendirme ölçütleri oluşturulmuştur. Klinik uygulamada en yaygın kullanılanlar APACHE-II ve SOFA skorudur.

Mustafić ve arkadaşlarının SIRS tanısıyla yatırılan 106 hastada prospektif olarak yapmış oldukları bir çalışmada hastaların SOFA ve APACHE-II skorları ile PCT, CRP ve laktat değerleri mortaliteyi öngörme amacıyla değerlendirilmiştir. Yapılan ROC analizinde PCT için AUC değeri 0,99 olup sepsis tanısı için en iyi öngörücü iken serum laktat düzeyi için AUC değeri 0,95 olup 28 günlük mortaliteyi en iyi öngörücü olduğu bildirilmiştir. SOFA (AUC 0,92), CRP (AUC 0,84) ve APACHE-II (AUC 0,83) de mortaliteyi öngörme açısından anlamlı bulunmuş ve prediktör olarak başarılı bir şekilde kullanılabileceği vurgulanmıştır (123).

Başka bir çalışmada sepsisli hastalardaki hematolojik parametreler ve APACHE-II ile korelasyonları incelenmiş olup yapılan ROC analizinde APACHE-II için cutoff değeri 22 kabul edilerek hastalığın seyrini ve hasta sonuçlarını tahmin etmede bu skorun önemli olduğu ancak sınırlamalar olduğu rapor edilmiştir (124).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda ortalama APACHE-II değeri $27,93 \pm 9,66$ olup taburcu olan grupta ortalama APACHE-II skoru $23,39 (\pm 8,51)$, ex olan grupta ise $30,75 (\pm 9,31)$ olarak saptanmıştır. Mortaliteye göre APACHE-II değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Parametrelerin mortaliteye etkisi için yapılan tekli ve multivariate lojistik regresyon analizlerinde APACHE-II skorlarının mortaliteye etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Mortaliteyi tanı gücü için

yapılan ROC analizinde APACHE-II değerinin, sepsiste mortalite tahmininde tanısal değeri olduğu görülmüştür (Cutoff: 22, AUC:0,70 %95 GA: 0,609-0,796 p=0,000).

Son dönemde bu skorlamalara yönelik artan negatif eleştiriler sebebiyle sepsis teşhisi koymak için alternatif biyobelirteç arayışları hızlandırılmıştır (125).

Biyobelirteçler, hastalığın şiddetini değerlendirmede, teşhis koymada, riski sınıflandırmada, klinik kararları tahmin etmede ve yönlendirmede, tedavileri ve bunlara verilecek yanıtı yönlendirmede önemli bir rol oynayabilirler (126). İdeal bir biyobelirteç genel olarak kolay ölçülmeli, düşük maliyetli, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalı ve klinik değerlendirmelerde ek bilgi sağlamalıdır (127).

Biyobelirteçler, prognostik, prediktif ve teranostik olarak sınıflandırılabilir. Prognostik bir biyobelirteç hastalığın seyrini tahmin edebilirken, prediktif olarak hastalığın gelişimini veya tedaviye yanıtını öngörebilir. Ayrıca, teranostik olarak da adlandırılan belirteçler hem tanısal hem de tedavi amaçlı olarak kullanılabilirler. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bir biyobelirteç, başarılı tedaviyle birlikte düşmeli veya başlangıç seviyelerine dönmelidir veya tedaviye dirençli bir sepsis durumu varsa yüksek kalmalı veya artmalıdır (128).

Sepsisin teşhisi ve takibinde kullanılmak üzere birçok biyobelirteç araştırılmıştır. Avrupa Komisyonu tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, sepsisli hastalarda 170'ten fazla biyobelirteç değerlendirilmiştir. Son zamanlarda ise bu sayının 250'lerin üzerinde olduğu bildirilmektedir. Sepsis teşhisinde yararlı olabileceği düşünülen 34 parametrenin yalnızca beşinin duyarlılık ve özgüllüğünün %90'ın üzerinde olduğu saptanmış olup bunlar arasında PCT ve CRP öne çıkmaktadır. Diğer potansiyel biyobelirteçlerin yüksek maliyetli ve kullanım zorluğunun olması pratikte yaygınlaşmasını engellemektedir. Ayrıca, farklı çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar da biyobelirteçlerin etkinliği konusunda tartışmalara neden olmaktadır. Bu nedenle, sepsis teşhisi ve takibi için biyobelirteçlerin kullanımıyla ilgili daha fazla araştırmaya ve standartlaştırılmış test yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (129).

Biyobelirteçler, konakçı yanıtı (örneğin CRP ve PCT), organ fonksiyon bozukluğu (örneğin, böbrek hasarı biyobelirteçleri) ve mikrobiyolojik belgeler (patojene özgü biyobelirteçler) hakkında ek bilgi verebilir. Ancak, ilk iki biyobelirteç sepsise karşı özgül veya

duyarlı değildir. Mikrobiyolojik kanıt süreci ise genellikle 2-3 gün sürer ve özellikle hastalar antimikrobiyal tedavi altındayken toplanan kültürler de hassas değildir. Bu nedenle, sepsis vakalarının yaklaşık %40-50'sinin kültür negatif olduğu kabul edilmektedir (130).

Bir biyobelirtecın klinik pratikte değerli olabilmesi için sadece tanısıl veya prognostik değerinin olması dışında klinik olarak ilişkili bir soruya yanıt verebiliyor olması gerekir. Spesifik bir klinik soruyu yanıtlayarak sepsis biyobelirteçlerinin potansiyel yararlı rolünü gösteren sınırlı sayıda çalışma tespit edilmiştir. PCT ve CRP değerleri şu ana kadar en çok üzerinde çalışılan biyobelirteçler olmuştur (131).

Prokalsitonin, neredeyse tüm organlar ve makrofajlar tarafından üretilen ve seviyeleri inflamatuvar bir uyarıdan 3-4 saat sonra yükselmeye başlayan, yaklaşık 24 saatte zirveye ulaşan ve yarılanma ömrü 22-35 saat olan kalsitoninin öncüsü bir prohormondur (132). PCT, enfeksiyöz nedenlerle yükselebileceği gibi inflamatuvar olaylarda da yüksek saptanabilir ve seviyeleri glomerüler filtrasyon hızından (GFR/GFH) ve renal replasman tedavisinden (RRT) de etkilenir (133).

PCT, ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP/VAP) durumunda en çok kullanılan biyobelirteçtir.

Póvoa ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı çok merkezli gözlemsel prospektif bir çalışmada ise, VİP tahmini ve tanısında tek başına veya seri olarak PCT ölçümlerinin zayıf tanısıl performansta olduğu gösterilmiştir (134).

Sepsisi öngörmeye ise yararı sınırlı olmakla birlikte sepsiste PCT için herhangi bir eşik değeri bildirilmemiştir ya da 0,5-2 µg/L arası değerler kullanılmıştır.

Sepsis teşhisi konulduktan 48-72 saat sonra hastanın klinik gidişatı mutlaka değerlendirilmeli, antibiyotik tedavisinin uygunluğu araştırılmalıdır. 2012 yılında Layios ve arkadaşlarının yapmış olduğu tek merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmada antibiyotik tedavisine başlarken PCT ölçümünün faydalı olmadığı bildirilmiştir (135).

Bizim çalışmamızda ilk 24 saatte bakılan PCT düzeyi 20 hastada düşük (<0,5 µg/L), 28 hastada normal (0,5-2 µg/L) ve 52 hastada yüksek (>2 µg/L) saptanmıştır. Ortalama PCT

düzeyi $11,28 \pm 21,98 \mu\text{g/L}$ iken en düşük değer $0,05 \mu\text{g/L}$ ve en yüksek değer $97,7 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur.

Mortaliteye göre PCT düzeyi ve dağılımı değerlendirildiğinde taburcu olan ve ex olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Literatürde yer alan çoğu çalışmadan farklı olarak PCT düzeyinin hastanın yatış süresi boyunca belirli aralıklarla seyri nasıl etkilediğine, hastalarda VIP olup olmadığına, inflamatuvar başka bir hastalığın eşlik edip etmediğine, sepsis tanısı konduktan 48-72 saat sonrasındaki antibiyotik yanıtına, GFR'ye ve sepsis nedeni RRT uygulanıp uygulanmadığına bakmadık, sadece PCT ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceledik.

Serum CRP, çeşitli sitokinlerin özellikle de IL-6'nın etkisiyle inflamasyona veya doku harabiyetine yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen pentamerik yapıda bir akut faz proteinidir ve seviyeleri inflamatuvar bir uyarıdan 4-6 saat sonra hastalık şiddeti ile korele bir şekilde yükselir, her 8 saatte bir ikiye katlanır, 36-50 saat içinde zirve değere ulaşır ve inflamasyon gerilediği zaman düzeyi azalmaya başlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir.

Normal sağlıklı bir kişide CRP düzeyi 10 mg/L 'nin altındadır (136). CRP seviyeleri, immün supresyon (steroidler veya nötropeni), böbrek yetmezliği veya RRT gibi faktörlerden etkilenmez, sirozlu veya siroz tanısı olmayan bireyler arasında anlamlı bir farklılık göstermez (137–139).

CRP sepsiste olduğu gibi travma, malignite, cerrahi stres, metabolik stres, otoimmün hastalıklar gibi akut veya kronik birçok inflamatuvar hadisede kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yine aynı şekilde Wang ve arkadaşlarının 2020'de CRP düzeyinin COVID-19'un şiddetlenmesi riskini öngörebildiğine dair yaptıkları çalışmada ağırlaşmış vakalarda ciddi olmayan vakalara göre önemli ölçüde artmış CRP seviyeleri saptanmıştır ve COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyeti, mortalite oranı, akut solunum sıkıntısı, akciğer parankim tutulum derecesi gibi durumlar CRP düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (140).

Póvoa ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışma, CRP düzeylerinin enfeksiyonun ciddiyetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmada, CRP'nin enfeksiyon tanısı için duyarlılığı %93,4 ve özgüllüğü %86,1 olarak bulunmuş olup vücut sıcaklığı $38,2^\circ\text{C}$ 'nin üzerine çıktığında özgüllüğün %100'e yükseldiği gösterilmiştir. Aynı ekip tarafından

gerçekleştirilen bir takip çalışmasında CRP sınır değerinin 8,7 mg/dL olduğu doğrulanmış ve bu seviyede enfeksiyon gelişme riskinin %88 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 68 mg/dL ve daha yüksek CRP seviyelerinin sepsis hastalarında artmış 28 günlük mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$, olasılık oranı (OR) = 1,015) (128).

Alexandra ve arkadaşları 2018 yılında hipo/hipertermi ve SIRS kriterlerini karşılayan 279 YBÜ hastasını prospektif, gözlemsel ve çok merkezli bir kohort olan CAPTAIN adlı çalışmada değerlendirmiş olup hastaları biyobelirteç sonuçlarına göre sepsis veya septik olmayan SIRS hastası olarak sınıflandırmışlardır. Birçok biyobelirtecin incelendiği bu çalışmada çok değişkenli analiz tekniği olan LASSO yöntemi kullanılmış ve CRP'nin tekrar ve tekrar sepsis ile ilişkili olduğunu göstermiş ve aynı zamanda hiçbir biyobelirtecin tek başına CRP'den daha iyi olmadığını kanıtlamıştır (ROC-AUC:0,76 (0,68-0,84)) (141).

Schmit ve arkadaşları Belçika'nın Brüksel kentindeki iki cerrahi ybü bölümüne başvuran sepsisli tüm kritik hastaları prospektif, gözlemsel, çok merkezli bir şekilde incelemiştir. Hastaları grup 1) başlangıç antibiyotik tedavisine olumlu cevap veren hastalar, grup 2) antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi gereken hastalar ve grup 3) enfeksiyonu kontrol altına almak için prosedüre gereksinim duyulan hastalar olarak üç gruba ayırıp günlük CRP düzeyi ölçümü yapmışlardır. Tedavinin ilk 48 saati içindeki CRP düzeyi değişiklikleri, septik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı olabilir sonucuna varmışlardır (142).

Bizim çalışmamızda ilk 24 saat içinde bakılan CRP düzeyi 4 hastada normal (0-5 mg/L arasında), 96 hastada ise yüksek (>5 mg/L) saptanmıştır. Ortalama CRP düzeyi $143,49 \pm 110,89$ mg/L iken en düşük 0,6 mg/L, en yüksek değer ise 517 mg/L bulunmuştur. Mortaliteye göre CRP düzeyi ve dağılımı değerlendirildiğinde literatür taramalarından farklı olarak taburcu olan ve ex olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma hasta grubumuzda CRP'nin mortaliteyi tahmin gücünün zayıf olduğuna kanaat getirdik.

Albumin, yalnızca karaciğer tarafından sentezlenen, yarı ömrü 17-19 gün olan, insan plazmasında en fazla bulunan protein olup negatif akut faz yanıtının da bir bileşenidir. Sağlıklı bireylerde günlük 12-25 g albumin sentezi meydana gelir. İntravasküler albumin, toplam vücut albuminin yaklaşık %30-40'ını oluşturur, geri kalanı ise ekstrasvasküler havuzda (deri, kas,

bağırsak, karaciğer ve deri altı dokuda) yer alır (143). Sağlıklı bireylerde idrardan albümin kaybı minimaldir ve tamamına yakını tekrar emilir (144).

Albümin ayrıca vücudun sıvı dağılımını, ozmotik ve onkotik basıncı, suda çözünmeyen moleküllerin taşınmasını ve asit-baz fizyolojisini düzenleyici bir rol üstlenir. Ayrıca albümin, endotelial glikokaliks ve vasküler bariyer yeterliliğinin korunması da dahil olmak üzere diğer mekanizmalarda, özellikle kapiller sızıntısı artmış hastalarda önemli olabilir. Hipoalbüminemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya malnütrisyon nedeniyle azalan sentezden kaynaklanabilir. Ayrıca, ekstrasvasküler boşluğa kaybın veya renal atılımın artması sonucu da olabilir (145,146).

Yapılan bir çalışma, plazma albüminindeki her 1 g/dl'lik azalmayla iskemik kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ve felç için risk oranlarının sırasıyla 1.17, 1.25 ve 1.46 olduğunu ortaya çıkardı (132).

Albüminin kısmen anti-inflamatuar etkileri olduğu ve sepsis hastalarında yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada, hastaneye yatış sırasında başvuru serum albümini $\leq 2,45$ g/dL ve en düşük serum albümini $\leq 1,45$ g/dL olduğunda hastanede hayatta kalma olasılığının sırasıyla %70,6 ve %76,4 azaldığı gösterilmiştir (127).

Hipoalbüminemi olan kritik hastalarda mortalitenin yükseldiği bilinmektedir. Reinhardt ve arkadaşları, 30 gün boyunca serum albümin konsantrasyonunun 34 g/L'nin altında seyrettiği kritik hastalarla ilgili yaptıkları çalışmada %25 ölüm oranı bildirmişlerdir, hatta hastanede yatışı sırasında serum albümin konsantrasyonu 20 g/L veya altına düştüğünde mortalitenin %62'ye yükseldiğini belirtmişlerdir (147).

Pollak ve arkadaşlarının 1991 yılında yapmış oldukları bir çalışmada şiddetli hipoalbüminemisi olan hastalardaki ölüm oranının APACHE-II skoruna göre tahmin edilenden 5,1 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Hafif/normal albümin düzeyleri olan hastalardaki ölüm oranının ise APACHE-II skoruna göre tahmin edilenden sadece 1,9 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yüzden şiddetli hipoalbümineminin, ölüm riskini APACHE-II skorunun tahmininden önemli ölçüde daha fazla artırdığı sonucu çıkarılmıştır (148). APACHE III skoru serum albümin düzeyini de içerir ve kritik hastalıklarda mortaliteyi daha iyi öngörmektedir (149).

Barrés ve arkadaşları, 2019 yılında yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada yaşlı hastalardaki sepsis belirleyicilerini araştırmışlardır. Albümin düzeyinin 2,6 g/dL'nin altında olması, tanı anındaki CRP düzeyi yüksekliği ve başlangıç antimikrobiyal tedavinin yetersiz olması gibi durumların 30 günlük mortaliteyle ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (150).

Bizim çalışmamızda hastane laboratuvarımızda kabul edilen normal albümin düzey aralığı 35-52 g/L olup hipoalbüminemi sınırı olarak baz aldığımız değer 35 g/L idi. Çalışmamıza alınan hastalarda albümin düzeyi 87 hastada düşük saptanırken 13 hastada normal düzeyde bulunmuştur. Albümin düzeyi düşük olan hasta grubunda en düşük değer 3,90 g/L iken en yüksek değer 34 g/L saptanmıştır. Genel olarak en yüksek albümin düzeyi 44 g/L olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda ortalama albümin düzeyi $26,07 \pm 7,52$ g/L iken ex olan 62 hastanın 55'inde albümin değeri düşük, sadece 7'sinde albümin değeri normal bulunmuştur ve ex hastalardaki ortalama albümin düzeyi $24,95 \pm 7,16$ g/L saptanmıştır ve mortaliteye göre incelenen laboratuvar değerlerinde albümin için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

CRP ve albüminin ortak bir indexte birleştirildiği serum CRP/Albümin oranının (CAR) çeşitli hastalıklar için mortaliteyi öngörme gücünün olduğu bildirilmiştir. 2009 yılında, akut tıbbi durumlar nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda ilk kez Fairclough ve arkadaşları tarafından öne atılan CAR'ın özellikle kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda ölümü öngördüğü bildirilmiştir (151).

Sepsiste CRP seviyelerinde artış ve albümin seviyelerinde ise azalma gözlenir. Bu inflamatuvar belirteçler ve ortak indexte buluştukları CAR, sepsiste enfeksiyonların ciddiyetinin değerlendirilmesinde prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

Ranzani ve arkadaşlarının ağır sepsis veya septik şok sonucu YBÜ'ye kabul edilen hastalarda yaptıkları çalışmada, özellikle taburculuk sırasında bakılmış olan $CAR > 2$ olmasının 90 günlük mortalite için prediktör olduğu ve tek başına bakılan CRP'den daha değerli olduğu bildirilmiştir (51).

Yine benzer şekilde başka bir çalışmada, hedefe yönelik erken tedavi (EGDT) ile tedavi edilen şiddetli sepsis ve/veya septik şoklu hastalardaki başlangıç CAR'ın prognostik belirteç

olduğu gösterilmiş ve CAR>5,09 olan hastalarda 180 günlük mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır (50).

2021 yılında Krishnamurthy ve arkadaşlarının 100 sepsis hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada CAR 1.gün ölçümde 23,43 mg/g ve 3.gün ölçümde 21,66 mg/g saptanmış ve bu sonuçlar sepsis hastalarındaki kötü prognoz ile pozitif korelasyon göstermiş olup bu çalışmanın sonuçları Park ve arkadaşlarının yüksek CAR (>34,3 mg/g) düzeyi olan kritik hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanan çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur (152,153).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda ortalama CAR $6,86 \pm 7,09$ mg/g bulunmuş olup min CAR değeri 0,02 iken max CAR değeri 47,69 olarak tespit edilmiştir. Mortaliteye göre laboratuvar değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Yine GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının mortaliteye etkisi için yaptığımız tekli lojistik regresyon analizi ve multivariate analizinde CAR için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır ($p>0,05$). Mortaliteyi tanı gücü için yaptığımız ROC analizinde CAR için cutoff değeri 4,27 mg/g bulunmuş olup, bu değer üzerindeki değerlerin mortaliteyi arttırabileceği yönünde düşünülmüştür. Hastalık tahmini için duyarlılık %59,68 özgüllük ise %63,16 saptanmıştır. Hesaplanan AUC değeri 0,574 (%95 GA: 0,471-0,672 $P=0,212$) olup çalışmamızda CAR'ın mortaliteyi tahmin gücünün yeterli olmadığını düşünüyoruz (AUC 0,5-0,6 arası ise başarısız). Komorbiditelere göre yapılan Mann Whitney U analizine göre, taburcu olan grupta yer alan DM, KOAH ve/veya diğer pulmoner patoloji tanıları olan hastalarda bu hastalık tanıları olmayan gruba göre literatürden farklı olarak CAR düzeyi daha düşük tespit edilmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda sadece ilk 24 içinde bakılan CAR'ın kullanılmış olması, daha sonrasındaki ölçümlerin değerlendirmeye katılmaması ve hastada eşlik eden karaciğer sirozu ya da enfeksiyöz dışı inflamasyon gibi durumların olması bu sonucun çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Fibrinojen, IL-1 ve IL-6 etkisiyle karaciğerde ve fibroblastlarda sentezlenen prokoagülan özellikli, üç çift polipeptit zincirinden oluşan fibröz yapıya sahip bir glikoprotein olup aynı zamanda pozitif akut faz reaktandır. Yani sistemik bir inflamasyonda, kanserde ve doku harabiyetine sekonder olarak kan seviyeleri yükselir. Fibrinojenin yarı ömrü 3-5 gün olup

hemostazda (trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumunda), yara iyileşmesinde, sistemik inflamasyonda olmak üzere vücutta birçok yerde işlevi mevcuttur.

Fibrinojen ve endotel hücreleri de yakından ilişkilidir. Kronik inflamasyonda fibrinojen ve endotel hücre kenetlenmesi meydana gelir ve bazı vazoaktif maddeler salınır, bu maddelerin etkisiyle endotelyal geçirgenlik artar, subendotelyal aralıkta fibrinojen birikir. Ateroskleroz bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Yine artan plazma fibrinojen düzeyleri, koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsü riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu süreçler fibrinojenin endotel disfonksiyonunda da etkili olduğunu göstermektedir (154–156).

Fibrinojenin pozitif akut faz reaktanı olması sebebiyle COVID-19’da yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak hastada DIC tablosu gelişmişse tüketime bağlı fibrinojen düzeyinin azalacağı da bilinmektedir. Bazı çalışmalarda fibrinojenin COVID-19 prognozunu tahmin edebileceği bildirilmiştir (157).

Tobias ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2019’dan 2021’e kadar olan sepsis ve septik şok tanılı hastalar tek merkezli olarak incelenmiştir. Septik şok grubu hastalarda fibrinojenin 1.gün ölçümünden 3.gün ölçüme kadar azaldığı tespit edilmiş. Fibrinojenin <3,6 g/L olmasının bu hasta gruplarında 30 günlük mortalite için tanısallık ve prognostik bir araç olduğunu saptamışlardır (69).

Matsubara ve arkadaşlarının çok merkezli bir kohort çalışmasında Sepsis-2 kriterlerine göre şiddetli sepsis tanısı alan 59 YBÜ hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada fibrinojen düzeyinin <200 mg/dL olmasının mortaliteyi kesin bir şekilde arttırdığı, fibrinojenin sepsis ve sepsis kaynaklı DIC için eşsiz bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (158).

Tang ve arkadaşlarının pediatrik sepsisli hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada 819 pediatrik hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu çalışma fibrinojenin sepsiste prognostik bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür. Çalışma sonucunda, çocuk YBÜ’ye kabulü sırasında fibrinojen düzeyi 2 g/L altında olan pediatrik sepsisli hastalarda daha yüksek hastane içi ölüm oranı tespit edilmiş ve yapılan ROC analizinde AUC 0,780 (%95 GA: 0,711-0,850) saptanmış olup fibrinojenin pediatrik sepsiste orta-iyi bir biyobelirteç olabileceği saptanmıştır (159).

Bizim çalışmamızda 100 hastanın 99’unda fibrinojen düzeyleri değerlendirilmiş olup 3 hastada fibrinojen düzeyi düşük, 37 hastada normal, 59 hastada ise yüksek tespit edilmiştir, 1

hastanın fibrinojen değerine hastane kaynaklı sebeplerden dolayı bakılamamıştır. En düşük fibrinojen düzeyi 144 mg/dL iken ölçülen en yüksek düzey 1087 mg/dL olarak saptanmıştır. Ortalama fibrinojen değeri $474,97 \pm 210,92$ mg/dL iken ex olan 62 hastanın 3'ünde (%4,8) fibrinojen düzeyi düşük, 23'ünde (%37,1) normal, 36'sında (%58,1) yüksek tespit edilmiştir. Ex olan hastalarda ortalama fibrinojen düzeyi $469,77 \pm 213,22$ mg/dL saptanmış olup mortaliteye göre laboratuvar değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yeni inflamasyon belirteçlerinden kabul edilen FAR, fibrinojen ve albüminin ortak bir indexte bulunduğu bir orandır. Daha önceki çalışmalarda; kardiyovasküler sistem hastalıklarında, çeşitli kanserlerde, COVID-19'da ve neonatal sepsis gibi durumlarda FAR araştırılmış ve prognostik bir faktör olabileceği belirtilmiştir.

Xiao ve arkadaşları, primer perkütan koroner girişim (pPCI) uygulanan 475 ST elev miyokard enfarktüsü (STEMI) hastasını retrospektif olarak incelemiştir. Hastalar, 0,080'lik cutoff değerine göre yüksek FAR ($\geq 0,080$) ve düşük FAR ($< 0,080$) olarak gruplandırılmıştır. Toplamda 59 hasta (%12,4) ölmüş; yüksek FAR hastalarında düşük FAR hastalarına göre mortalite oranı daha yüksek tespit edilmiştir (%20,5'e karşı %8,6, $p < 0,001$). Bu çalışmada preoperatif bakılan FAR'ın, pPCI uygulanan STEMI hastalarında bağımsız bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (160).

Çetin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, PCI uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda FAR'ın uzun vadeli majör kardiyovasküler advers olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğunu doğrulamıştır (ROC analizinde FAR için AUC: 0,770 %95 GA: 0,702–0,838, $p: 0,0048$) (161).

Dong ve arkadaşları, sepsis şüphesi olan 1292 yenidoğanı dahil ettikleri çalışmada, hastaları kontrol grubu ve durumlarının ciddiyetine göre hafif ve şiddetli sepsis olarak gruplara ayırmış ve FAR düzeylerine göre de düşük FAR grubu ($< 57,06$), orta FAR grubu (57,06–83,98) ve yüksek FAR grubu ($> 83,98$) olarak sınıflandırmıştır. Gruplar arasında FAR düzeylerinde anlamlı ve kademeli bir yükselme gözlenmiş ($p < 0,001$) olup bu çalışma yüksek FAR'ın hem neonatal sepsisin varlığı (OR = 8,641, %95 GA 5,708–13,080, $p < 0,001$) hem de ciddiyeti ile ilişkili (şiddetli sepsiste OR = 2,817, %95 GA 1,701–4,666, $p < 0,001$) bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (73).

Hung ve arkadaşlarının 2022 yılında COVID-19 hastalarında FAR'ın prognozla ilişkisini araştırdıkları ve geniş veri tabanlarından bilgi sağladıkları çalışma, değerlendirilen FAR düzeylerinin COVID-19 tanısı alan hastalarda kötü prognoz riskinde neredeyse üç kat artış olduğunu da göstermiştir (standart ortalama farkı: 0,529, %95 GA: 0,317 ila 0,741, $p < 0,001$, $I^2 = \%84,8$) (162).

Afşin ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlamış oldukları retrospektif bir çalışmada YBÜ'ye yatırılan COVID-19 hastalarında FAR'ın hastane içi mortaliteyi öngördüğü bildirilmiş, FAR için bir cutoff değeri belirtilmemiş ve FAR'ın COVID-19 hastalarında mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (75).

Bizim çalışmamızda ortalama FAR düzeyi $19,57 \pm 10,43$ mg/g saptanırken min FAR değeri 0, max FAR değeri ise 62,56 mg/g bulunmuştur. Taburcu ve ex olan gruplarda ortalama FAR değerleri birbirine yakın bulunmuş olup mortaliteye göre laboratuvar değerlerine bakıldığında FAR için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yapılan tekli ve multivariate lojistik regresyon analizlerinde de FAR'ın mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Mortaliteyi tanı gücü için yapılan ROC analizinde FAR için cutoff değeri 19,68 mg/g kabul edildiğinde hastalık tahmini için duyarlılık %53,23 ve özgüllük %68,42 bulunmuştur. FAR için AUC değeri 0,559 bulunmuş olup FAR'ın bizim çalışmamızdaki mortaliteyi ön görme gücünün yeterli olmadığını düşünüyoruz. Komorbiditelere göre yapılan Mann Whitney U analizi'nde KOAH ve/veya diğer pulmoner patolojisi olan grupta bu tanılar olmayan gruba göre FAR düzeyi daha düşük tespit edilmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). FAR değerinin sepsiste ve çeşitli komorbidite durumlarında nasıl değişeceğine ilişkin çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmaların çoğu kardiyovasküler sistem hastalıkları ve COVID-19 enfeksiyonu üzerinedir. FAR'ın erişkin hastalardaki sepsiste mortaliteyi öngörme gücü ile ilgili yapılan bir çalışma literatür taramalarında bulunmamaktadır. Neonatal sepsis ve FAR ilişkisi üzerine yapılan çalışmada çeşitli cutoff değerleri mevcut olup biz de bu literatüre dayanarak çalışmamızdaki ortalama FAR değerlerinin literatürden daha düşük olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızda ilk 24 saat içindeki fibrinojen ve albümin değerleri baz alınarak FAR değerleri hesaplandığı için takiplerde FAR'ın nasıl seyir gösterdiği araştırılmamıştır. Sepsis ve FAR ilişkisine yönelik çok sınırlı literatür olması sebebiyle ileriye yönelik prospektif çalışmaların arttırılması kanaatine vardık.

Üre, diyet proteini ve doku protein döngüsünden elde edilen, karaciğerde üretilen renal yolla atılan bir madde olup BUN, plazmada bulunan ürenin nitrojenli kısmıdır ve özellikle nörohormonal aktivasyondan etkilendiği bilinmektedir. BUN; böbrek fonksiyonu, protein metabolizması ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi yansıtan önemli bir parametredir (52). Pnömoni teşhisi konan hastalarda kullanılan CURB-65 (konfüzyon, üre, solunum hızı, kan basıncı ve 65 yaş) skorunun bir parametresidir. Pnömoni, renal yetmezlik, hipovolemi, KOAH, pankreatit, kalp yetmezliği, akut MI, sepsis, COVID-19 ve geriatric hasta popülasyonlarında daha yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir (163).

BUN seviyesi birçok hastalığın ortaya çıkmasını ve ilerlemesini tetikleyebilir; aynı zamanda uzun vadeli ölüm riski ve sağkalım oranıyla doğrudan ilişkilidir. BUN renal metabolizmayı yansıtan önemli bir parametre olup böbrek fonksiyon bozukluğunun erken dönemlerini yansıtmak için yeterli olmayabilir ancak başlangıç durumuna göre gelişen değişiklikler, risk altındaki hastaları sınıflandırmak için destekleyici bir bilgi olabilir (164).

Huang ve arkadaşlarının neonatal sepsis tanılı yenidoğanlarda yapmış oldukları bir çalışmada bebekler kültür pozitif sepsis ve kültür negatif sepsis olarak 2 gruba ayrılmıştır. BUN'un da içinde olduğu birkaç laboratuvar parametresi neonatal sepsis risk faktörü olarak araştırılmıştır. Bu çalışmada BUN, neonatal sepsis için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,001$) (165).

Harazim ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada Çek Cumhuriyeti ve ABD'den gelen 2 ayrı sepsis grubu hastalarındaki başvuru anındaki BUN düzeyleri ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya toplam 9.126 sepsis tanılı hasta dahil edilmiş ve hastalar BUN düzeylerine göre gruplandırılmıştır. 28 günlük mortalite için BUN düzeyi cutoff değeri 23 mg/dL bulunmuş olup BUN'un 28 günlük mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (166).

Bizim çalışmamızda BUN düzeyi 27 hastada (%27) normal, 73 hastada (%73) yüksek saptanmıştır. Tüm hastalarda ortalama BUN düzeyi $41,03 \pm 25,5$ mg/dL olup min BUN değeri 10 mg/dL, max BUN değeri 126 mg/dL saptanmıştır. Mortaliteye göre laboratuvar değerlerine bakıldığında; BUN için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Taburcu olan grupta ortalama BUN düzeyi $37,13 \pm 30$ mg/dL, medyan değer ise 26,5 mg/dL iken ex olan grupta ortalama BUN düzeyi $43,42 \pm 22,23$ mg/dL, medyan değer ise 38,5 mg/dL

saptanmış olup aslında BUN düzeyinin 2 grupta da geniş bir düzey aralığında olduğunu ve birbirlerine değer olarak yakınlık gösterebildiğini hatta max BUN düzeyi olan 126 mg/dL ‘nin taburcu hastalardan birinde olduğunu saptadık. Ancak mortaliteye göre laboratuvar parametrelerinin dağılımına baktığımızda, BUN düzeyinin taburcu olan 16 hastada normal düzeyde, 22 hastada yüksek düzeyde olduğu, ex olan 11 hastada normal saptanırken 51 hastada ise yüksek düzeyde seyrettiği belirlenmiş ve BUN’un gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark oluşturduğu saptanmıştır (p=0,008).

BUN ve albümin ayrı ayrı birçok çalışmada değerlendirilmiş olup sepsis için de biyobelirteç olabilecekleri daha önceki birçok çalışmada ifade edilmiştir.

İkisini ortak bir indexte birleştiren BAR, ilk kez Wang ve ark. tarafından sepsis hastalarında prognostik bir prediktör olarak araştırılmıştır. Bunun dışında BAR, aspirasyon pnömonisinde, STEMI tanılı hastalarda, COVID-19’da, KOAH akut alevlenmesinde, kalp cerrahisi geçiren hastalarda ve serebral küçük damar hastalıkları gibi birçok durumda mortaliteyi öngörme amacıyla çalışılmıştır.

Sepsis-3 kriterlerine uygun 7656 hasta Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmaya dahil edilmiş ve YBÜ’ye kabul edilen sepsis hastalarındaki ilk 24 saat içindeki BUN ve albümin değerleri kaydedilmiştir. Hastalar $BAR \leq 8,0$ mg/g (n=3837) ve $BAR > 8,0$ (n=3819) mg/g olarak 2 gruba ayrılmış, 30 günlük ve 360 günlük mortalite ile ilişkileri karşılaştırılmıştır. BAR düzeyi yüksek olan hasta grubunun daha yaşlı hastalardan oluştuğu, erkek cinsiyetin yoğunlukta olduğu ve daha fazla komorbiditelerin eşlik ettiği saptanmış ve bu gruptaki hastaların 30 ve 360 günlük mortaliteleri daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde 30 günlük mortalite tahmini için BAR’ın AUC değeri 0,661 ve 360 günlük mortalite tahmini için 0,668 bulunmuş ve mortaliteyi ön görme gücünün tek başına bakılan BUN ve albümininden daha iyi olduğu saptanmıştır. Subgrup analizi de yapılan çalışmada serebrovasküler hastalıklar, maligniteler ve renal hastalıklar dışında tüm alt gruplarda yüksek BAR seviyelerinin artmış mortalite riski için prediktör olduğu belirtilmiştir (167).

Küçükceran ve arkadaşları acil servise başvuran COVID-19 tanılı hastalarda mortaliteyi öngörme amacıyla BAR düzeylerini araştırmışlardır. BAR’ın hastane içi COVID-19 mortalitesini öngörmede BUN ve albümin düzeylerinden daha değerli olduğunu bildirmişlerdir (168).

Ryu ve arkadaşları 2014-2018 yılları arasında acil servise başvuran ve aspirasyon pnömonisi tanısı alan 443 hastayı dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada BAR düzeyine ve 28 günlük mortalite ile ilişkisine bakmışlardır. Hastaları sağ kalan ve ex olan olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Yapılan ROC analizinde BAR için AUC değeri 0,70 (%95 (CI) 0,65–0,74), çok değişkenli lojistik regresyon analizinde $BAR > 7$ (OR 3,40, %95 CI 1,87-6,21, $P < 0,001$) olarak bulunmuş ve BAR ‘ın aspirasyon pnömonisi hastalarında mortalitenin basit ve potansiyel bir prediktörü olduğuna karar verilmiştir (169).

Bizim çalışmamızda BAR ortalama düzeyi $1,76 \pm 1,23$ mg/g olup min değer 0,31 mg/g ve max değer 5 mg/g saptanmıştır. Mortaliteye göre laboratuvar değerleri incelendiğinde; taburcu hastalarda medyan BAR değeri 1,06 mg/g iken ex olan hastalarda medyan BAR değeri 1,78 mg/g olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının mortaliteye etkisi için yapılan tekli lojistik regresyon analizinde BAR’ın mortaliteye etkisinin pozitif yönde olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) ancak yapılan multivariate analizinde BAR anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Mortaliteyi tanı gücü için yapılan ROC analizinde BAR için cutoff değeri 1,33 mg/g kabul edildiğinde hastalık tahmini için duyarlılık %62,9 ve özgüllük %73,68 bulunmuştur. BAR için AUC değeri 0,645 (%95 GA: 0,543-0,738 $p = 0,013$) bulunmuş olup BAR’ın bizim çalışmamızdaki mortaliteyi ön görme gücünün anlamlı olduğu görülmüş ancak zayıf ile orta arasında değerlendirilmiştir. Komorbiditelere göre yapılan Mann Whitney U analizi’nde GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR değerleri ve Lym/Mono oranlarının ortalama dağılımı incelendiğinde; BAR açısından DM, renal patolojiler, maligniteler ve diğer hastalık gruplarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). DM’si ve/veya renal patolojileri olanlarda olmayanlara göre daha yüksek BAR düzeyi tespit edilmiştir. Literatürden farklı olarak malignite ve/veya metastatik durumlarda yükselmesi beklenen BAR düzeyi bizim çalışmamızda tam tersi şekilde malignite/metastazlı hastalarda daha düşük bulunmuştur. Hastaların malignite tanılarının ne zamandan beri olduğunu bilmiyor olmamız, malignite tanılı hastalarda yaş ortalamasına bakmamış olmamız, daha önce hastane yatışı olmuşsa albümin tedavisi alıp almadığını ve/veya diyalize girme durumunu bilmiyor olmamız, ilk yatışta aldığımız BUN ve albümin değerlerini baz alarak BAR hesaplamış ve devamlılığına bakmamış olmamız literatürden farklı sonuç bulmamızı etkilemiş olabilir.

Lenfopeni, sepsisli hastaların yaklaşık yarısında görülür ve artmış mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir. Lenfosit fonksiyonlarında bozulmanın sepsisin erken dönemlerinde başladığını ve bunun mitokondriyal fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğunu bildiren kanıtlar mevcuttur. Özellikle lenfosit alt gruplarının sepsiste değişimiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Kazakistan’da neonatal sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada immün yetmezlik ve benzeri durumları dışlayarak dahil ettikleri hasta gruplarında sağ kalan hastalarda CD8+ lenfositlerin ex olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170).

Monositler, kemik iliği öncü hücrelerinden türetilen fagositik kan hücreleridir ve vücutta birkaç gün boyunca dolaşımda kalabilirler, sonrasında ise makrofajlara veya dentritik hücrelere dönüşecekleri dokulara göç ederler. Sepsisli hastalarda monosit hücre yüzeylerinde bulunan HLA-DR ekspresyonu azalmasının karakteristik bir bulgu olduğu bildirilmiştir (171). Monositlerin antimikrobiyal fonksiyonlarının sepsis sırasında önemli ölçüde değişmediği, ancak monositlerin hayatta kalma sürelerinin nötrofillerde olduğu gibi uzadığı tespit edilmiştir (172).

Lenfosit ve monositi ortak bir indexte birleştiren Lenfosit/Monosit oranı yani LMR ile ilgili farklı alanlarda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda LMR’nın düşük olması çeşitli solid organ malignitelerinde (Nazofarinks kanseri, kolorektal kanserler, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, pankreas adenokarsinom) ve başta lenfoma çeşitleri olmak üzere hematolojik malignitelerde düşük sağkalıma ve kötü prognoza neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Guillain-Barre Sendromu, aktif tüberküloz, malarya gibi birçok hastalığın tanısında ve prognozunda değerli olduğu gösterilmiştir (173).

Nishijima ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi olmayan solid tümörleri olan hastaları dahil ettikleri bir meta-analizde, LMR’nın genel sağ kalım üzerindeki etkisinin çeşitli kanser tipleri arasında ve hastalık aşamaları boyunca gözlemlendiği, LMR için cutoff değerinin 3,0 olduğu ve buna göre yapılan alt grup analizine (<3,0, 3,0 ile <4,0, 4,0 ile <5,0 ve $\geq$ 5,0) istinaden tüm gruplarda LMR’nın genel sağ kalım için anlamlı prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Cutoff değerinden daha düşük olan tedavi öncesi LMR’nın olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu ve sağ kalımı azalttığı saptanmıştır (174).

Hernández ve arkadaşlarının neoadjuvan KT ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında yapmış oldukları çalışmada yüksek LMR ($\geq 5,46$) düzeyinin meme kanserli hastalarda daha düşük nüks ile ilişkilendirilen olumlu bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (175).

Li ve arkadaşlarının ürolojik kanserli hastalarda klinik sonucu öngörme amaçlı yapmış oldukları bir meta-analizde, tedavi öncesi yüksek LMR'nin prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (176).

Özdin ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada ise Monosit/Lenfosit oranı araştırılmış olup MLR'nin atak dönemlerinde, remisyonda ve nüks dönemlerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır (177).

Yine başka bir çalışmada, beyin metastazı olan hastalarda düşük LMR düzeyinin olduğu, Glioblastoma gibi primer beyin tümörleri ve beyin metastazları için bu belirtecin ayırıcıda kullanılabileceği bildirilmiştir (178).

Tian ve arkadaşlarının yeni tanı konan ve yeni ilaçlarla tedavisi yapılan Multiple Myelomlu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, LMR cutoff değeri 4,2 olarak alındığında, tanı anında $LMR \leq 4,2$ olan hastalarda genel ve progresyonsuz sağkalımın $LMR > 4,2$ olan hastalara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (179).

Yapılan diğer çalışmalarda LMR'nin düşük olmasının Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar bağırsak hastalıklarında aktivasyon ile ilişkili olduğu; yine İdiopatik pulmoner fibrozis tanılı $LMR < 4,18$ saptanan hastaların olduğu başka bir çalışmada daha kısa sağ kalım olduğu bildirilmiştir (180,181).

Başka bir meta-analizde glokomlu hastalarda düşük LMR düzeyi saptanmıştır ($LMR < 3,23$) (182).

Hsu ve arkadaşlarının septik şoklu sirotik hastalarda yapmış olduğu tek merkezli, retrospektif bir çalışmada, hastalar sağ kalanlar ve ex olanlar olarak 2 gruba ayrıldıklarında LMR'nin 60 günlük mortalite riskiyle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu, ex olan grupta daha düşük LMR düzeyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan ROC analizinde LMR için AUC değerinin 0,87 olduğu ve LMR'nin bu hasta grubunda mortalite tahmininde iyi bir test olabileceği saptanmıştır (183).

Zhao ve arkadaşlarının acil servise başvuran ve sepsis tanısı ile YBÜ'ye kabul edilen hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, LMR'yi de içeren bazı inflamatuvar belirteçler ve 28 günlük mortaliteyi tahmin güçleri araştırılmıştır. Yapılan nomogramda $LMR \leq 2,18$ olan hastaların sağ kalımının daha düşük olabileceği, ancak 28 günlük mortalite öngörüsünde birçok biyobelirtecın birlikte daha faydalı olabileceği saptanmıştır (184).

Bizim çalışmamızda lenfosit düzeyi 66 hastada düşük, 25 hastada normal, 9 hastada ise yüksek; monosit düzeyi 16 hastada düşük, 43 hastada normal, 41 hastada ise yüksek saptanmıştır. Ex olan 62 hastanın 42'sinde lenfosit düzeyi düşük iken sadece 12 hastada monosit düşük saptanmıştır. Ancak laboratuvar parametreleri incelendiğinde lenfosit ve monosit için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ortalama LMR $3,09 \pm 5,04$ olup min LMR 1,39 iken max LMR 28 olarak kaydedilmiştir. Mortaliteye göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde Lenfosit, Monosit ve LMR için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan tekli lojistik regresyon ve multivariate analizlerinde LMR'nin mortaliteye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Mortaliteyi tanı gücü için yaptığımız ROC analizinde LMR için cutoff değeri 1,67 saptanmış olup hastalık tahmini için duyarlılık %51,61 ve özgüllük %68,42 bulunmuştur. AUC değeri 0,576 (%95 GA: 0,474-0,675 $p=0,204$) bulunmuş olup LMR'nin bizim çalışmamızdaki mortaliteyi ön görme gücünün yeterli olmadığını gördük. Komorbiditelere göre yapılan Mann Whitney U analizinde, LMR'nin ortalama dağılımı incelendiğinde Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığı bulunan ex olan grupta ve toplamda LMR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Birçok literatürde düşük LMR düzeyinin sağ kalımı olumsuz etkilediği bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığı olup olmamasından bağımsız bir şekilde taburcu olan grupta LMR düzeyleri benzer ve düşük saptanırken, nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığı mevcut ex olan grupta ve toplamda LMR düzeyi bu hastalıkları olmayan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu literatürden farklı olarak bulunmuştur. Diğer komorbiditelerin veya faktörlerin bu durumda etkili olabileceğini düşündük. Enfeksiyöz hastalığı olan ex hasta grubunda hastalığı olmayan gruba göre LMR düzeyi daha düşük bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Bu duruma neden olarak; eşlik eden aktif HIV, aktif ve/veya kronik Hepatit B, Hepatit C ve benzeri enfeksiyöz durumların sepsiste mevcut olan immün supresyonu arttırabileceği ve düşük LMR düzeyine neden olabileceği kanaatine vardık.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; Sepsis-3 tanı kriterlerine göre tanı konan travmatik olmayan 18 yaş ve üzeri tüm hastaların herhangi bir ayırım yapılmadan değerlendirilmesi; yani hastalık dışlama kriterlerimizin sınırlı olması, edinilen verileri ve bunlardaki değişiklikleri etkilemiş olabilir. Değerlendirilen biyokimyasal ve hematolojik parametreler hastaların YBÜ'ye kabul edildikleri ilk 24 saat baz alınarak incelenmiştir. Bu parametrelerin hastaların yatış süresi boyunca belirli aralıklarla gidişatı nasıl etkilediğinin incelenmemesi, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması, hastaların yalnızca YBÜ yatış süresindeki verilerinin analiz edilmiş olması ve YBÜ sonrasındaki klinik gidişlerinin dikkate alınmamış olması sayılabilir. Sepsis tanısı için kullanılan birçok skorlama sisteminin ve biyobelirtecın mortalite ve morbidite üzerine olan etkisinin tam olarak anlaşılması için çok merkezli ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Sepsis-3 tanı kriterlerince sepsis tanısı alarak Anestezi yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların ilk 24 saatinde bakılan Fibrinojen/albumin (FAR), CRP/albumin (CAR), BUN/albumin (BAR) ve Lenfosit/monosit (LMR) oranlarının mortaliteyi öngörmedeki başarısını ve APACHE-II skoru ile korelasyonunun değerlendirilmesini amaçladığımız retrospektif çalışmamızın sonuçları aşağıdaki gibidir:

- Çalışmamıza toplamda 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 35'i (%35) kadın iken 65'i (%65) erkek idi (Şekil 1). Hastaların yaş ortalaması ise $69,81 \pm 13,97$ (en küçük 30, en büyük 94 yaş) olarak saptanmıştır.
- Hastalar taburcu olan (grup 1) ve exitus olan (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların %62'si (n=62) exitus oldu. Ex olanların %61,3'ü (n=38) erkek, %38,7'si (n=24) kadın idi. Cinsiyet yönünden bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$).
- Entübasyon ve inotrop değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Exitus olan 62 hastanın 46 tanesi yoğun bakıma yatışı sırasında entübe idi, 35 hasta ise inotrop desteği altında kabul edilmişti. Entübe olan ve/veya inotrop desteği alan hastaların daha mortal seyrettiği görülmüştür.
- Hastaların ek hastalıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).
- Yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında GKS değerleri ≤ 8 olan koma durumundaki hastaların daha mortal seyrettiği, APACHE-II skoru yüksek (>22) olan hastalarda exitus olma ihtimalinin arttığı görülmüştür.
- Exitus olan grupta taburcu olan gruba göre yatışı sırasındaki albumin düzeyinin daha düşük olduğu, BUN değerlerinin daha yüksek seyrettiği, buna bağlı olarak da BAR'ın ise daha yüksek seyrettiği kaydedilmiştir.
- Sepsis/septik şoktaki hastalarda trombositopeni beklenen bir durum olup bizim çalışmamızda da PLT sayısının ex olan grupta taburcu olan gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür.

- PCT ve D-Dimer düzeyi ex olan grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
- PCT ve BUN değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ex olan grupta 39 hastada PCT düzeyi yüksek saptanırken, BUN düzeyi 51 hastada yüksek tespit edilmiştir.
- Yapılan Univariate analizinde YBÜ'ye yatışı sırasındaki GKS değerleri düşük, APACHE-II skorları ve BAR değerleri yüksek olan hastaların daha mortal seyrettiği tespit edilmiştir.
- Univariate analizde anlamlı bulunan bu değişkenler hep birlikte multivariate analize alındığında sadece APACHE-II skorlarının anlamlı etkili olduğu saptanmıştır.
- GKS, APACHE-II ve BAR değerlerinde bulunan cutoff değerlerine göre hesaplanan AUC değerleri sırasıyla 0,65 0,70 ve 0,645 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda mortaliteyi öngörme gücü en yüksek olan skora sistemine APACHE-II, en yüksek laboratuvar parametresinin ise BAR olduğu kanaatine varılmıştır.
- DM tanılı ex olan ve taburcu olan tüm hastalarda, DM'si olmayanlara göre APACHE-II ve BAR düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Özellikle BAR düzeyi yüksekliği, diyabetik nefropati gelişmesi açısından bizlere uyarıcı olabilir.
- Literatürden farklı olarak KOAH/Pulmoner patolojisi olan grupta bu tanımlı olmayan gruba göre FAR ve CAR düzeyi daha düşük tespit edilmiştir. Bu durum eşlik eden diğer komorbiditelerden kaynaklı olabilir.
- Renal patolojisi olan hastalarda BAR düzeyinin artması normalde beklenen bir durumdur ve artmış BAR'ın artmış mortalite ile de ilişkisi belirlidir. Bizim çalışmamızda Renal patolojisi olan taburcu grupta renal patolojisi olmayanlara göre BAR değerleri yüksek tespit edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak bu durum artmış BAR düzeyinin artmış mortalite ile ilişkisine zıttır. BAR'ın renal patolojiler, serebrovasküler hastalıklar ve maligniteler dışında mortalite

riskini arttıran bir prediktör olduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu bir sonuç aldığımıza kanaat getirdik ve bu hastalık gruplarında BAR'ın yanlış değerlendirmeye sebebiyet verebileceğini düşünmekteyiz.

- APACHE-II birçok komorbidite için mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
- Literatürden farklı olarak ex olan Malignite ve/veya metastaz tanılı hasta grubunda tanılı olmayan gruba göre APACHE-II ve BAR düzeyleri daha düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç da yüksek BAR'ın, malignite hasta grubu için mortalite prediktörü olarak kullanılamayacağını literatüre uyumlu bir şekilde desteklemektedir.
- Yine literatürden farklı olarak LMR, Ex olan Nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalarda hasta olmayanlara göre yüksek tespit edilmiştir.
- Enfeksiyöz patolojisi olan ex hastalarda hastalığı olmayanlara göre LMR'nin daha düşük olduğu tespit edilmiştir ve bu sonuç literatürle uyumludur.

ÖZET

NON-TRAVMATİK SEPTİK HASTALARDA İLK 24 SAATTE ÖLÇÜLEN FİBRİNOJEN/ALBÜMİN, CRP/ALBÜMİN, BUN/ALBÜMİN ve LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRME BAŞARISI VE APACHE II İLE KORELASYONU

GİRİŞ VE AMAÇ: Sepsis, enfeksiyona karşı uygunsuz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Etkilenen hastalarda %20-50 mortaliteye neden olmaktadır. Sepsis tanılı hastaların prognozunu tahmin etmek önemlidir. Bu çalışma, Sepsis tanısıyla Anestezi yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların ilk 24 saatinde bakılan Fibrinojen/albumin, CRP/albumin, BUN/albumin ve Lenfosit/monosit oranlarının mortaliteyi öngörmedeki başarısını ve APACHE-II skoru ile korelasyonunun değerlendirilmesini amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi yoğun bakım ünitesine 01/01/2021 ile 21/09/2023 tarihleri arasında Sepsis tanısıyla yatırılan 18 yaş üstü non-travmatik 100 hastada retrospektif olarak planlandı. Hastane sisteminden hastaların bilgileri alındı ve hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, yoğun bakım yatış nedeni ve tarihi, yoğun bakım taburculuk şekli, entübasyon durumları, inotrop desteği alıp almadığı kaydedildi. Arteriyel pH, PaCO₂, PaO₂, albumin, C-reaktif protein, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, sodyum, potasyum, serum kreatinin, kan üre azotu, hematokrit, lökosit, lenfosit, monosit, platelet ve yoğun bakıma kabul edildiği andaki GKS değeri kaydedildi. Sonrasında Fibrinojen/albumin, CRP/albumin, BUN/albumin, Lenfosit/monosit oranları ve APACHE-II skoru ve Glasgow prognostik skoru hesaplandı ve bu oranların mortalite ile ilişkisi ve APACHE-II ile korelasyonu değerlendirildi. Hastalar yoğun bakım ünitesinden taburculuk şekline göre: Grup I taburcu olan grup, Grup II exitus (ex) olan grup olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın %35'i (n=35) kadın iken %65'i (n=65) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 69,81±13,97 idi. Hastaların %62'si (n=62) ex oldu. GKS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR ve LMR değerlerinin mortaliteye etkisi için yapılan tekli lojistik regresyon analizinde GKS, APACHE-II skorları ve BAR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Yapılan multivariate analizde ise sadece APACHE-II skorlarının anlamlı olduğu saptandı (p=0,019). Yapılan ROC analizinde GKS, APACHE-II ve BAR değerlerinin AUC değerleri anlamlı bulunmuş olup mortaliteyi en yüksek öngörme gücünün APACHE-II'de (%70) olduğu belirlendi. GKS için mortaliteyi öngörmeye tahmin oranı %65, BAR için ise %64,5 olarak tespit edildi.

SONUÇ: Çalışmamızda Sepsis tanılı hastalarımızda mortaliteyi en yüksek öngören belirteçler sırasıyla APACHE-II, GKS ve BAR olarak saptandı. YBÜ'ye yatışı yapılan Septik tablodaki hastaların mortalite durumunun değerlendirilmesinde; yatış anında invaziv mekanik ventilasyon uygulama durumu, inotrop desteği verilmesi gibi çeşitli durumların değerlendirilmesi gerektiğine, çeşitli skorların ve biyobelirteçlerin klinisyene yol gösterebileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, GKS, APACHE II, CAR, FAR, BAR, LMR, Mortalite

SUMMARY

PREDICTION OF MORTALITY AND CORRELATION WITH APACHE II OF FIBRINOGEN/ALBUMIN, CRP/ALBUMIN, BUN/ALBUMIN, AND LYMPHOCYTE/MONOCYTE RATIOS MEASURED IN THE FIRST 24 HOURS IN NON-TRAUMATIC SEPTIC PATIENTS

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an inappropriate host response to infection. It leads to mortality in 20-50% of affected patients. Predicting the prognosis of septic patients is important. This study aimed to evaluate the predictive success of fibrinogen/albumin, CRP/albumin, BUN/albumin, and lymphocyte/monocyte ratios measured in the first 24 hours of patients admitted to the Anesthesia Intensive Care Unit with a diagnosis of sepsis for predicting mortality and their correlation with the APACHE-II score.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study was planned on 100 non-traumatic patients aged 18 and over who were admitted with a diagnosis of sepsis to the Anesthesia Intensive Care Unit of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital between 01/01/2021 and 21/09/2023. Patient information was obtained from the hospital system including age, gender, chronic diseases, reason and date of intensive care admission, method of intensive care discharge, intubation status, need for inotropic support, arterial pH, PaCO₂, PaO₂, albumin, C-reactive protein, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, sodium, potassium, serum creatinine, blood urea nitrogen, hematocrit, leukocyte, lymphocyte, monocyte, platelet, and Glasgow Coma Scale (GCS) value at the time of intensive care admission. Subsequently, fibrinogen/albumin, CRP/albumin, BUN/albumin ratios, APACHE-II score, and Glasgow prognostic score were calculated, and the relationship of these ratios with mortality and correlation with APACHE-II were evaluated. Patients were classified into Group I discharged from the intensive care unit and Group II as exitus (ex).

RESULTS: Of the 100 patients included in the study, 35% (n=35) were female and 65% (n=65) were male. The mean age of the patients was 69.81±13.97. 62% of the patients (n=62) experienced exitus. In the univariate logistic regression analysis conducted for the effect of GCS, APACHE-II, GPS, FAR, CAR, BAR, and LMR values on mortality, GCS, APACHE-II scores, and BAR values were found to be statistically significant (p<0.05). In the multivariate analysis, only APACHE-II scores were found to be significant (p=0.019). The AUC values of GCS, APACHE-II, and BAR in the ROC analysis were found to be significant, and APACHE-II had the highest predictive power for mortality (70%). The predictive rate for GCS was 65% and for BAR was 64.5%.

CONCLUSION: In our study, the most predictive markers of mortality in septic patients were determined to be APACHE-II, GCS, and BAR, respectively. We concluded that various conditions such as the application of invasive mechanical ventilation and the administration of inotropic support at the time of admission to the ICU in patients with septic conditions need to be evaluated, and various scores and biomarkers can guide the clinician in assessing the mortality status of patients admitted to the ICU.

Keywords: Sepsis, GCS, APACHE II, CAR, FAR, BAR, LMR, Mortality

KAYNAKLAR

1. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, vd. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. JCM 2023;12(9):3188.
2. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. Current Opinion in Anesthesiology. 2021;34(2):71-6.
3. Organization WH. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. 2020;
4. Vakkalanka JP, Harland KK, Swanson MB, Mohr NM. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: an ecological study. J Epidemiol Community Health. 2018;72(8):741-
5. Martin GS, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. The New England Journal of Medicine. 2003;
6. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, vd. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. Crit Care. Nisan 2018;22(1):93.
7. Mukherjee V, Evans L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines. Current Opinion in Critical Care. Ekim 2017;23(5):412.
8. Rello J, Leblebicioglu H. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. International Journal of Infectious Diseases. Temmuz 2016;48:120-2.
9. Радыгина ЛВ, Мочалова ЛВ. Биологические маркеры сепсиса. Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal). 2023;10(1).
10. Botero JSH, Pérez MCF, Botero JSH, Pérez MCF. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. İçinde: Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge. IntechOpen; 2012.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, vd. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. Şubat 2016;315(8):801-10.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, vd. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. Haziran 1992;101(6):1644-55.

13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, vd. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* Nisan 2003;31(4):1250-6.
14. Almutary A, Althunayyan S, Alenazi K, Alqahtani A, Alotaibi B, Ahmed M, vd. National Early Warning Score (NEWS) as Prognostic Triage Tool for Septic Patients. *Infect Drug Resist.* Ekim 2020;13:3843-51.
15. Khan A, Sarma D, Gowda C, Rodrigues G. The Role of Modified Early Warning Score (MEWS) in the Prognosis of Acute Pancreatitis. *Oman Med J.* Mayıs 2021;36(3):e272.
16. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* Kasım 2019;23:374.
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, vd. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* Şubat 2016;193(3):259-72.
18. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, vd. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* Nisan 2017;195(7):906-11.
19. Society of Critical Care Medicine (SCCM). SCCM | Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021.
20. Aj W, T L, Pk L. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Annals of the American Thoracic Society.* Şubat 2015;12(2).
21. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine.* Ocak 2019;7:2050312119835043.
22. Kübler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszyński W, Karpel E, vd. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(1):7-13.
23. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* Ekim 2005;5(10):609-22.
24. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine.* 2021;8.
25. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, vd. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw.* Haziran 2011;22(2):82-7.

26. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, vd. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*. Aralık 2011;306(23):2594-605.
27. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. Ocak 2003;348(2):138-50.
28. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14(6):R237.
29. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care*. 12 Aralık 2012;16(2):206.
30. Redgrove K, McLaughlin E. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Frontiers in immunology*. Ekim 2014;5:534.
31. Fulton II MR, Zubair M, Taghavi S. Laboratory Evaluation of Sepsis. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
32. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis*. Haziran 1992;14(6):1213-28.
33. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Critical Care Medicine*. Şubat 1995;23(2):265.
34. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019 Jan 9;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891. PMID: 30626586; PMCID: PMC6890472.
35. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis*. Şubat 2020;12(Suppl 1):S16-21.
36. MSD Manual Professional Edition. Nisan 2024. Neutropenia - Hematology and Oncology.
37. Aird WC. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clinic Proceedings*. Temmuz 2003;78(7):869-81.
38. Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? *Immunology & Cell Biology*. 2023;101(6):535-44.
39. Kriplani A, Pandit S, Chawla A, de la Rosette JJMCH, Laguna P, Jayadeva Reddy S, vd. Neutrophil–lymphocyte ratio (NLR), platelet–lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte–monocyte ratio (LMR) in predicting systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis after percutaneous nephrolithotomy (PNL). *Urolithiasis*. Haziran 2022;50(3):341-8.

40. Bajaj MS, Ghosh M, Bajaj SP. Fibronectin-adherent monocytes express tissue factor and tissue factor pathway inhibitor whereas endotoxin-stimulated monocytes primarily express tissue factor: physiologic and pathologic implications. *J Thromb Haemost.* Temmuz 2007;5(7):1493-9.
41. Zhou H, Wolberg AS, Roubey RAS. Characterization of monocyte tissue factor activity induced by IgG antiphospholipid antibodies and inhibition by dilazep. *Blood.* Ekim 2004;104(8):2353-8.
42. Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Frontiers in Immunology.* 2020;11.
43. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* Temmuz 2021;22(15):8002.
44. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *J Pediatr Inf.* Mart 2017;11(1):53-5.
45. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* Nisan 2018;9:754.
46. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* Eylül 2007;50(12):1115-22.
47. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol.* Ağustos 2014;61(2):396-407.
48. Tai H, Zhu Z, Mei H, Sun W, Zhang W. Albumin-to-Fibrinogen Ratio Independently Predicts 28-Day Mortality in Patients with Peritonitis-Induced Sepsis. *Mediators Inflamm.* Mayıs 2020;2020:7280708.
49. Cao Y, Su Y, Guo C, He L, Ding N. Albumin Level is Associated with Short-Term and Long-Term Outcomes in Sepsis Patients Admitted in the ICU: A Large Public Database Retrospective Research. *Clin Epidemiol.* Mart 2023;15:263-73.
50. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, vd. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109.
51. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *Salluh JIF, editör. PLoS ONE.* Mart 2013;8(3):e59321.
52. Kamar C, Ali A, Altun D, Orhun G, Sabancı A, Sencer A, vd. Evaluation of risk factors and development of acute kidney injury in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, head injury,

and severe sepsis/septic shock patients during ICU treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* Ocak 2017;23(1):39-45.

53. Li X, Zheng R, Zhang T, Zeng Z, Li H, Liu J. Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis. *Annals of Palliative Medicine.* Kasım 2021;10(11):116531663-116511663.

54. Hosten AO. BUN and Creatinine. İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd bs Boston: Butterworths; 1990.

55. Peng X, Huang Y, Fu H, Zhang Z, He A, Luo R. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio in Intensive Care Unit Patients with Lung Cancer. *Int J Gen Med.* 2021;14:7349-59.

56. Ugajin M, Yamaki K, Iwamura N, Yagi T, Asano T. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts mortality and severity of community-acquired pneumonia. *Int J Gen Med.* 2012;5:583-9.

57. Bae SJ, Kim K, Yun SJ, Lee SH. Predictive performance of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in elderly patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med.* Mart 2021;41:152-7.

58. Fang J, Xu B. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio Independently Predicts Mortality in Critically Ill Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211010241.

59. Huang D, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, Liang Z, vd. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio (BAR) Predicts Critical Illness in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Int J Gen Med.* 2021;14:4711-21.

60. Wang Y, Gao S, Hong L, Hou T, Liu H, Li M, vd. Prognostic impact of blood urea nitrogen to albumin ratio on patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* Haziran 2023;13:10013.

61. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis.* Aralık 2016;4(1):ofw249.

62. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, vd. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* Mayıs 2017;45(5):781-9.

63. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* Ocak 2020;87(1):53-64.

64. Lee SM, An WS. New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. *J Thorac Dis.* Temmuz 2016;8(7):1388-90.

65. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. Eylül 2017;7(9):e017046.
66. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, vd. Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock. *Clin Appl Thromb Hemost*. Aralık 2022;28:10760296221137893.
67. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. Şubat 2020;46(1):89-95.
68. Fibrinogen: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. Haziran 2023;
69. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, vd. Fibrinogen reflects severity and predicts outcomes in patients with sepsis and septic shock. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. Nisan 2023;34(3):161.
70. Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clinical Chemistry*. Eylül 2011;57(9):1256-62.
71. Han YQ, Yan L, Zhang L, Ouyang PH, Li P, Lippi G, vd. Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. *Biochem Med (Zagreb)*. Haziran 2021;31(2):020709.
72. Xu WY, Zhang HH, Xiong JP, Yang XB, Bai Y, Lin JZ, vd. Prognostic significance of the fibrinogen-to-albumin ratio in gallbladder cancer patients. *World J Gastroenterol*. Ağustos 2018;24(29):3281-92.
73. Dong G, Ma T, Xu Z, Zhang M, Hu Y, Yang J, vd. Fibrinogen-to-Albumin Ratio in Neonatal Sepsis. *Int J Gen Med*. Ekim 2023;16:4965-72.
74. Ruan Y, Yuan C, Liu Y, Zeng Y, Cheng H, Cheng Q, vd. High fibrinogen- to- albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *Brain Behav*. Aralık 2020;11(1):e01855.
75. Afşin A, Tibilli H, Hoşoğlu Y, Asoğlu R, Süsenbük A, Markit S, vd. Fibrinogen-to-Albumin Ratio Predicts Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Advances in Respiratory Medicine*. Aralık 2021;89(6):557-64.
76. Wen Y, Yang J, Han X. Fibrinogen-to-Albumin Ratio is Associated with All-Cause Mortality in Cancer Patients. *Int J Gen Med*. Ağustos 2021;14:4867-75.
77. Wang K, Xu W, Zha B, Shi J, Wu G, Ding H. Fibrinogen to Albumin Ratio as an Independent Risk Factor for Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. Kasım 2021;14:4557-67.

78. Antithrombin III: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. Temmuz 2021;
79. Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis. Crit Care Clin. Nisan 2020;36(2):255-65.
80. Protein C and S - StatPearls - NCBI Bookshelf. Nisan 2024.
81. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. Ekim 2019;20(21):5376.
82. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. Health Care Financ Rev. Kasım 1984;1984(Suppl):91-105.
83. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. Temmuz 1974;2(7872):81-4.
84. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
85. MDCalc. Glasgow Prognostic Score (GPS) for Cancer Outcomes.
86. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. Cancer Treatment Reviews. Ağustos 2013;39(5):534-40.
87. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, vd. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. Mart 2017;43(3):304-77.
88. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. Haziran 2018;44(6):925-8.
89. Kumar A. Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. Crit Care Med. Nisan 2016;44(4):e234-235.
90. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, vd. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. Kasım 2001;345(19):1368-77.
91. Chen X, Zhu W, Tan J, Nie H, Liu L, Yan D, vd. Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. Şubat 2017;8(16):27510-9.
92. Septic Shock Treatment & Management: Approach Considerations, General Treatment Guidelines in Septic Shock, Goals of Hemodynamic Support. Haziran 2022;

93. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, Dellinger RP. The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care*. Haziran 2020;57:108-17.
94. Toma A, Stone A, Green RS, Gray S. Steroids for patients in septic shock: the results of the CORTICUS trial. *CJEM*. Temmuz 2011;13(4):273-6.
95. Read by QxMD. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials.
96. Russell James A., Walley Keith R., Singer Joel, Gordon Anthony C., Hébert Paul C., Cooper D. James, vd. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(9):877-87.
97. Leone M, Boyle WA. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions. *Crit Care Med*. Nisan 2006;34(4):1126-30.
98. Türkmen ÜA. Sepsis-Değişiklikler Sepsis– Current Changes. *Aydın Sağlık*. Ekim 2017;3(2):9-17.
99. Khalique SC, Ferguson N. Angiotensin II (Giapreza): A Distinct Mechanism for the Treatment of Vasodilatory Shock. *Cardiol Rev*. 2019;27(3):167-9.
100. Sato R, Nasu M. Time to re-think the use of dobutamine in sepsis. *J Intensive Care*. Kasım 2017;5:65.
101. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE. Inodilators in septic shock: should these be used? *Ann Transl Med*. Haziran 2020;8(12):796.
102. Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, vd. Hemodynamic Effects of IV Milrinone Lactate in Pediatric Patients With Septic Shock: A Prospective, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Interventional Study. *CHEST*. Mayıs 1996;109(5):1302-12.
103. Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, Johansson PI, Perner A, TRISS trial group, vd. Higher vs. lower haemoglobin threshold for transfusion in septic shock: subgroup analyses of the TRISS trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. Şubat 2017;61(2):166-75.
104. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology*. *Br J Haematol*. Nisan 2009;145(1):24-33.
105. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*. Temmuz 2015;75(10):1119-30.
106. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, vd. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess*. Mart 2016;20(25):v-xx, 1-117.

107. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, vd. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Şubat 2016;40(2):159-211.
108. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir Care.* Nisan 2016;61(4):529-41.
109. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, vd. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* Temmuz 2023;49(7):727-59.
110. Ronco C, Chawla L, Husain-Syed F, Kellum JA. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Crit Care.* Şubat 2023;27:50.
111. Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology.* Eylül 2019;131(3):580-93.
112. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, vd. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1826-35.
113. Reinhart Konrad, Daniels Ron, Kissoon Niranjana, Machado Flavia R., Schachter Raymond D., Finfer Simon. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(5):414-7.
114. Finfer S, Machado FR. The Global Epidemiology of Sepsis. Does It Matter That We Know So Little? *Am J Respir Crit Care Med.* Şubat 2016;193(3):228-30.
115. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, vd. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* Kasım 2011;140(5):1223-31.
116. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, vd. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* Kasım 2018;5(12):ofy313.
117. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, vd. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* Ekim 2017;318(13):1241-9.
118. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, vd. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* Mart 2016;113(10):159-66.

119. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*. Eylül 2003;31(9):2316.
120. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthcare (Basel)*. Temmuz 2018;6(3):90.
121. Pfunter A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010. İçinde: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
122. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*. Ekim 2010;304(16):1787-94.
123. Gunal O, Ulutan F. Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin in Patients with Sepsis. *International Journal of Infectious Diseases*. Aralık 2008;12:e463.
124. Al Saleh K, AlQahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. Mayıs 2021;100(18):e25013.
125. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions*. *Critical Care Medicine*. Ocak 2010;38(1):283.
126. Méndez Hernández R, Ramasco Rueda F. Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence. *Journal of Personalized Medicine*. Şubat 2023;13(2):333.
127. Moons KG. Criteria for Scientific Evaluation of Novel Markers: A Perspective. *Clinical Chemistry*. Nisan 2010;56(4):537-41.
128. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, vd. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49(2):142-53.
129. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 15 Temmuz 2004;39(2):206-17.
130. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, vd. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R202.
131. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome*. *Pediatric Critical Care Medicine*. Temmuz 2008;9(4):407.

132. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1193-200.
133. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care.* Haziran 2002;30(3):269-74.
134. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, vd. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care.* Nisan 2016;6:32.
135. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, vd. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients*. *Critical Care Medicine.* Ağustos 2012;40(8):2304.
136. Póvoa P, Salluh JIF. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care.* Temmuz 2012;2:32.
137. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis | *Intensive Care Medicine.* Nisan 2024.
138. Bota DP, Nuffelen MV, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* Aralık 2005;146(6):347-51.
139. Salluh JI, Póvoa P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care.* 2008;12(3):R76.
140. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, vd. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* Nisan 2020;7(5):ofaa153.
141. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, Moucadel V, Puchois V, Blein S, vd. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine.* 2018;44(7).
142. Schmit X, Vincent JL. The Time Course of Blood C-reactive Protein Concentrations in Relation to the Response to Initial Antimicrobial Therapy in Patients with Sepsis. *Infection.* Haziran 2008;36(3):213-9.
143. Hülshoff A, Schricker T, Elgendy H, Hatzakorjian R, Lattermann R. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition.* Mayıs 2013;29(5):703-7.
144. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia.* Ekim 2000;85(4):599-610.

145. Omiya K, Sato H, Sato T, Wykes L, Hong M, Hatzakorzian R, vd. Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. Aralık 2021;25:436.
146. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IMca, vd. INCREASED VASCULAR PERMEABILITY: A MAJOR CAUSE OF HYPOALBUMINAEMIA IN DISEASE AND INJURY. *The Lancet*. Nisan 1985;325(8432):781-4.
147. Reinhardt F. [Demonstration of an albumin precipitating factor in liver tissue]. *Wien Klin Wochenschr*. Şubat 1963;75:82-3.
148. Pollak AJ, Strong RM, Gribbon R, Shah H. Lack of Predictive Value of the APACHE II Score in Hypoalbuminemic Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1991;15(3):313-5.
149. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, vd. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. *CHEST*. Aralık 1991;100(6):1619-36.
150. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Nisan 2019;38(4):743-6.
151. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med (Lond)*. Şubat 2009;9(1):30-3.
152. Krishnamurthy HA, Kishor U. The Study of Serum C-reactive Protein/Albumin Ratio as a Prognostic Marker in Patients with Sepsis and Septic Shock in a Tertiary Care Hospital. *APIK Journal of Internal Medicine*. Eylül 2023;11(3):191.
153. Park J, Chung K, Song J, Kim S, Kim E, Jung J, vd. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *JCM*. Ekim 2018;7(10):333.
154. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders—A Systematic Review. *Front Immunol*. Temmuz 2018;9:1731.
155. Xia H, Redman CM. Oxysterols suppress constitutive fibrinogen expression. *Thromb Haemost*. Temmuz 2003;90(1):43-51.
156. Reinhart WH. Fibrinogen - marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med*. Ağustos 2003;8(3):211-6.
157. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras*. Temmuz 2020;66:842-8.

158. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, vd. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thrombosis Research*. Eylül 2019;181:17-23.
159. Tang X, Shao L, Dou J, Zhou Y, Chen M, Cui Y, vd. Fibrinogen as a Prognostic Predictor in Pediatric Patients with Sepsis: A Database Study. *Mediators of Inflammation*. 2020.
160. Xiao L, Jia Y, Wang X, Huang H. The impact of preoperative fibrinogen-albumin ratio on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinica Chimica Acta*. Haziran 2019;493:8-13.
161. Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, Özer S, Yılmaz AS, Durak H, vd. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome. *Herz*. Aralık 2020;45(1):145-51.
162. Hung KC, Huang YT, Chang YJ, Yu CH, Wang LK, Wu CY, vd. Association between Fibrinogen-to-Albumin Ratio and Prognosis of Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. Temmuz 2022;12(7):1678.
163. Lim W, van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, vd. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. Mayıs 2003;58(5):377-82.
164. Lindenfeld J, Schrier RW. Blood Urea Nitrogen: A Marker for Adverse Effects of Loop Diuretics? □ □ Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. Temmuz 2011;58(4):383-5.
165. Huang C, Chen J, Zhan X, Li L, An S, Cai G, vd. Clinical Value of Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Early Identification of Culture-Positive Sepsis in Neonates. *J Inflamm Res*. Kasım 2023;16:5111-24.
166. Harazim M, Tan K, Nalos M, Matejovic M. Blood urea nitrogen - independent marker of mortality in sepsis. *Biomedical Papers*. Mart 2023;167(1):24-9.
167. Wang Y, Gao S, Hong L, Hou T, Liu H, Li M, vd. Prognostic impact of blood urea nitrogen to albumin ratio on patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. Haziran 2023;13(1):10013.
168. Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S, Dündar ZD. The role of the BUN/albumin ratio in predicting mortality in COVID-19 patients in the emergency department. *Am J Emerg Med*. Ekim 2021;48:33-7.
169. Ryu S, Oh S kwang, Cho SU, You Y, Park JS, Min JH, vd. Utility of the blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a prognostic factor of mortality in aspiration pneumonia patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. Mayıs 2021;43:175-9.

170. Akhmaltdinova LL, Zhumadilova ZA, Kolesnichenko SI, Lavrinenko AV, Kadyrova IA, Avdienko OV, vd. The Presence of PDL-1 on CD8+ Lymphocytes Is Linked to Survival in Neonatal Sepsis. *Children*. Ağustos 2022;9(8):1171.
171. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, vd. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: Interest for prognosis and secondary infection prediction *. *Critical Care Medicine*. Ekim 2009;37(10):2746.
172. Vaki I, Kranidioti H, Karagianni V, Spyridaki A, Kotsaki A, Routsi C, vd. An early circulating factor in severe sepsis modulates apoptosis of monocytes and lymphocytes. *Journal of Leukocyte Biology*. Mart 2011;89(3):343-9.
173. Moghimi J, Ghahremanfard F, Salari M, Ghorbani R. Association between mean platelet volume and severity of rheumatoid arthritis. *Pan Afr Med J*. Ağustos 2017;27:276.
174. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. Aralık 2015;41(10):971-8.
175. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Ruiz Merino G, Alonso Romero JL, vd. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. Nisan 2018;20(4):476-83.
176. Li M, Deng Q, Zhang L, He S, Rong J, Zheng F. The pretreatment lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome for patients with urological cancers: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. Ocak 2019;215(1):5-11.
177. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizoprenia. *Psychiatry Research*. Ocak 2019;271:131-5.
178. Baran O, Kemerdere R, Korkmaz TS, Kayhan A, Tanriverdi T. Can preoperative neutrophil to lymphocyte, lymphocyte to monocyte, or platelet to lymphocyte ratios differentiate glioblastoma from brain metastasis? *Medicine (Baltimore)*. Aralık 2019;98(50):e18306.
179. Tian Y, Zhang Y, Zhu WQ, Chen XL, Zhou HB, Chen WM. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Useful Prognostic Factor in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Biomed Res Int*. Kasım 2018;2018:9434637.
180. Gao L, Zhan Y, Hu X, Liao S. Platelet–lymphocyte ratio and lymphocyte–monocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Scott Med J*. Ağustos 2023;68(3):101-9.

181. Bernardinello N, Grisostomi G, Cocconcelli E, Castelli G, Petrarulo S, Biondini D, vd. The clinical relevance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Respir Med*. Ocak 2022;191:106686.
182. Chuang SH, Chang CH. Platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in glaucoma: a meta-analysis. *Biomarkers in Medicine*. Ocak 2024;18(1):39-49.
183. Hsu YC, Yang YY, Tsai IT. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts mortality in cirrhotic patients with septic shock. *The American Journal of Emergency Medicine*. Şubat 2021;40:70-6.
184. Zhao C, Wei Y, Chen D, Jin J, Chen H. Prognostic value of an inflammatory biomarker-based clinical algorithm in septic patients in the emergency department: An observational study. *International Immunopharmacology*. Mart 2020;80:106145.



