



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİSLİ HASTALARDA İNFLAMATUAR İNDEXLER MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜREBİLİR Mİ?

DR.EZGİ BARAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPSİSLİ HASTALARDA İNFLAMATUAR İNDEXLER MORTALİTEYİ ÖNGÖRDÜREBİLİR Mİ?

DR.EZGİ BARAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.ALİ KEMAL KADİROĞLU

DİYARBAKIR-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimize başladığımız ilk günden bugüne daima bize bilgi,birikim ve tecrübelerini aktaran ve iyi bir hekim olmamızda büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Orhan Ayyıldız olmak üzere dahiliye anabilim dalındaki tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tıp fakültesi diplomamı da kendisinden aldığım uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, bilimsel anlamda bizi sürekli teşvik eden,bizimle her zaman nazik bir dille konuşan değerli tez hocam Prof.Dr.Ali Kemal Kadiroğlu'na tez süreci boyunca bana yol gösterdiği için teşekkür ederim.

Dahiliye eğitimime başladığım ilk aylarda bana dahiliyeyi daha çok sevdiren şefim Dr.Leyla Seyhan'a bana kattığı her şey için teşekkür ederim.

Dahiliyenin zorlu geçen mesailerini ve nöbetlerini güzelleştiren ve bu dört yılda çok güzel anılar biriktirdiğim Dr.Müjde Bozan,Dr.Berfin Seçil Gül,Dr.Jiyan Salmış ve eş kıdemlerime teşekkür ederim.

Ve ilkokuldan dahiliye uzmanlık sürecimin bitimine kadar beni sürekli destekleyen,her zaman yanımda olup bana sevgisini hissettiren,iyi bir hekim olmadan önce iyi bir birey olmamda çokça emeği olan başta canım annem olmak üzere babama,abilerime ve ablama çok teşekkür ederim,iyi ki varsınız.

Dr.Ezgi BARAN

ÖZET

Amaç:Yaptığımız bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı hastalarda inflamatuvar indexlerin [Multi-İnflamatuvar İndex(Mİİ):(Nötrofil/Lenfosit) X CRP, CRP Albumin Oranı (CAO):CRP/Albümin ve Sistemik İmmün İnflamatuvar İndex(Sİİ):Nötrofil Sayısı X (Trombosit/Lenfosit)] mortaliteyi öngördürebilirliğini değerlendirmektir.Bu sayede kritik hastaların tespit edilip erken tedavi başlanarak daha dikkatli ve etkili bir şekilde takip ve tedavisinin yönetilmesini hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 08.08.2013-08.08.2023 tarihleri arasında yatan sepsis tanılı 120 hastanın bilgileri hastane bilgi yönetim sisteminden alınıp retrospektif olarak incelendi.

Hastaların epidemiyolojik özellikleri,komorbiditeleri,hemogram sonuçları,albümin ve CRP düzeyleri,ilk kültürde üreyen etken,olası enfeksiyon odağı,yoğun bakımda kalış süresi,sağ kalımları ve 2021 sepsis kılavuzunda yer verilen SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) kriterlerine göre SOFA puanları değerlendirildi.Bu değerlere göre inflamatuvar indexler hesaplandı.Ancak sepsis olup diyabetik ketoasidoz,nonketotik hiperosmolar hiperglisemik durum,konjestif kalp yetmezliği,akut pulmoner ödem,intrakranial hemoraji,üremik koma,siroz,nefrotik sendrom ,hematolojik hastalığı olanlar,terminal dönem malignite tansı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular:Çalışmamızda 120 hasta incelendi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre tüm hastaların yaşlarının ortalaması $63,98 \pm 20,33$ (17 – 96) olarak belirlendi. Hastaların %39,2’sinin erkek, %60,8’inin kadın olduğu saptandı. Hastalarda bulunan komorbiditeler arasında birinci sırada %31,7 ‘şer oranla hipertansiyon ve diyabetes mellitus bulundu. Hastaların kültür değerlendirilmesinde hastalarımızın %46.2 ‘sinde ilk kültürde herhangi bir üreme olmadığı görüldü. Çalışmamızdaki hastalarda en sık enfeksiyon odağı %40 oranla akciğer olarak saptandı. Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($Z=-4,172$; $p<0,05$). Hastanın SOFA değerinin 1 birim artışının mortalite riskini 1,621 kat, CAO değerinin 1 birim artışının ise mortalite riskini 4,735 kat arttırdığı saptandı. Mortalite durumlarına göre nötrofil değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu ($Z=-3,167$; $p<0,05$).

Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu ($Z=-2,560$; $p<0,05$). Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre Mİİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-2,401$; $p<0,05$). Çalışmamıza dahil edilen hastaların mortalite durumlarına göre Sİİ değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-3,074$; $p<0,05$). Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($Z=-2,186$; $p<0,05$). Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre CAO değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-3,408$; $p<0,05$). Çalışmamızdaki hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin ortalaması $35,03 \pm 70,11$ gün olarak belirlenirken Hastaların 15 günlük OS oranı %41,6 , bir aylık OS oranı %27,9 , altı aylık OS oranı %10,1 ve 12 aylık OS oranı % 0 olarak saptandı.

Sonuç: Yoğun bakım kabulü esnasındaki laboratuvar sonuçlarından yararlanılarak Mİİ ve CAO değerleri hesaplanabilir. Bu inflamatuvar indexler hem hızlı hesaplanabilen hem kolay ulaşılabilen sepsis şüphesi olan tüm hastalarda mortaliteyi öngörmek için kullanılabilecek olan pratik parametrelerdir. Sepsis, erken teşhis ve tedavinin çok önemli olduğu önemli bir sağlık sorunu olduğu için bu parametrelerle erken dönemde mortalite hakkında fikir sahibi olunarak kritik hastalarda daha erken tedaviye başlanıp daha iyi bir hasta yönetimi yapılabilir. Bu inflamatuvar indexlerin diğer skorlama sistemleri ile birlikte kullanımı daha iyi fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, SOFA, CAO, Mİİ, Sİİ

ABSTRACT

Objective:The aim of this study was to evaluate the predictive value of inflammatory indices [Multi-Inflammatory Index (MII): (Neutrophil/Lymphocyte) X CRP, CRP Albumin Ratio (CAO): CRP/Albumin and Systemic Immune Inflammatory Index (SII): Neutrophil Count X (Platelet/Lymphocyte)] for mortality in patients with sepsis hospitalized in the intensive care unit. In this way, we aim to identify critically ill patients and manage their follow-up and treatment more carefully and effectively by starting early treatment.

Materials and Methods:In this study, the data of 120 patients diagnosed with sepsis hospitalized in the Internal Medicine Intensive Care Unit of Dicle University Faculty of Medicine between 08.08.2013-08.08.2023 were obtained from the hospital information management system and analyzed retrospectively.

Epidemiologic characteristics of the patients, comorbidities, hemogram results, albumin and CRP levels, the agent grown in the first culture, possible focus of infection, duration of intensive care unit stay, survival and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score according to the 2021 sepsis guidelines were evaluated. However, patients with sepsis, diabetic ketoacidosis, nonketotic hyperosmolar hyperglycemic state, congestive heart failure, acute pulmonary edema, intracranial hemorrhage, uremic coma, cirrhosis, nephrotic syndrome, hematologic disease, terminal malignancy were excluded.

Results:In our study, 120 patients were analyzed. According to the results obtained in our study, the mean age of all patients was 63.98 ± 20.33 years (17 - 96). It was found that 39.2% of the patients were male and 60.8% were female. Among the comorbidities found in the patients, hypertension and diabetes mellitus ranked first with 31.7% each. In the culture evaluation of the patients, 46.2% of our patients had no growth in the first culture. The most common focus of infection in our study was lung with a rate of 40%. SOFA score was found to be statistically significantly higher in patients who died compared to patients who survived ($Z=-4.172$; $p<0.05$). An increase of 1 unit in SOFA value increased the mortality risk by 1.621 times and an increase of 1 unit in CAO value increased the mortality risk by 4.735 times. There was no statistically significant difference between neutrophil values and mortality according to mortality status. Platelet values were found to be statistically significantly lower in patients who died compared to patients who survived ($Z=-3.167$;

p<0,05). Lymphocyte values were found to be statistically significantly lower in patients who died compared to patients who survived (Z=-2,560; p<0,05). MII values were statistically significantly higher in patients who died compared to patients who survived. (Z=-2.401; p<0.05). There was no statistically significant difference between SII values and mortality according to the mortality status of the patients included in our study. CRP values were found to be statistically significantly higher in patients who died compared to patients who survived (Z=-3.074; p<0.05). Albumin values were found to be statistically significantly lower in patients who died compared to patients who survived (Z=-2,186; p<0,05). CAO values were found to be statistically significantly higher in patients who died compared to patients who survived (Z=-3,408; p<0,05). The mean duration of intensive care unit stay of the patients in our study was 35.03 ± 70.11 days. The 15-day OS rate was 41.6%, one-month OS rate was 27.9%, six-month OS rate was 10.1% and 12-month OS rate was 0%.

Conclusion: MII and CAO values can be calculated by using the laboratory results during intensive care admission. These inflammatory indexes are practical parameters that can be used to predict mortality in all patients with suspected sepsis, which can be calculated both quickly and easily. Since sepsis is an important health problem in which early diagnosis and treatment are very important, these parameters can be used to have an idea about mortality in the early period, so that earlier treatment can be started in critically ill patients and better patient management can be done. The use of these inflammatory indices together with other scoring systems will provide a better idea.

Keywords: Sepsis, SOFA, CAO, MII, SII

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

İÇ KAPAK.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET.....	4
ABSTRACT.....	6
İÇİNDEKİLER.....	8
TABLolar DİZİNİ.....	10
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	12
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	13
1.GİRİŞ ve AMAÇ	17
2.GENEL BİLGİLER	19
2.1.SEPSİSİN TARİHÇESİ	19
2.2 .SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANI.....	19
2.3.SEPSİS İLE İLGİLİ KILAVUZLAR VE KILAVUZ	
TANIMLAR.....	19
2.3.1.1991 ACCP-SCCM Konsensus Tanımları-Birinci Sepsis Tanımı	20
2.3.2.2001 Sepsis Tanımı	21
2.3.3.2016 Kılavuzu Sepsis Tanımı	21
2.3.4.2021 Sepsis Kılavuzu	23
2.4.EPİDEMİYOLOJİ	25
2.5.SEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ	25
2.6.ETİYOLOJİ	27
2.7.PATOFİZYOLOJİ	29
2.8.SEPSİSTE KLİNİK	31
2.9.SEPSİSTE TANI	35
2.9.1. Laboratuvar Testleri	36
2.9.1.1.C-Reaktif Protein (CRP)	36

2.9.1.2.Prokalsitonin	37
2.9.1.3. D-dimer	39
2.9.1.4. Albümin	39
2.9.1.5. Ferritin	40
2.9.1.6.Laktat	40
2.9.1.7.Hemogram	41
2.9.2. Görüntüleme	41
2.9.3.Mikrobiyoloji	42
2.10.SEPSİSTE TEDAVİ	42
2.10.1. Hemodinaminin Kontrolü	42
2.10.2.Antimikrobiyal Tedavi	44
2.10.3.Ek Tedaviler	46
2.11.SEPSİSTE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER (Sii ve Mii) VE CAO.....	46
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	48
3.1. Çalışmaya Dahil Etme	
Kriterleri.....	48
3.2 Hariç Tutma Kriterleri	48
3.3.Parametreler	48
3.4 İstatistiksel Analiz	49
4.BULGULAR	50
5.TARTIŞMA.....	65
6.SONUÇLAR.....	72
7.KAYNAKÇA.....	74

TABLolar DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1:SIRS Kriterleri.....	20
Tablo 2: SOFA Skoru Parametreleri.....	22
Tablo 3: qSOFA skorlaması.....	23
Tablo 4: NEWS Skoru.....	24
Tablo 5: NEWS Skoru ve Klinik Risk.....	24
Tablo 6: Sepsis Risk Faktörleri.....	27
Tablo 7: Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Kaynakları ve Sıklıkları.....	28
Tablo 8: Sepsiste Salınan Sitokinler.....	30
Tablo 9:Kandida Sepsisi için Risk Faktörleri.....	45
Tablo 10:Hastaların Demografik Özellikleri.....	50
Tablo 11:Hastaların Yoğunbakım Yatış Süresi ve Prognozları.....	50
Tablo 12: Hastaların Komorbidite Bulunmasına Yönelik Bilgiler.....	51
Tablo 13: Hastaların İlk Kültür Sonuçları.....	52
Tablo 14: Hastaların Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlar	53
Tablo 15: Hastaların Tedavilerine İlişkin Dağılım.....	54
Tablo 16: Hastaların SOFA Değerleri.....	54
Tablo 17: Hastaların Laboratuvar Sonuçları.....	55
Tablo 18: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Demografik Özellikleri.....	55
Tablo 19: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Yoğunbakım Yatış Süresi	56
Tablo 20: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Komorbiditeleriyle İlgili Bilgiler	56
Tablo 21: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre İlk Kültür Sonuçları.....	57
Tablo 22: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlar	57
Tablo 23: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Tedavilerine İlişkin Dağılım.....	58
Tablo 24: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre SOFA Değerleri.....	58
Tablo 25: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Laboratuvar Sonuçları.....	60

Tablo 26: Hastaların Demografik Özelliklerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	60
Tablo 27: Hastaların Yoğunbakım Yatış Süresinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	61
Tablo 28: Hastaların Komorbidite Bulunmasına Yönelik Bilgilerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	61
Tablo 29: Hastaların SOFA Değerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	61
Tablo 30: Hastaların İlk Kültür Sonuçlarının Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	62
Tablo 31: Hastaların Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlarının Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	62
Tablo 32: Bağımsız Değişkenlerin Mortalite Üzerine Etkisinin Multivariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi.....	63
Tablo 33: Sepsisli Hastaların Yoğun Bakım İzleminde Genel Sağkalım Analizi Sonuçları.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1:64



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABH:Akut Böbrek Hasarı

ACCP-SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

ATP:Adenozin Trifosfat

A. Baumannii:Acinetobacter Baumannii

BT:Bilgisayarlı Tomografi

C1q:Kompleman 1q

C3:Kompleman 3

C5:Kompleman 5

CAO:CRP Albümin Oranı

COVID-19:Corona Virus Disease-2019

Cr:Kreatin

CRP:C-Reaktif Protein

CSF:Koloni Uyarıcı Faktör

DAMP: Danger or Damage Associated Molecular Patterns

DİK:Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM:Diyabetes Mellitus

DNA : Deoksiriboz Nükleik Asit

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

E. coli : Escherichia Coli

ESICM :European Society of Intensive Care Medicine

FiO₂:İnspire Edilen Havanın Oksijen Konsantrasyonu
GA:Güven Aralığı
GKS:Glasgow Koma Skoru
GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı
HLA:Human leukocyte antigen
HMGB-1:High Mobility Group Box-1
HPA :Hipotalamik Pituitier Adrenal
IFN-gama:İnterferon-gama
IG-M:İmmünglobulin-M
IL:İnterlökin
IQR:Inter Quantile Range
KBH:Kronik Böbrek Hasarı
KNS:Koagülaz negatif stafilokoklar
KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
K.pneumoniae:Klebsiella Pneumonia
LPS: Lipopolisakkarit
mCRP:Monomerik C-Reaktif Protein
MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus
MEWS :Modified Early Warning Score
Mİİ: Multi İnflamatuvar İndeks
MLR:Ortalama Trombosit Hacmi/Lenfosit Oranı
MODS:Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MÖ:Milattan Önce
MPR:Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit Oranı
MPV:Ortalama Platelet Hacmi
MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRSA: Metisiline Dirençli Stafilokokkus Aureus

NET:Neutrophil Extracellular Traps

NEWS :National Early Warning Score

NF-Kb:Nükleer Faktör Kappa B

NK :Naturel Killer

NLCR:Nötrofil/Lenfosit Sayısı Oranı

NLR:Nötrofil/Lenfosit Oranı

NO:Nitrik Oksit

OAB:Ortalama Arter Basıncı

OS:Ortalama Sağ Kalım

PAI-1:Plazminojen-Aktivatör İnhibitörü-1

PAMP:Patojen-İlişkili Moleküler Patern

PaO₂:Arteriyel Oksijen Basıncı

pCRP:Pentamerik C-Reaktif Protein

PCT:Prokalsitonin

PD-1:Programmed Death-1

PEEP:Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı

PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı

PGN:Peptidoglikan

PRRs:Patern Recognition Reseptörler

P.aeruginosa:Psödomonas Aueruginosa

Q-Sofa:Quick Sequential Organ Failure Assessment

RDW:Eritrosit Dağılım Genişliği

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome- Related Coronavirus

SD:Standart Sapma

Sİİ:Sistemik İmmün-inflamatuar İndeks

SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SSS:Santral Sinir Sistemi

S.aureus: Staphylococcus Aureus

S.pneumoniae: Streptococcus Pneumonia

TF:tissue factor

TGF-beta:Transforming Growth Factor Beta

Th Lenfosit:Yardımcı T Lenfosit

TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor Alfa

TLR: Toll-Like Reseptör

TSH:Tiroid Uyarıcı Hormon

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

µg: Mikrogram

USG:Ultrasonografi

YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

WBC:Beyaz Kan Hücresi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan organ disfonksiyonudur [1].

Septik şok ise hücrel ve metabolik anormallikler sebebiyle sepsisten daha mortal bir seyir gösteren sepsis alt grubudur. Septik şok yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen ortalama arterial basıncını > 65 mm/Hg tutabilmek için vazopresör ihtiyacının olduğu ve serum laktat seviyesinin 2 mmol / L' den yüksek olduğu klinik tablodur [2] .

2016'da yayınlanan sepsis 3 rehberinde sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takibi yapılan hastaları değerlendirmede SOFA (sequential organ failure assessment) skorunun kullanımı önerilmiştir[1].SOFA skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş altı sistemin (santral sinir sistemi solunum sistemi, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler) değerlendirildiği bir skor olup mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3], [4]. Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak SOFA skorunda ≥ 2 puan artışı sepsis tanımı için anlamlıdır [5].

Sepsis değerlendirmesi için laboratuvar testlerinde hemogram, laktat, prokalsitonin, CRP (C-reaktif protein), karaciğer enzim ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon, kan gazı ve idrar tahliline bakılmalıdır. [6].

Serum prokalsitonin seviyesi, CRP 'den daha erken ve hızlı yükselir, kısa sürede pik yapar. Prokalsitonin CRP'den daha hızlı normal aralığa döndüğü için uygun tedaviye yanıtı CRP' den daha hızlı bir şekilde gösterir, antibiyotiğe olan yanıtın daha iyi takip edilmesini sağlar.Bu nedenlerden dolayı sepsis için CRP'den daha iyi bir biyobelirteçtir [7], [8].

Sepsis koroner dışı yoğun bakımlarda en sık mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Bu nedenle sepsis tanısı konulan vakalarda, erken, hızlı ve etkili tedavi çok önemli bir role sahiptir. Tedavide amaç hemodinaminin stabilizasyonu, enfeksiyonun kontrol altına alınarak septik yanıtın düzenlenmesi ve solunumsal destek tedavisinin verilmesidir. Sepsis tedavisinin temelinde antibiyotik tedavisi ile erken ve uygun sıvı resüsitasyonu rol almaktadır [9],[10].İlk bir saat içinde mutlaka kan gazı alınır ve laktat 2 mmol/L'den fazlaysa laktat takibi yapılır,geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmadan önce kan kültürü alınır,ardından antibiyoterapiye başlanır,sıvı tedavisine başlanır [11].

Sepsis patofizyolojisinde inflamatuvar yanıt önemli role sahiptir.Yüksek derecedeki inflamasyon eşlik eden kronik hastalıkları kötüleştirebilir.Bu durum sepsiste uzun vadeli sonuçların ana belirleyicisidir.Son yıllarda sepsis hastalarında prognozu tahmin etmek için bazı inflamatuvar belirteçlerin kullanılabileceği gösterilmiş ve bunlara yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır [12].

Sepsiste prognostik belirteçlerden bazıları da CRP ve serum albümin düzeyleridir. Enfeksiyona yanıt olarak CRP seviyeleri belirgin şekilde yükselirken, akut faz enfeksiyonuna yanıt olarak albümin düzeyleri azalır [13]. Hindistan’da 2020’de yapılan bir çalışmada 150 hastada CRP/albümin oranına bakılmıştır.Bu çalışmanın sonucuna göre hastanede yatan sepsisli hastalarda başvuru anındaki CRP/albümin oranı ağır sepsis ve septik şokta prognoz ile pozitif korelasyon göstermiştir.Ayrıca ventilatör desteği ve inotropik destek ihtiyacını öngörme açısından 28 günlük mortaliteyle güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu anlaşılmıştır [14].

2017’de Ji-Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özofagus kanseri tanısı alan hastalarda prognozu tahmin etmek amacıyla Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi (Sİİ) kullanılmıştır.Bu çalışmada Sİİ; Nötrofil X (Platelet/Lenfosit)olarak tanımlanmıştır. [15]. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ortalama trombosit hacim/trombosit oranı (MPR), ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranı (MLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) yeni sistemik inflamatuvar belirteçlerdir. Bu hemogram bazlı inflamatuvar parametreler, kritik hastalarda mortalitenin güçlü öngörücüleridir [16] [17].

Ülkemizde yapılan ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran COVID-19 hastalarında Mİİ (multi inflamatuvar indeks) ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır .Çoklu inflamatuvar indeks (Mİİ), sistemik inflamasyonla ilgili yeni bir indekstir. Mİİ;Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve C-reaktif proteinin (CRP) yeni bir kombinasyonundan oluşur. CRP/albümin oranı,NLR (nötrofil/lenfosit oranı) ölen grupta sağ kalan gruptaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.Bu çalışmada Mİİ’nin ,COVID-19’da kötü prognozu erken belirlemede yardımcı olabilecek basit ve pratik bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [18] .

Yaptığımız bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı hastalarda Mİİ:[(Nötrofil/Lenfosit) X CRP], Sİİ:[Nötrofil Sayısı X (Trombosit/Lenfosit)] ve CAO:(CRP/Albumin) gibi inflamatuvar indexlerin mortaliteyi öngördürebilirliğini değerlendirmektir.Bu sayede kritik hastaların derhal tespit edilip bu hastalara daha erken tedavi başlanarak daha dikkatli ve etkili bir şekilde sepsis hastalarının takip ve tedavisinin yönetilmesini hedeflemekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsisin Tarihçesi

Sepsise ait ilk tanımlar antik çağ döneminde yapılmıştır. Tıbben yapılan ilk tanımlamada sepsisin çürüme kelimesinden köken aldığı anlaşılmıştır.Hipokrat'a ait MÖ'ki yazılarda Hipokrat'ın sepsisi vücutta meydana gelen tehlikeli biyolojik çürüme olarak kullandığı görülmüştür [10].

İbn-i Sina ise ; sepsisi ateşin eşlik ettiği kan zehirlenmesi olarak tanımlamıştır. Koch, Pasteur, Lister ve Semmelweis gibi bilim insanlarının araştırmalarına göre 20. yüzyılda sepsis kaynağı olarak enfeksiyon düşünülmüştür [19].

2.2 .Sepsis ve Septik Şok Tanımı

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan organ disfonksiyonudur [1]. Sepsis, erken teşhis ve tedavinin çok önemli olduğu önemli bir sağlık sorunudur [11]. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ileri yaş, hastalık şiddeti,eşlik eden komorbiditeler ve invaziv cihaz kullanımının fazla olması hastaların hastane kalış sürelerinin uzamasına sebep olmaktadır. Uzayan yatış süreleri ise hastaların hastane florası ile kolonizasyonunun artmasına dolayısıyla da hastane enfeksiyonlarına ve sepsise yatkınlığı arttırmaktadır [20].

Septik şok ise hücrel ve metabolik anormallikler sebebiyle sepsisten daha mortal bir seyir gösteren sepsis alt grubudur. Septik şok yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmasına rağmen ortalama arterial basıncını ≥ 65 mm/Hg tutabilmek için vazopresör ihtiyacının olduğu ve serum laktat seviyesinin 2 mmol / L' den yüksek olduğu klinik tablodur[2] .

2.3.Sepsis ile İlgili Kılavuzlar ve Kılavuz Tanımları:

Sepsis yüksek mortaliteye sahip olduğu için 1990 yılından beri sepsis ile ilgili terminoloji ve tanımlamalar kullanılmıştır.Bu amaç doğrultusunda 1991-1992, 2001,2016 ve son olarak 2021 yılında sepsis tanımları güncellenmiş ve kılavuzlar hazırlanmıştır. 1991'de yapılan ilk sepsis toplantısında (SIRS) sistemik enflamatuvar yanıt sendromu tanısı oluşturulmuştur. Enfeksiyon ise şiddetine göre sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak derecelendirilmiştir[21].

2001 ‘de yapılan Sepsis 2 toplantısında sepsis tanı kriterleri genişletilmiştir.Bu toplantıda SIRS kriterlerinin ise çok hassas olduğu ve sepsis için özgül olmadığı sonucuna varılmıştır [22].

2016 yılında Sepsis 3 toplantısı düzenlenerek mevcut tanımlar ve öneriler yeniden değerlendirilmiştir. Sepsis 3 rehberinde SIRS ve ağır sepsis tanımları artık kullanılmamış, sepsis ve septik şok tanımları ise yenilenmiştir. Sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takibi yapılan hastaları değerlendirmede SOFA (sequential organ failure assessment) skoru, yoğun bakım dışı servislerde yatan ya da acil serviste değerlendirilen hastalar için qSOFA (quick sequential organ failure assessment) skorunun kullanımı önerilmiştir [1].

2021 yılında Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından yayınlanan son güncel sepsis ve septik şok kılavuzunda; qSOFA kriterlerinin sepsis için spesifitesinin yüksek ama sensitivitesinin düşük olduğu, klinik hekimini sepsis varlığı açısından şüphelendirse de tek başına tarama amacıyla kullanılmaması gerektiği vurgulanmış olup sepsis ve septik şoka ait tanımlamalarda ise bir değişiklik olmamıştır [11].

2.3.1.1991 ACCP-SCCM Konsensus Tanımları-Birinci Sepsis Tanımı[21]:

Enfeksiyon steril konakçı dokunun mikrobiyal saldırıya veya mikroorganizmalara karşı verdiği inflamatuvar yanıtken bakteriyemi ise canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):

Hastada aşağıdaki bulgulardan iki ve/veya daha fazlasının olmasıdır.

Tablo 1:SIRS Kriterleri

Ateş veya Hipotermi (vücut ısısı <36.0°C veya >38.0°C)
Taşikardi (kalp hızı >90/dk)
Takipne (solunum sayısı >20 veya PaCO2 <32 mmHg)
Lökositöz veya Lökopeni (Lökosit sayısı >12.000/μL veya <4.000/μL veya >%10 immatür (band) form)

Sepsis: Şüphe edilen ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığında SIRS kriterlerinden iki ya da daha fazlasının olmasıdır.

Şiddetli Sepsis:Sepsise organ fonksiyon bozukluğu,laktik asit yüksekliği, hipoperfüzyon,hipotansiyon, oligüri ve bilinç değişikliğinin eşlik etmesidir.

Septik Şok: Uygun sıvı replasmanı yapılmasına rağmen hipoperfüzyon ya da hipotansiyon bulgularının devam etmesi nedeniyle inotrop desteğinin gerektiği sepsis kliniğidir.

1991 ACCP-SCCM kılavuzunda, enfeksiyona ek olarak SIRS kriterleri sepsis olarak tanımlanmış olsa da; enfeksiyon olmadığında da sepsis benzeri klinik belirtiler izlenebilir. Çalışmalar sepsiste antienflamatuar ve proinflamatuar yanıtların iç içe geçen durumlar olduğunu vurgulamıştır [23].

Tek başına inflamasyonun olması anlamlı değildir ve enfeksiyon olmadığı halde travma, yanık, cerrahi ve otoimmün hastalıklarda da SIRS belirtileri görülebilmektedir.Ayrıca, sepsisi olan her vakada enfeksiyon olsa da , tüm enfeksiyonlar sepsise yol açmamaktadır. Bazı özellikli hasta gruplarında (immünsuprese hastalar, yenidoğanlar gibi) enfeksiyon olmasına rağmen SIRS belirtileri olmayabilir [21].

İlerleyen senelerde SIRS kriterlerinin sepsis hastalarını tanımlamada yetersiz olup düşük spesifiteye sahip olduğu ve sepsis ile ağır sepsis için daha spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğu anlaşıldı.Bu amaçla 2001 yılında Sepsis 2 adıyla yeni bir konsensus yayınlandı [24].

2.3.2.2001 Sepsis Tanımı:

Sepsis-1'deki SIRS kriterleri ve sepsis tanımlamaları yetersiz kaldığı için tanı kriterleri genişletilerek beş ana başlıkta toplanmıştır.Beş ana başlıktan oluşan tablo, klinik hekimlerinin enfekte olan vakanın septik duruma ilerlediğini fark etmesini sağlayacak laboratuvar ve fiziksel bulguları içermektedir[24].

2.3.3.2016 Kılavuzu Sepsis Tanımı:

Sepsis 3.0 kılavuzu, organ fonksiyon bozukluğunu belirlemek için SOFA (sequential organ failure assessment) skorunu önermiştir. Bilinen organ disfonksiyonu olmayanlarda bazal SOFA puanı sıfır kabul edilir. Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak SOFA skorunda ≥ 2 puan artışı sepsis tanımı için anlamlıdır [5].

Septik şok, uygun sıvı replasmanına rağmen vasopressör ilaç gereksiniminin olduğu dirençli hipoperfüzyon veya hipotansiyonun (OAB<65 mmHg ya da laktat >2 mmol/L) olmasıdır.%40'ın üzerinde mortalite oranı mevcuttur [5], [11], [24] .

Sepsis 3.0 kılavuzunda qSOFA (quick SOFA) skoru da mevcuttur. qSOFA amaç yoğun bakım ünitesi dışındaki hastaların sepsis kliniği açısından basit ve hızlı bir değerlendirmeye olanak sağlamaktır. qSOFA için de SOFA 'da olduğu gibi 2 puan ve üzeri puan artışı anlamlı kabul edilir ve mortaliteyi öngörmede başarılıdır [11], [19], [24], [25].

SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunda , organ yetmezliğinin ciddiyetini derecelendirmek için laboratuvar ve klinik bulgular kullanılır .Yaş, ırk ve eşlik eden kronik hastalık gibi konakçıya ait faktörler dikkate alınmaz. SOFA skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş altı sistemin (santral sinir sistemi solunum sistemi, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler,) değerlendirildiği bir skor olup mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SOFA skorunda sadece fizyolojik ve laboratuvar parametreler kullanılmaktadır [3], [4].

Tablo 2:SOFA Skoru Parametreleri

SOFA SKORU	0	1	2	3	4
Solunum <i>PaO₂/FiO₂</i>	>400	< 400	< 300	< 200	< 100
Koagülasyon <i>Platelet(10³/mm³)</i>	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Karaciğer <i>Bilirubin(mg/dl)</i>	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥ 12
Kardiyovasküler Sistem <i>Hipotansiyon-OAB(mmHg)</i>	OAB≥ 70	OAB<70	Dopamin ≤ 5* veya Dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin>5-15* Adrenalin ≤ 0.1* Norepinefrin ≤ 0.1*	Dopamin>15* Adrenalin>0.1* Norepinefrin>0.1*
Santral Sinir Sistemi <i>GKS</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek <i>Kreatin(mg/dl) veya idrar çıkışı(mg/dl)</i>	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500 ml/gün	≥ 5.0 <200 ml/gün

PaO₂:Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂:İnspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu

*:En az 1 saattir microgram/kg/dk dozunda adrenerjik ajan verilmesi

GKS:Glasgow Koma Skoru, OAB:Ortalama Arter Basıncı

Yapılan alışmalar yoğun bakım ünitesi dışında hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (qSOFA) nin mortalite için SIRS tan daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir. 3 klinik değişkeni olan kolay ve pratik bir testtir [26]

Tablo 3 :qSOFA skortlaması

Hipotansiyon(Sistolik Kan Basıncı <100 mmHg)	1 Puan
Bilinç Bozukluğu(GKS $\leq$ 13)	1 Puan
Takipne ($\geq$ 22/dk)	1 Puan

Multiple organ disfonksiyonu sendromu, enfeksiyon kaynaklı (sepsis, septik şok) veya enfeksiyon dışı nedenlere (pankreatite sekonder SIRS gibi) bağlı olarak meydana gelir.Organın kendisi direkt olarak etkilenmişse primer MODS denir (Rabdomyolize bağlı gelişen böbrek hasarı gibi).Sekonder MODS'ta hasarlanan organın kendisinin etkilenmeyip konağın inflamatuvar yanıtına bağlı olarak başka bir organ hasarı ile sonuçlanması mevcuttur (sepsise sekonder ARDS gelişmesi).MODS için kabul edilmiş bir tanı kriteri bulunmamaktadır. MODS'a gidişi ve yoğun bakım mortalitesini tahmin etmek için bazı değişkenler (GKS, PAO₂/FiO₂, hipotansiyon,trombosit sayısı,bilirubin değeri ve inotrop ihtiyaı gibi) kullanılmaktadır [27], [28].

2.3.4.2021 Sepsis Kılavuzu :

2021 yılında Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından yayınlanan son güncel sepsis ve septik şok kılavuzunda yapılan güncelleme ile NEWS (National Early Warning Score), SIRS ve MEWS (Modified Early Warning Score) ile qSOFA skortlama sistemleri karşılaştırılmış ve qSOFA skorunun tek başına tarama amaçlı kullanımı önerilmemiştir [11], [19].

NEWS Skor , 6 fizyolojik parametrenin kullanıldığı bir skortlama sistemidir.Vital bulgulardaki değişiklikler hızlı ve kantitatif değerlendirilir [29].

NEWS Skor riskli hastaların klinik kötüleşmesinin erken saptanmasını sağlar. Toplam puan, sepsise bağlı ölüm riskini belirler ve aciliyetini gösterir [29].

Tablo 4 : NEWS Skor [29]

Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Hızı	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Oksijen Satürasyonu (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Oksijen Desteği		Evet		Hayır			
Vücut Isısı (°C)	≤ 35		35.1-36	36-38	38.1-39	≥ 39.1	
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Kalp Hızı	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bilinç Düzeyi				Alert			Sesli ya da ağrılı uyarana yanıt/Yanıt sız

Tablo 5:NEWS Skor ve Klinik Risk [29]

NEWS Skor	Klinik Risk
Toplam Puan ≤ 4	Düşük Risk (Serviste Takip)
Toplam Puan 5-6 ya da tek bir parametrenin puanının 3 olması	Orta Risk
Toplam Puan > 6	Yüksek Risk (Acil müdahale)

2.4.Epidemiyoloji:

Sepsis, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan, ağır ekonomik sorunlara yol açan küresel bir halk sağlığı problemidir. Sepsis doğru zamanda yapılan uygun tedavilere yanıt veren tedavi edilebilir bir hastalıktır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada 2017 ‘de dünya genelinde 49 milyon civarında sepsis vakası görüldüğü, bu vakalardan 11 milyon kişinin sepsise nedeniyle yaşamını yitirdiği ve bu ölümlerin dünyadaki tüm ölümlerin %20 ‘sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir [30].

22 ülke ve 4 DSÖ bölgesinde yapılan 51 çalışmanın incelendiği bir meta analizde hastanede izlenen sepsis insidansının 100 bin kişide 189 kişi /yıl olduğu, bu hastaların %26,7’ sinin öldüğü, yoğun bakımda izlenen sepsis insidansının ise 100 bin kişide 58 kişi/yıl olduğu ve ölüm sıklığının %42 civarında olduğu ortaya konmuştur [31].

Hastanelerde ve yoğun bakımlarda edinilen sepsis sıklığını araştıran bir meta analizde ise tüm sepsis vakaları arasında hastane kaynaklı sepsis oranı %23,6 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde sepsis sebebiyle takip edilen vakaların %24,4’ ünün yoğun bakımda yattığı süre zarfında sepsis tanısı aldığı ve %48,7’ sinin hastane kaynaklı olduğu, yoğun bakımda takip edilen sepsis vakalarında mortalitenin %52 olduğu belirtilmiştir [2].

Erkeklerde sepsis riski kadınlara göre yaklaşık % 30 daha fazladır. Afro-Amerikalılar ve diğer ırklarda beyaz ırka göre sepsis riski iki kat daha fazladır. Epidemiyolojik çalışmalarda kronik komorbiditelerin sepsisli hastaların % 54 -%65 'inde mevcut olduğunu göstermektedir. En sık görülen komorbid hastalık kanserdir [32].

Türkiye'de sepsis yaygınlığı ve ölüm oranları net olmamakla birlikte Baykara ve arkadaşları tarafından yapılan ve 94 hastaneden 132 YBÜ'deki 1499 hasta dahil edilen çok merkezli kesitsel prevalans çalışmasına göre, bu hastaların 260'ında (%17,3) sepsis ve 203'ünde (%13,5) septik şok tespit edilmiştir. Sepsis-1 kriterlerine göre incelenen hastalarda en yüksek mortalite %70,4 oranla en fazla septik şok gelişenlerde gözlenmiş olup bunu %55,7 oranla ağır sepsisli hastalar, %24,8 oranla sadece enfeksiyon görülenler ve %24,8 oranla enfeksiyon ile birlikte SIRS kriterlerini sağlayan hastalar takip etmektedir. Türkiye'de sepsis nedenli yüksek mortalite oranlarına yüksek antibiyotik direncinin ve yoğun bakım ünitelerindeki imkan farklılıklarının neden olduğu gösterilmiştir [33].

2.5.Sepsis Risk Faktörleri:

Duyarlı bir hastada herhangi bir enfeksiyon sepsisin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Sepsis riski en yüksek olan popülasyon bebekler ve yaşlılardır. Bunu kronik hastalıkları

(diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalıkları, aterosklerotik kalp hastalığı, akciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği ve malignite) olan ve immün sisteminde bozukluk olan hastalar takip eder [34].

Erkek cinsiyet, siyah ırk ve ileri yaş gibi demografik faktörler sepsis riskini arttırmaktadır. Yapılan birçok çalışma, yaşın ilerlemesiyle birlikte artan komorbiditelerin ve immün yetmezliklerin sepsis için büyük bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [35]

Angus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır sepsisli hastaların yarısından fazlası ≥ 65 yaşındaydı. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, cinsiyetin muhtemel seks hormonlarındaki farklılıklar nedeniyle, sepsis gelişiminde olumsuz sonuçlar için risk faktörü olabileceğini öne sürdü [36].

Kadınlarda sepsis prevalansı erkeklere göre daha düşük olmasına rağmen kadın cinsiyet yoğun bakım şartlarındaki şiddetli sepsisi olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir [37].

Obezite, henüz net anlaşılamamış bir etki ile enfeksiyon riskini arttıran bir durumdur. Obezlerde, postoperatif ve diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli durumlarda enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı ciddi komplikasyonların daha yüksek oranda görülme riski mevcuttur [38].

Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü bulunan hastalarda antibiyotik kullanımı konak florasını önemli ölçüde etkilemekte olup bu hastalarda sepsis gelişme riski 3 kat daha fazladır [39].

Sepsis insidansı ve mortalitesi özellikle solunum sepsisi ile ilişkili olarak kış mevsiminde daha fazladır. Bu durum coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir [40]

DM glisemik kontrolden bağımsız doğuştan gelen immünsüpresyon ve kötü glisemik kontrol ile birlikte sepsis için önemli komorbidite nedenlerindendir [41].

Angus ve arkadaşları şiddetli sepsis hastalarının altıda birinin altta yatan neoplastik hastalığa sahip olduğunu ve bu hastaların diğer ağır sepsis hastalarına göre %30 daha yüksek mortalite riskine sahip olduğunu gösterdi [4]. Ayrıca şiddetli sepsis insidansının hematolojik malignitelerde solid tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi [42].

Sitostatik kemoterapi alan hastalarda nötropeni sık görülen bir durum olup enfektif durumlar için en önemli risk faktörlerinden biridir. Nötropeniye ya da kemoterapinin toksik etkilerine bağlı gastrointestinal sistemde mukozitler oluşabilir [43].

Sindirim sistemine ait mukozitler, iyi tanımlanmış, sık görülen bir toksisitedir. Bu durum, sepsisemiye neden olan, ağızda ve gastrointestinal sistemde ülserasyon ile sonuçlanan mukozal bariyerin bozulması, salgılama ve absorpsiyon dengesizlikleri ile karakterize edilir [44].

Lokalize obstrüksiyon ve kanserin kendisinin sebep olduğu organ disfonksiyonu da sepsis riskini arttırabilir [42], [45].

Çevresel faktörler ve sosyoekonomik durum sepsis insidansını etkileyen faktörlerdir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip kişilerde sepsis görülme riski daha yüksektir [46].

Tablo 6:Sepsis Risk Faktörleri [24], [34], [35], [46]

İleri yaş,beslenme,erkek cinsiyet,siyah ırk,genetik,
Kronik böbrek hasarı,KOAH,kronik karaciğer hastalığı,diyabet,immüsupresyon,kanser
Hastanede kalış süresi,antibiyotik direnci,postop komplikasyonlar,kateterler
Düşük sosyoekonomik durum,salgınlar,seyahat,mevsimsel değişim

2.6.Etiyoloji:

Sepsis; virüs, bakteri, mantar ve parazitlerin yol açtığı , toplum kökenli ve/veya hastane kökenli enfeksiyonların sonucunda meydana gelebilmektedir [47]. Bakterilerin, patojeni tespit edilen hastalar arasında sepsisin baskın patojeni olduğu gösterilmiştir, virüslerin neden olduğu sepsis ise dünya çapında daha az teşhis edilmektedir [48].Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında, bir organizma tanımlanamamıştır (kültür negatif sepsis) [49].

Toplum kökenli sepsis vakalarında en sık etkilenen sistem solunum sistemidir ve en sık etken gram pozitif bakterilerdir [50]. Bunu genitoüriner sistem enfeksiyonları takip etmektedir.Cilt, yumuşak doku, batın içi odak ve santral sinir sistemi enfeksiyonları diğer sepsis sebeplerini oluşturmaktadır [34], [51].Ayrıca sepsisli hastalarda birden fazla enfeksiyon odağı da görülebilmektedir [52].

Kültür sonuçlarına göre yoğun bakımda yatan sepsis hastalarında en sık saptanan mikroorganizmaların sırasıyla %67,3 oranla gram negatif bakteriler, %37 oranla gram pozitif bakteriler, %16 oranla fungal (mantar) mikroorganizmalar ve %3,7 ile viral etkenlerdir.Hastalarda birden fazla etkenin bir arada bulunma olasılığı da mevcuttur. En yaygın enfeksiyon kaynakları ise akciğer enfeksiyonları, batın enfeksiyonları ve kan kaynaklı enfeksiyonlar olarak saptanmıştır (Tablo 7) [53].

Tablo 7: Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Kaynakları ve Sıklıkları

Enfeksiyon Kaynağı	Sıklık (%)
Solunum sistemi	60
Batın	18
Kan dolaşımı	15
Renal-üriner sistem	14
Cilt-yumuşak doku	6.4
Santral sinir sistemi	4

Şiddetli hastalığa neden olabilen virüsler; influenza A ve B, respiratuar sinsityal virüsü, koronavirüs, insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü tip 1 ila 3, adenovirüs, enterovirüsler ve rinovirüstür. Bunların dışında yeni tür virüs enfeksiyonları da sepsismeğe neden olabilir. Bunlar arasında (MERS-CoV), (SARS-CoV), ve COVID-19 bulunmaktadır. Bunlar arasında şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü hastalığı salgınına neden olan SARS-CoV-2 bulunmaktadır [54].

Bakteriyel enfeksiyonlarda, viral enfeksiyonlara kıyasla daha yüksek prokalsitonin düzeyleri görüldüğü için prokalsitoninin, bakteriyel-viral enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılabilir [55].

Sepsis hastalarının kan kültürlerinde görülen mikroorganizmaların üremesiyle ilgili bir çalışmada en sık rastlanan etkenin E. coli olduğu bildirilirken, en sık enfeksiyon odağının batın içi ve idrar yolu enfeksiyonları olduğu belirtilmiştir. İkinci sıklıkta görülen etkenin S. aureus olduğu ve enfeksiyonlarının daha mortal seyrettiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada Enterobacterales türleri arasında E. coli'den sonra, pnömoni ve daha az sıklıkta ise batın içi enfeksiyonlara neden olan K.pneumoniae'ye rastlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar, A. baumannii ve P.aeruginosa'ya ise genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda sıklıkla rastlanmıştır [56].

Yapılan geniş çaplı bir meta analizde gram negatif çomaklardan kaynaklanan bakteriyemilerdeki mortalitenin gram pozitiflerden kaynaklanan bakteriyemilerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Hematojen enfeksiyonlarda en sık etken *E.coli* ve *KNS*'tir. Ama bu patojenlerin mortalite oranları *Acinetobacter spp.*'ye ve *Candida spp.*'den daha düşüktür. *S.aureus*'e bağlı pnömoniler, daha sık gözlenen diğer gram-pozitif etkenlerinden (*S.pneumoniae*) daha yüksek mortaliteye sahiptir. En yüksek mortalite oranı ise *P.aeruginosa* 'ya bağlı pnömonilerde (%77) görülür [57], [58].

Sepsis ve septik şok vakalarının yaklaşık %5 'inde ise etken mantar olup fungal enfeksiyona bağlı gelişen sepsis insidansı giderek artmaktadır. Hematoloji -onkoloji servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalar, immünsüpresif olmaları ve antibiyotiklerin yaygın kullanılması nedeniyle fungal enfeksiyonlar açısından büyük risk altında olan vakalardır. Fungal sepsislerde en sık etken kandida olup yoğun bakım hastalarında nazokomiyal sepsisin üçüncü en sık nedenini oluşturur. Bu sepsis vakalarında mortalite %40' ın üzerindedir [59].

Yoğun bakımda sepsis nedeni ile izlenen hastalarda yapılan başka bir çalışmada gram negatif bakterilerin, gram pozitif bakterilere göre daha fazla sepsise yol açtığı belirtilmiştir. Hastalarda en sık enfeksiyon odağı pnömoni ve batin içi enfeksiyonlardır. Bunu kan dolaşım yolu enfeksiyonları ve üriner enfeksiyonlar takip edilmektedir [60].

132 yoğun bakım ünitesinin dahil olduğu ülkemizde yapılan bir çalışmada solunum sistemi en sık enfeksiyon odağı iken bunu kan dolaşım enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu takip eder. En sık izole edilen etken *A.baumannii* olarak bildirilmiştir [33].

2.7.Patofizyoloji:

İmmün sistemin görevi organizmayı enfeksiyöz yabancı organizmalara karşı korumaktır. İmmün sistem doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak ikiye ayrılır [61].

Doku makrofajları ve myeloid dendritik hücreler yüzeylerindeki TLR (toll-like reseptör) denen sinyal reseptörleri ile insanlarda olmayan örneğin gram pozitif bakterilerin teikoik asit, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit (LPS) ve mantarların kitin, glukon gibi hücre duvarı moleküllerini (patojenlerle ilişkili moleküler paternler, PAMP'ları) tanırlar. Bunun sonucunda ilk kez karşılaşılan bu patojenlere karşı TLR etkinliğiyle tetiklenen sinyal iletimi sonucunda da makrofajlardan TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12 gibi proinflatuar sitokinler salınır. PAMP'lar, patojene özgü olup konakta bulunmaz, sadece bakteri ve

mantarlarda bulunan hücre duvarı elemanlarıdır. Farklı bakteriler farklı TLR'leri aktive eder. Farklı TLR uyarıları farklı hücre yanıtlarına neden olabilir. Bu da farklı etkenlere karşı özelleşmiş yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [61], [62] [63]. Eksojen patojenleri tanımak, travma ve/veya iskemi/reperfüzyon gibi durumlar sonucu salınan endojen antijenlerle etkileşime girmek TLR'lerin görevidir [64].

DAMP'lar (hasar ilişkili moleküler paternler) ölmüş insan hücrelerinden ve nekrotik dokulardan ortama salınan maddelerdir. Isı şok proteinleri ,“High Mobility Group Box-1” (HMGB-1), proteoglikanlar, nükleer ve sitoplazmik proteinler ,DNA ve ATP gibi metabolik moleküller örnek verilebilir [63], [65].

PRR'ler ve DAMP'lar =hasar ilişkili sinyaller = Danger or damage associated molecular patterns patojenlere karşı immün yanıtı tetiklemektedir. [64] [66].

Tablo 8:Sepsiste Salınan Sitokinler

Proinflamatuvar Sitokinler	IL-1beta,IL-6,IL-8,IL-12,IL-17,IL-18,TNF-alfa,IFN-gama,GM-CSF
Anti-inflamatuar Sitokinler	IL-4,IL-10,IL-11,IL-13,TGF-beta

PAMP ve DAMP' ların TLR'e bağlandıktan sonra kompleman sistemi aktive edilerek C3a ve C5a anaflatoksinlerin üretimine neden olur. Sepsiste C5a'nın aşırı artması inflamasyonun artması, nötrofil disfonksiyonu ve lenfositlerin hızlı apoptozuna neden olarak doku hasarı ve çoklu organ yetmezliği oluşumu ile sonuçlanır [30], [31], [67]. Sepsiste immünsupresyon da mevcuttur [68].

Bakterilerin PRR'ler aracılığıyla B hücrelerini uarması sonucunda IgM tipi antikorlar dolaşıma salınır. Sepsis hastalarında B lenfositlerin tükenmesi ve disfonksiyonu sonucunda IgM tipi antikorların üretimi azalır. [69]. Sepsiste aynı zamanda monosit ve dentritik hücrelerin yüzeylerinde insan lökosit antijeni DR (Human leukocyte antigen, HLA-DR) salınımı da azalır. Bu da kazanılmış bağışıklığın öncü hücreleri olan Th1 ve Th2 hücrelerinde azalmaya neden olur [31].

Sepsiste hem olgunlaşmış hem de olgunlaşmamış nötrofiller kana salınır. Ayrıca nötrofillerin apoptozu da lenfositlerin aksine yavaşlar. Bu nedenle septik hastaların kan dolaşımında farklı olgunluktaki nötrofillere rastlanır. Nötrofiller, proteazların ve reaktif oksijen türlerinin salınması yoluyla sepsiste hiperinflamasyona katkıda bulunabilir. Olgunlaşmamış nötrofillerin öldürme güçleri daha azdır. Nötrofiller fagositoz ve hücre içi

öldürmeye ek olarak patojenle mücadele için NET'ler (Neutrophil Extracellular Traps) olarak adlandırılan, nükleer DNA parçaları, histonlar ve bazı proteinlerden oluşan hücre dışı ağısı yapılar salgırlar. NET' lerde bulunan DNA ve protein yapıların neden olduğu doku hasarı ise bakterisidal aktivitenin yanında inflamatuvar hücrelerin de uyarılmasına neden olarak inflamasyonun artmasına, endotel hasarı ve hiperkoagölasyona sebep olur [23], [66], [70]. Bir dizi süreç sonrasında; proinflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin salınması sonucunda ortaya çıkan inflamasyon, ilerleyici doku hasarına ve sonucunda çoklu organ fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verebilir [61].

Bu süreçte kompleman ve koagölasyon/fibrinoliz kaskadlarının aktivasyonu da görülür. Vasküler geçirgenlik artışı kardiyovasküler sistemi etkiler, buna bağlı olarak oluşan hipoperfüzyon dışında bozulmuş oksijen tüketimi, değişen hücresel metabolizma sonucu programlı hücre ölümü ve nekrozu meydana gelir [61], [64], [65].

2.8.Sepsiste Klinik

Sepsiste en sık semptom ateştir. Ama yine de ateşin görülmemesi sepsis kliniğini dışlamaz. Yaşlılarda ve kronik alkol kötüye kullanımı olanlarda ya da immünsuprese bireylerde sepsis kaynaklı hipotermi ve ateşin olmaması daha olasıdır. Hipotansiyon ise sepsisli hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur. Yaşlılarda sadece halsizlik, ajitasyon, irritasyon ya da bilinç değişikliğiyle ortaya çıkan bir klinik görülebilir [6].

Ek hastalığı olan, immün sistemi baskılanmış ve nötropenik hastalarda zayıf enflamatuvar cevap nedeniyle ateş, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati, menenjitte meningeal irritasyon belirtileri, taşikardi, lökositoz gibi enflamatuvar belirtilerin olmadığı atipik klinik görülebilir. Bu yüzden bu hasta gruplarında primer enfeksiyon odağını saptamak ve sepsis tanısı koymak daha zordur [24], [71], [72], [73].

Sepsiste vazodilatasyon sonucu gelişen hipotansiyon ve miyokardiyal disfonksiyon kardiyovasküler sistemin etkilenmesine neden olur. Miyokard fonksiyonunda bozulma sonucunda ejeksiyon fraksiyonunda düşme , kalp hızında ve kardiyak outputta artış meydana gelir. Sepsiste kardiyak depresyon, salınan sitokinlere, TLR ve Endotelin-1 gibi inflamatuvar moleküllere bağlı gelişir, iskemiden kaynaklanmaz ve genellikle inotrop tedavi ihtiyacı gelişmez. Fakat uygun sıvı replasmanına rağmen hipovolemide düzelme olmazsa perfüzyon basıncını düzeltmek için vazopressör ajanlar kullanılabilir [74].

Sepsiste miyokard disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, end diastolik volümde artma, kalp hızında ve kardiyak debide artış sepsisin erken döneminde gözlenir. Hiperdinamik fazda ise periferik vazodilatasyon meydana gelir, arteriyel kan basıncı düşer, perfüzyon çoğu zaman bozulmaz. Bu dönemi şok gelişimi takip eder. Şokun ilk aşamasında cilt sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması sonucunda periferik vazokonstrüksiyon gelişir, cilt soğuk ve soluk bir hal alır (soğuk şok). Perfüzyonun bozulması sonucunda multiorgan yetmezliği ve anüri meydana gelir . Tedaviye yanıtızsız hastalarda ölüm gelişir [75], [76].

Septik şoktan kaynaklanan kardiyovasküler bozukluklar geri döndürülebilir [77].

Septik şokta kardiyak debi eğer kalp fonksiyonları normalse normal veya artmış olup aynı zamanda ejeksiyon fraksiyonu da normaldir.Septik şokta esas sorun düşük sistemik vasküler dirence bağlı gelişen periferik vazodilatasyondur.Genel olarak en sık şok nedeni hipovolemik şok olsa da yoğun bakım ünitelerinde şokun en sık nedeni septik şoktur [78].

Akut böbrek hasarında, oligüri,anüri ve üremi gelişir. Sepsiste ABH nedenleri hipovolemiye bağlı gelişen renal perfüzyonda azalma, nefrotoksik ilaçların kullanımı, hipoksi ve hipotansiyon sonucu meydana gelen akut tübüler nekrozdur.Özgeçmişte KBH olması, hipotansiyonun süresi ve derecesi ; hastanın semptomlarını ve prognozunu etkileyen önemli risk faktörlerindendir [6].

Şok bulgusu olmadan, enfeksiyonu olan hastalarda renal yetmezlik, glomerulonefrit ve/veya interstisyel nefritin bir sonucu olarak meydana gelebilir. Metisilin başta olmak üzere antibiyotiklere karşı gelişen alerjik reaksiyonlara sekonder akut interstisyel nefrit görülebilir, sonucunda da eozinofili ve eozinofilüri gözlenir.Sepsise bağlı oluşan böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür; ancak böbrek yetmezliğinin ilerlemesi artan mortlitye ve taburculuktan sonra kalıcı diyaliz ihtiyacı oluşması gibi ciddi problemlere neden olabilir [21], [76], [79], [80].

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen ABH 'lerin %50 sinde neden sepsistir [81].

Sepsiste gelişen generalize vazodilatasyon ve de bunu takiben gelişen renal vazokonstrüksiyon sonrasında böbrek kan akımı ve de GFR azalır.Bunun sonucunda da ABH gelişir [82].

Solunum sistemi sepsis kliniğinde en çok etkilenen sistemlerden biridir. Hiperventilasyon ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı sepsisin ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Arteriyel hipoksemi ve akciğerlerde her iki taraflı infiltrasyon saptanırsa transtorasik ekokardiyografi yapılarak kalp yetmezliği ve sıvı yüklenmesi dışlanmalı ve akut akciğer

hasarı tanısı konmalıdır. Bunlara ek olarak ileri düzeyde hipoksi varsa ($PaO_2/FiO_2 < 300$) ve klinik olaydan bir hafta sonra ortaya çıkmışsa, akut solunum yetmezliği sendromu=ARDS olarak değerlendirilir. Burada altta yatan mekanizma; yaygın alveolokapillar membran hasarı neticesinde interstisyel ve alveoler ödemdir. Ağır ARDS 'de , parankimal hasar fibroze ilerlerse oluşan tablo irreversibl duruma gelebilir. Bu durumda mortalite oranı da çok daha fazla olur. Pnömoni sonucunda sepsis gelişebilmekle birlikte; bakteriyemi ve salınan enflamatuvar moleküllere bağlı olarak da pnömoni gelişebilir [75].

ARDS'nin direkt ve indirekt nedenleri mevcut olup akciğer dışındaki odaklardan kaynaklanan sepsis ARDS'nin indirekt nedenlerinden biridir [83].

Karaciğer disfonksiyonu, sepsisli vakaların %2'sinden daha azında meydana gelen önemli bir komplikasyondur. Septik karaciğer yetmezliğinde 2 mg/dl 'nin üzerinde serum total bilirubin artışı ve 1.5 'un üzerinde INR artışı mevcuttur. Septik şok ortaya çıkmadan serum bilirubin ve transaminaz seviyelerinde belirgin bir artış beklenmez; şok olmadan serum transaminaz ve bilirubin düzeylerinde artış gelişirse bu durumda hastada hepatobiliyer bir enfeksiyon kaynağı araştırılmalıdır [84]. Şok durumunda ciddi (20 kat ve üzeri) transaminaz artışı görülebilir [85].

Sepsiste en sık görülen SSS bulgusu bilinç değişikliği ve ensefalopatidir. Sepsis ilişkili ensefalopati sistemik/metabolik bozukluklar ve yıkıcı inflamasyonun aracılık ettiği vasküler hasar ve nöral enflamasyon, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, oksidatif stres, aksonal/nöronal hasar gibi mekanizmalarla gelişir [86], [87].

Sepsis ile ilişkili ensefalopati , doğrudan SSS enfeksiyonu veya yapısal anormallik olmadan, hepatik ve renal ensefalopati gibi ensefalopatilerin ekarte edildiği, vücuttaki enfeksiyona sekonder ortaya çıkan mental değişikliklerin görüldüğü beyinde meydana gelen disfonksiyondur. Yoğun bakım ünitelerinde ciddi sepsisi olan hastaların yaklaşık 3/4'ünde hafif deliryumdan, derin komaya kadar geniş yelpazade sepsis ilişkili ensefalopatiye rastlanabilir. Deliryum sepsis hastalarının %20 ile %50'sinde görülmektedir Sepsis ilişkili ensefalopatide kranial sinirler çoğu zaman etkilenmez, nöbet görülmesi de sık rastlanan bir durum değildir. Fakat şiddetli olgularda nöromiyopati kliniği gelişebilir [88].

Sepsiste ana hematolojik bulgular arasında anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) 'dur. Trombositopeni; trombopoezin baskılanması, tüketim koagülopatisi ve immünolojik trombosit hasarıyla ilişkilidir. Trombositopeni DİK olmadan da görülebilir. Yaklaşık %30' unda izole trombositopeni de

vardır. Trombositopeni bakteriyeminin erken bir işareti olabilir. Seri trombosit sayımının tedavi yanıtını izlemde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Anemi; enflamasyon, eritrositlerin yaşam süresinin kısalması ve DİK'e bağlı hemoliz nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Trombositopeni ile birlikte protrombin zamanı veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması ile DİK tanı konur [84]. [76].

Enfeksiyona sekonder lenfosit, makrofaj ve diğer dokulardan salınan koloni stimule edici faktör (CSF)'nin kemik iliğini uyarması sonucunda granülosit yapımı artar. Kronik enfeksiyonlarda görülen nötrofil yüksekliği de , CSF salınımıyla bağlantılıdır. Bazı sepsis vakalarında lökomoid reaksiyon gelişebilir. Bu tabloda lökosit (Wbc) sayısı 50 bin- 100 bin /mm³ seviyelerine ulaşır. Nötropeni nadir görülse de mortalitede artış ile ilişkilidir. Nötropeni nötrofillerin periferik kullanımının artmasına, bakteriyel toksinlerin etkisiyle hasar görmesine ya da kemik iliğinin baskılamasına bağlı olarak meydana gelebilir. Sepsiste eozinofili de görülebilir [76].

Fungal ve bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofilik lökositoz görülmesi beklenen bir durumdur. Nötrofilik lökositozun olmaması ise kötü prognozla ilişkilidir. TNF- α 'nın lenfosit yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanması sonucu lenfosit apoptozunu tetiklediği ve bu nedenle nötrofili gibi lenfopeninin de bakteriyemi göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Bakteriyel sepsis, incelenen popülasyonda önemli bir lenfopeni nedeni olmasıyla birlikte lenfopeni ciddi viral enfeksiyonlarda da görülebildiği için bakteriyel sepsise özgü değildir [89], [90].

Sepsisin ilerlemesiyle HPA (Hipotalamik Pituitary Adrenal) aktivasyonunda inhibisyon olması sonucunda kalıcı ya da geçici adrenal yetmezlik gelişebilir. Adrenal bezlerin hipoperfüzyonu, hipofizer veya adrenal hemoraji, sitokinlerin yapmış olduğu adrenal bez disfonksiyonu, ilaçların indüklediği hipermetabolizma, hücresel düzeyde glukokortikoid desensitizasyonu, steroidegenез inhibisyonu adrenal yetmezliğin ortaya çıkmasında rol alan diğer faktörlerdir. Sepsisli bir hastada devam eden hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperkalemi bulguları varsa mutlaka adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Adrenal yetmezlikte özellikle hipotansiyon ve hipoglisemi gibi bulgulara dikkat edilmelidir [91], [92].

Sepsis hastalarında ACTH, prolaktin, büyüme hormonu, leptin, kortizol gibi hormonların pulsatil salınımının bozulması, TRH, TSH salınımının baskılanması, hasta ötiroid sendromu gibi başka endokrin bozukluklar da görülebilir [92].

Hiperglisemi enfeksiyon ve sepsiste yaygın görülen bir klinik tablodur. Hiperglisemi glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz, karşıt düzenleyici hormonların (kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu vb.) artışı, sitokin aracılı gelişen insülin direnci gibi mekanizmaların sonucunda gelişir. Hiperglisemi aynı zamanda hastalığın ciddiyetinin ve prognozun bir göstergesidir. Bu nedenle glikoz kontrolünün etkin olması önemlidir [92].

Sepsiste ciltte livedoretikülaris varlığı muayene edilir. Cilt altı dokuların direkt bakteriyel invazyonu sonucunda selülit, fasiit ve erizipel, hematojen yayılım ile peteşi, püstül, eritema gangrenozum ve selülit, hipotansiyon ve DIC sonucunda periferik doku nekrozu ve akrosiyanoz, intravasküler enfeksiyona bağlı immün kompleks vaskülit veya mikroemboli, toksinlerin sebep olduğu toksik şok sendromu gibi cilt bulguları görülebilir [76].

Sepsisli hastalarda immünsupresyon sonucunda vakaların yaklaşık 1/3'ünde latent herpes simplex virüs, sitomegalovirüs enfeksiyonları reaktif olabilir. Ciddi sepsisli hastalarda sekonder enfeksiyon sıklığı artar [93].

Sepsis vakalarında ciddi enfeksiyon nedeniyle mide veya duodenumun mukozasında ağrısız erozyonlar ve buna bağlı minimal kan kayıpları ortaya çıkabilir. Azalmış kan akımına, hücrelerin hipoksisine, mukozal bariyerin bozulmasına, bakteriyel ürünler ve enflamatuvar mediyatörlerin toksik etkilerine bağlı olarak ülserler oluşabilir. Sepsiste sık görülen diğer bir durum da ileustur. Şok düzelse bile günlerce sürebilir [76].

Septik şokun erken döneminde hiperventilasyona bağlı olarak genellikle solunumsal alkaloz varken ilerleyen dönemde doku perfüzyonunun yetersiz olması, glikolizin artması, laktat ve pirüvatın karaciğer klirensinin bozulması sonucunda metabolik asidoz gelişir. Sepsisli hastalarda, şok olmasa bile laktat seviyesinde yükseklik sıkça gözlenir. Solunumsal alkaloz da laktatın hücrelere alımını azaltarak sepsisli vakalarda laktat artışını artırır [76].

2.9.Sepsiste Tanı:

Sepsis ve septik şok tanısı koymak için kullanılabilecek tek tanısal test bulunmamaktadır. Sepsis tanısı için standart bir tanı yöntemi mevcut değildir. Bulgu ve semptomlara göre bazı laboratuvar, mikrobiyoloji ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Sepsis ve septik şok; klinik, laboratuvar değerlerinde bozukluk ve sepsise özgü patofizyolojik değişikliklerin bir arada bulunduğu klinik sendromdur [90].

Hipovolemik, anafilaktik, kardiyojenik, nörojenik, obstrüktif şok gibi diğer şok tipleri ve tiroit fırtınası, miksödem koması, adrenal kriz gibi endokrin bozukluklar sepsis ve septik

şokun ayırıcı tanısında yer alır.Emin olunamayan durumlarda, sepsis mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır [6]. Sepsis tanısı konulunca odaklar araştırılırken resüsitatif ve antimikrobiyal tedavinin hemen başlanması gerekmektedir [94].

Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona ek olarak SOFA skorunda ≥ 2 puan artışı olması, sepsis tanımı ve organ fonksiyon bozukluğu için anlamlıdır [19].

2016'da yayınlanan Sepsis 3.0 kılavuzunda, sepsis taramasında qSOFA (quick SOFA) kullanımı tavsiye ediliyordu. 2021 yılında yapılan güncelleme ile NEWS (National Early Warning Score), SIRS ve MEWS (Modified Early Warning Score) ile qSOFA skorlama sistemleri karşılaştırılmış ve qSOFA skorunun tek başına tarama amaçlı kullanımı önerilmemiştir [11], [19].

2.9.1. Laboratuvar Testleri:

Sepsis değerlendirmesi için laboratuvar testlerinde hemogram, laktat, prokalsitonin, CRP (C-reaktif protein), karaciğer enzim ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon, kan gazı ve idrar tahliline bakılmalıdır. Arteriyel ve venöz kan gazı, sepsiste sıklıkla görülen ve doku perfüzyon düşüklüğüne bağlı oluşan laktik asidoz ile böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı meydana gelen asit-baz bozukluklarının derecesini göstermede faydalı olabilir.

Sepsis şüphesi olan hastalardan iki set periferik kan kültürü alınmalıdır. Kateter varsa santral venöz kateterlerden de kültür için örnek alınması gerekir. Ayrıca; idrar kültür , ishal veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı varsa gaita kültürü, solunum semptomları mevcutsa balgam kültürü ve abse, ülserasyon varsa deri -yumuşak doku kültürleri de alınmalıdır. Endikasyon gelişmesi halinde beyin omurilik sıvısı , eklem içi, plevral ve peritoneal sıvıdan da kültürler alınabilir [6].

2.9.1.1.C-Reaktif Protein (CRP):

Tillet ve Francis'in Streptococcus pneumoniae' nin etken olduğu lobar pnömonili hastalarda yaptıkları çalışmada, pnömokokun kapsüler C polisakkaritiyle olan reaksiyonu nedeni ile C-Reaktif protein olarak adlandırılmıştır [95].

Beş alt birimden oluşursa pentamerik CRP (pCRP) denilir. pCRP monomerik CRP olarak adlandırılan mCRP' ye geri dönüşümsüz olarak ayrışabilir [96].

İnflamatuvar bir durum olmasa da endoplazmik retikulumdan az miktarda gerçekleşen CRP salınımı, inflamasyonun artışı, doku hasarı ve enfeksiyon varlığında daha da artar. CRP artışına yol açan diğer nedenlere yaş, cinsiyet, sigara ,obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, oral hormon replasman tedavisi örnek verilebilir. Kanser hücreleri de inflamatuvar yanıt oluşturarak CRP ‘yi arttırabilir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında ise özellikle IL-6 etkisi ile karaciğer hepatositlerinden sentezlenir. CRP kalsiyum vasıtasıyla kompleman sistemini C1q üzerinden aktifleştirir. Ayrıca endotel hücrelerini, plateletleri ve lökositleri aktifleştirerek, doku hasarına karşı erken dönemde inflamatuvar cevabın regülasyonunda rol alır. İlk doku hasarını takip eden 6-72 saatte serum CRP düzeyi 10-100 kat yükselebilir. Yarılanma ömrü 19 saattir. Serum CRP düzeyinin 50-100 mg/L’ den fazla olması şiddetli doku hasarını gösterebilir ancak CRP ve enfeksiyon birlikteliği açısından belirli bir sınır değer tanımlanmamıştır [97], [98].

CRP pratikte sıklıkla kullanılsa da yapılan birçok çalışmada enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz klinik tabloları ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda duyarlılığı yüksek olsa da spesifitesi düşüktür. Bu sebeple daha çok klinik şüpheleri desteklemek veya tanısı konulmuş hastalıkların gidişatını takip etmede kullanılır. Ayrıca bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında, bakteriyel enfeksiyonların antibiyotige yanıtını değerlendirmede, komplikasyonları ve prognozu belirlemede kullanılmaktadır. Tek bir ölçümdense seri CRP ölçümleri hastalığın prognozu hakkında fikir vermektedir [99], [100], [101], [102] .

2.9.1.2.Prokalsitonin:

Prokalsitonin,tiroid bezinin c hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncüsü olan bir prohormondur. Bu ön prohormondan prokalsitonin oluşur. Üretilen prokalsitonin, Golgi cisimciğinde depolanır. Bu nedenle kan dolaşımında düşük seviyelerde bulunur (≤ 0.1 ng / mL) [103].

Bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu sepsis gibi ciddi enfeksiyon varlığında, endotoksinler ve IL-1, IL6 ve TNF- α ’ nın etkisiyle, tiroid parafoliküler C hücrelerinin yanı sıra karaciğer, akciğer, böbrekler ve barsak hücreleri gibi birçok hücrede de prokalsitonin sentezlenir ve bunun sonucunda prokalsitoninin düzeyi yükselir. Viral enfeksiyonlarda salınan IFN- γ gibi sitokinler TNF- α üretimini engellediği için çoğu viral enfeksiyonda prokalsitonin üretiminde artış olmadığından prokalsitonin bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında kullanılabilir. Bakteriyel enfeksiyonlardan altı-on iki saat sonra prokalsitoninin serum düzeyi

yükselir. Sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ise sepsis başlangıcından 2-4 saat sonra serum düzeyleri giderek artış gösterir. Prokalsitonin yarı ömrü 20-24 saat olduğu için hastaya uygun antibiyotik tedavisi başlandıktan 24 saat sonra prokalsitonin düzeyinde yaklaşık %50 oranında düşüş beklenir. Prokalsitonin düzeyleri bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra travma, yanık, kanser hastalarında, yenidoğanın ilk iki gününde, periton diyaliz hastalarında, immünmodülatör tedavi başlananlarda, kardiyojenik şokta ve sirotik hastalarda da yüksek bulunabilir. Hastalar değerlendirilirken bu durumlar da dikkate alınmalıdır. Prokalsitonin seviyelerinin 0.1 ile 0.5 ng/ mL arasında olması bakteriyel enfeksiyon açısından anlamlı kabul edilir. Prokalsitonin seviyesinin 0.1 ng/ mL'in altında olması bakteriyel enfeksiyonları dışlamak için yüksek negatif öngörücü değere sahiptir [104], [105].

PCT değerleri <0.1 µg/L olan vakalarda ön planda daha çok viral enfeksiyonlar düşünülürken PCT seviyeleri 0.25 ila 1 µg / L arasındaysa daha çok bakteriyel enfeksiyonlar ön planda düşünülmelidir. PCT seviyeleri 1 µg / L'nin üzerinde olduğu durumlarda, daha şiddetli, sistemik bir bakteriyel enfeksiyon düşünülmelidir [106].

Prokalsitonin düzeyi ayrıca antibiyotik tedavisinin süresini belirlemede de faydalı olabilir. Yapılan çalışmalarda prokalsitonin düzeyinin 0.5 ng/mL' nin altına düşerse ya da pik değerinden %80'lik bir düşüş olursa antibiyotik devam kararı gözden geçirilmesi önerilir. Prokalsitoninin 0.25 ng/mL' nin altındaysa ya da pik değerinden %90' dan fazla düşüş görülürse bu öneri daha güçlüdür. Prokalsitonin düzeyinin 0.5 ng/mL' den fazla olması durumunda ise antibiyotik tedavisinin devamı ya da tedavi değişikliği önerilir. Uygun antibiyotik tedavisi PCT değerlerinde hızlı düşüslere sebep olmaktadır [107].

Prokalsitonin sepsis hastalarının gidişatını belirlemede de rol oynamaktadır. Yüksek prokalsitonin seviyesi olan vakalarda yüksek seviyelerin sepsise bağlı yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok araştırmada sepsiste prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir [106].

CRP - Prokalsitonin İlişkisi:

CRP, prokalsitonin ile karşılaştırıldığında; CRP'nin salınımının immünsupresif tedavilerden (kortikosteroid, siklosporin vb) etkilenmesi, enfeksiyona yanıtının daha geç olması ve daha uzun yarı ömre sahip olması prokalsitonine göre dezavantaj olarak kabul edilmektedir [108].

Serum prokalsitonin seviyesi, CRP 'den daha erken ve hızlı yükselir, kısa sürede pik yapar. Prokalsitonin CRP'den daha hızlı normal aralığa döndüğü için uygun tedaviye yanıtı

CRP' den daha hızlı bir şekilde gösterir, antibiyotiğe olan yanıtın daha iyi takip edilmesini sağlar.Bu nedenlerden dolayı sepsis için CRP' den daha iyi bir biyobelirteçtir [7], [8].

Prokalsitonin enfeksiyon tanısında daha duyarlı, özgül ve sistemik inflamasyonun enfektif, non-enfektif nedenlerinin ayrılmasında, CRP' den daha üstün bulunmuştur [109], [110].

Sepsisin ilerleyen dönemlerinde prokalsitonin artmaya devam ederken CRP belli bir seviyede kalma eğiliminde olup daha fazla yükselmeyebilir.Prokalsitonin ise sepsisin şiddeti ile orantılı şekilde artmaya devam eder ve septik şokta en yüksek düzeye ulaşır. Bazı araştırmaların sonuçlarına göre de prokalsitonin sepsisin ciddiyeti ve prognozunu belirlemede CRP'ye göre üstün bulunmuştur [111].

2.9.1.3. D-dimer:

D-dimer esas olarak damar içi pıhtılaşmanın ve hemostatik anormalliklerin biyobelirtecidir. Fibrinoliz sırasında fibrin polimerlerinden üretilir. Koagülasyon kaskadında üretilen trombin, fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür.Fibrin polimeri, plazmin tarafından yıkılır. Bu yıkım sonrasında fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. D-dimer sadece çapraz bağlı fibrin yıkımının sonucunda oluştuğu için koagülasyon sisteminin, fibrinolitik sistemin ve trombotik aktivitenin genel bir belirteci olarak kullanılır [112].

Sepsiste ise enfeksiyona karşı konağın inflamatuvar cevabının bir parçası olarak koagülasyon bozuklukları sıklıkla izlenir. Sepsis durumunda ve özellikle de DIK varken D-dimer ve diğer koagülasyon ile ilgili belirteçler belirgin derecede yükselir. D-dimer konak yanıtının ciddiyetini, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile yansıtan,yaygın bulunan bir testtir. Bu yüzden sepsis tablosundaki hastalarda potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır [113].

Aşırı derecede yüksek bir d-dimer düzeyi venöz tromboemboli,sepsis ve kanser dahil birçok hastalıkla yüksek ilişki içindedir [114].

Koagülasyon sistemindeki bozulmayla beraber yaygın damar içi pıhtılaşma yüksek mortalite ile ilişkilidir. Septik şok ve sepsis vakalarında d-dimer düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu yüksek mortalitenin azalması için koagülopatiye yönelik yapılan tedavi yöntemleri de mortalitede önemli bir azalma sağlamıştır [115].

2.9.1.4. Albümin:

Serum albümini, dolaşımda en çok bulunan plazma proteindir. Karaciğer hepatositlerindeki endoplazmik retikulumda sentezlenir. Normal düzeyi 35-50 g/L' dir [116].

Günlük yaklaşık 13-14 gr albümin kan dolaşımına katılır. Albüminin yarı ömrü yaklaşık 19 gündür. Albümin çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin taşınmasında taşıyıcı olarak görev alır. Plazma onkotik basıncını korur. Aynı zamanda konjuge olmamış bilirubinin, çinko, bakır gibi metal iyonlarının ve warfarin, ibuprofen gibi ilaçların taşınmasını kolaylaştırır. Sepsis gibi kritik hastalık varlığında damar geçirgenliğinin artması nedeniyle transkapiller kaçış artar. Endojen toksinlerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynayan albüminin damar içi seviyesinin azalmasıyla, TNF- α , IL-1, IL6, prostosiklin ve NO gibi çok sayıda endotoksin birikir. Bu birikim de sepsis hastalarında nekroz, apoptoz ve endotel hasarına neden olur. Ayrıca üremik toksinler, safra asitleri ve konjuge olmamış bilirubinin de birikimine neden olarak kardiyak, renal ve nöronal bozukluklara sebep olur [117], [118].

2.9.1.5. Ferritin:

Ferritin, demirin hücre içinde depolanmasını sağlayan bir depo proteindir. Enfeksiyon veya inflamasyonun varlığında demir kan dolaşımından hücre içine alınarak hepatosit ve makrofajlara yönlendirilir. Bu sayede patojen mikroorganizmaların hayati öneme sahip faaliyetleri için demir kullanması engellenmiş olur [119].

Enfeksiyonu olan hastalardaki yüksek ferritin düzeyi inflamatuvar bir belirteç olmanın yanı sıra demirin bakteriler için aynı zamanda toksik olması sebebiyle ile bakteriyel çoğalmayı yavaşlatan önemli bir konak savunma mekanizması olarak da işlev görür. Ferröz demir (Fe⁺²), hidrojen peroksit ile tepkimeye girerek hidroksil radikalleri oluşturur. Bu olay Fenton reaksiyonu olarak adlandırılır. Oluşan radikaller nötrofil ve makrofaj fagositozuna yardım eder. Enfeksiyon durumunda çok miktarda oksijen radikalleri oluşur ve bu radikaller inflamasyon çevresindeki dokulara sızarak hücrel hasara neden olur. Ferritin düzeyindeki artışla dolaşımdaki demir seviyesi azaltılarak, serbest oksijen radikallerinin oluşturabileceği hasara karşı koruma sağlanır. Hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda ferritin seviyesi artar [120].

2.9.1.6. Laktat:

İnsan vücudunda enerji üretiminin temel yolu aerobik glikolizdir. Bu yol bozulduğunda aneorobik glikoz ile glukoz tüketimi meydana gelir. Oksijensiz ortamda aneorobik glikolizle pirüvat ve laktat oluşur. Laktat dehidrogenaz aneorobik ortamda pirüvatı laktata dönüştürür. Normal fizyolojik şartlarda laktat üretim ve tüketim dengede seyrederken oksijen sunumunda

bozulma meydana gelince hiperlaktatemi gelişir. Normalde kan laktat konsantrasyonu 1 mEq/l civarındadır. Küçük artışlar bile > 1.5 mEq / l'ye yüksek ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur. Sepsis – 3 konsensusunda yeterli sıvı replasmanına rağmen > 2 mmol/L üzerinde laktat seviyesi olan sepsis vakaları septik şok olarak tanımlanmıştır. Hiperlaktateminin tek nedeni doku hipoksisi değildir. Metabolik sebepler, artan katekolamin deşarjı da buna katkıda bulunabilir. Laktat klirensinin seri olarak ölçülmesi tedavi takibinde yararlıdır [121].

Araştırmalarda yüksek laktat düzeyi ile artan mortalitenin birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Laktat seviyesi ne kadar artarsa sonuç da o kadar kötü olur [122].

2.9.1.7. Hemogram:

Hemogram lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve eritrosit indekslerini içerir. Ayrıca lökositlerin farklı alt gruplarının yüzdeleri ve mutlak sayıları hakkında da bilgi verir. Alerji, immün yetmezlik, anemi, akut kanama, enfeksiyonlar ve hematolojik kanserler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar [123].

1991 sepsis kılavuzunda yer alan SIRS'in 4 kriterinden biri lökosit sayısıyken 2021 sepsis kılavuzunda yer alan SOFA skorunda ise 6 parametreden biri trombosit sayısıdır. Bakteriyel sepsiste sıklıkla trombositopeni görülür. İmmün sisteminin önemli bir parçası olan nötrofiller de sepsis patogeneğinde önemli bir yere sahiptir [123].

Nötrofil/lenfosit sayısı oranı (NLCR), ortalama platelet hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW), septik hastalarda değerlendirilen ve kullanımı kanıtlanmış hemogram göstergeleridir [124].

2.9.2. Görüntüleme:

Akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Ayrıca, gerekli durumlarda ekokardiyografi (endokardit şüphesi varsa), bilgisayarlı tomografi (BT) (ampiyem veya parapnömonik efüzyon vb. için toraks; karın veya böbrek için apse gibi durumlarda karın/pelvis tomografisi), manyetik rezonans görüntüleme (Spinal/epidural apse şüphesinde) gibi ek görüntülemeler de gerekebilir. Ultrason (USG) ile hepatobiliyer patolojiler görüntülenebilir. SSS enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon ve kranial görüntülemeler (BT, MRG) yapılabilir [6], [125].

2.9.3.Mikrobiyoloji:

Sepsis tanısı konulan ya da sepsis şüphesi olan hastalarda kültürde bir organizmanın üremiş olması sepsis tanısını oldukça destekleyen bir unsurdur.Sepsis ile başvuran hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde sıklıkla suçlu bir organizmanın üremediği ve ampirik antibiyotiklerle tedaviye yönelik karar vermede pozitif bir kültür gerekli olmadığı için sepsis tanı kriterlerine dahil edilmez [49], [126].

2.10.Sepsiste Tedavi

Sepsis koroner dışı yoğun bakımlarda en sık mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Bu nedenle sepsis tanısı konulan vakalarda, erken, hızlı ve etkili tedavi çok önemli bir role sahiptir. Tedavide amaç hemodinaminin stabilizasyonu, enfeksiyonun kontrol altına alınarak septik yanıtın düzenlenmesi ve solunumsal destek tedavisinin verilmesidir. Sepsis tedavisinin temelinde antibiyotik tedavisi ile erken ve uygun sıvı resüsitasyonu rol almaktadır [9],[10].

İlk bir saat içinde mutlaka kan gazı alınır ve laktat 2 mmol/L'den fazlaysa laktat takibi yapılır,geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmadan önce kan kültürü alınır,ardından antibiyoterapiye başlanır,sıvı tedavisine başlanır [11].

2.10.1. Hemodinaminin Kontrolü:

Hipotansiyon ve/veya laktat yüksekliği olması (≥ 4 mmol/l) durumunda, şoktan söz edilebilir.Bu durumda hastaya hızlıca 30 ml/kg'dan kristaloid infüzyonuna başlanmalıdır [11]. Sepsise bağlı hipoperfüzyon gelişen ya da septik şokta olan hastalara resüsitasyonun ilk 3 saatinde en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid sıvı verilmesi önerilmektedir [10].

Sıvı ve hacim resüsitasyonu için ilk tercih kristaloidlerdir. Kristaloid tercih edilirken yüksek dozlarda hiperkloremik metabolik asidoza ve renal disfonksiyona sebep olabileceği için normal salin yerine dengeli kristaloid kullanımı önerilmektedir.Nişasta ve jelatin kullanımı artık önerilmemektedir [11]. Albumin düşük seyretmesi durumunda albümin verilebilir [11].

Tek başına salin ile yüksek volüm infüzyonlarında hiperkloremik metabolik asidoza görülebilir. Geniş çaplı bir randomize çalışmada, saline karşı laktatlı ringer gibi dengeli sıvıların etkileri incelenmiş ve dengeli sıvıların kullanımının sepsiste daha az akut böbrek

hasarına neden olduğu ve mortalite üzerinde daha iyi bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Dengeli sıvılar, özellikle daha kritik hastalarda ya da çok miktarda sıvı ihtiyacı olan hastalarda tercih edilmektedir [127], [128], [129].

Sıvı resüsitasyonunun takibinde tek başına statik ölçümler ve fizik muayene yerine, ekokardiyografi ile pasif bacak kaldırma, atım hacmi, atım hacmi değişimi, nabız basıncı değişimi gibi dinamik parametrelerin kullanılması önerilir. Ayrıca kapiller dolum süresi de septik şoktaki hastalarda dolaşımın değerlendirilmesinde kullanılabilir [10].

Uygun sıvı replasmanına rağmen OAB 65 mmHg 'nin altındaysa vazopressör ve/veya inotrop tedaviye başlama endikasyonu oluşur [11].

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hipertansiyon öyküsü olanlarda OAB'yi yüksek hedeflemeyi önermektedir (2. seviye öneri, orta seviye kanıt düzeyi)[130].Fakat 2017 yılında yapılan 2 adet randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde; daha yüksek OAB hedeflerinin daha düşük mortalite ile ilişkili olmadığı, bununla birlikte daha yüksek OAB hedefinin yeni başlangıçlı supraventriküler kardiyak aritmi riski ile ilişkili olduğu tezahür edilmiştir [131].

Septik şokta diğer vazopressörlere ile karşılaştırıldığında, norepinefrin ilk tercih edilen ilaç olmalıdır.Norepinefrin 0.05 mcg/kg/dk dozunda başlanır.Santral kateter mevcut değilse takılana kadar geçici olarak periferik damar yolundan verilebilir. İlk resüsitasyondan sonra hala perfüzyon düşüklüğü ve hipovolemi bulguları olan sepsis ve septik şoklu hastalarda resüsitasyonun ilk 24 saatinde kısıtlayıcı ve/veya liberal sıvı stratejilerinin kullanılmasına ilişkin öneride bulunmaya yeterli kanıt yoktur.Sıvı resüsitasyonu yalnızca hipoperfüzyon bulguları devam eden hastalarda yapılmalıdır. [11].

Norepinefrinin dozu 0.25-0.5 mcg/kg/dk dozunda seyrediyorsa ve doz azaltılamıyorsa tedaviye vasopressin eklenmesi önerilir. Vazopressin tek başına kullanılmaz.Noradrenalin ile birlikte 0.03-0.04 U/dk dozunda kullanılır.Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda OAB 65 mm/Hg olmasına rağmen hipoperfüzyonun devam ediyorsa norepinefrin tedavisine dobutamin eklenebilir ya da epinefrin tek başına kullanılabilir.Dobutamin Beta-1 ve Beta-2 reseptörleri üzerinden taşikardi ve hipotansiyona neden olabilir.Dobutamin 2.5 mcg/kg/dk dozundan başlanır.Bunlara da yanıt yoksa son tercih olarak dopamin kullanılabilir.Dopamin 5 mcg/kg/dk dozundan başlanır.Dopamin septik şokta splanik perfüzyonu olumsuz etkilediği için artık ilk tercih değildir.Doza bağımlı olarak taşikardi ve taşiaritmi görülebilir [10], [11], [132].

Norepinefrin dopaminden daha güçlüdür ve septik şoklu hastalarda hipotansiyonu tersine çevirmede daha etkili olabilir [133].

2.10.2.Antimikrobiyal Tedavi:

Sepsis tanısı doğrulanmış ya da sepsis olasılığı yüksek hastalar ile septik şokta olduğu düşünülen hastalarda antibiyotik tedavisi geciktirilmeden ilk bir saatte başlanmalıdır. Bu hastalarda enfeksiyon gösterilemiyorsa alternatif tanılar sürekli olarak gözden geçirilmeli ve araştırılmalıdır. Hastanın kliniğini açıklayacak non-enfeksiyöz alternatif bir hastalık bulunur veya kuvvetli olarak düşünülürse ampirik antibiyotik tedavisi kesilebilir. Septik şokta olmayan fakat sepsis olma ihtimali olan hastalarda, enfeksiyonun varlığı ve sepsisi taklit edebilecek diğer durumların hızlıca gözden geçirilmesi, alternatif tanı bulunamıyorsa ilk üç saat içinde antibiyotik tedavisine başlanması önerilir. Şok tablosu bulunmayan ve enfeksiyon ihtimali düşük olan hastalarda antibiyotik tedavisi başlanmadan hastanın yakın izlemi önerilir. Sepsis veya septik şokta olduğu düşünülen hastalarda mikrobiyolojik kültürler antibiyotik tedavisine başlamadan önce alınmalıdır. Ancak kültür için örnek alımının tedaviye başlama zamanını geciktirmemesine dikkat edilmelidir [10]. Antibiyoterapinin başlanma kararı, prokalsitonin seviyesine göre verilmez, klinik durum önceliklidir [11].

Tedaviye başlarken uygun antibiyotik yeterli dozda verilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotik seçimi enfeksiyon bölgesi, hastanın önceki antibiyotik kullanım öyküsü, dirençli patojenler ile kolonizasyon, hastanın klinik durumu, immünsüpresyon gibi eşlik eden durumlar ve lokal mikrobiyolojik veriler göz önüne alınarak yapılmalıdır [90].

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile enfekte olma ihtimali yüksek olan hastalarda (örneğin son 12 ay içinde MRSA ile enfekte olma ,hemodiyaliz veya periton diyalizi öyküsü, santral venöz kateterlerin ya da intravasküler cihazların varlığı, immünsüpresif tedavi, MRSA ile kolonize olmuş hastalarla yakın temas gibi) seçilecek tedavinin vankomisin, teikoplanin gibi MRSA etkili olmasına özen gösterilmelidir. MRSA riskinin düşük olduğu düşünülüyorsa MRSA' ya etkili ampirik antibiyotik başlanması önerilmez [10].

Çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfekte olma riski yüksek olan hastalar için gram negatif bakterilere karşı etkili iki antimikrobiyal ilacın birlikte kullanılması önerilir. Bu riskin belirlenmesinde bir yıl içinde dirençli gram negatif bakterilerle enfeksiyon veya kolonizasyon, antibiyotik direncinin lokal sıklığı, hastane kaynaklı enfeksiyon olması, 90 gün

için geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü ve dirençli Gram negatif bakterilerin endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü dikkate alınır. Eğer çok ilaca dirençli mikroorganizma riski düşükse ya da enfeksiyon etkeni ve antibiyogramı biliniyorsa gram negatif bakterilere karşı etkili iki ilacın birlikte kullanımı önerilmez. Hastalara beta laktam antibiyotik verilecekse, bolus dozlar yerine uzamış infüzyonla verilmesi önerilir [10].

Fungal etkenlerle enfekte olma ihtimali yüksek olan sepsis ya da septik şokta olan hastalarda ise ampirik tedaviye antifungal ilaç eklenmelidir [10].

Tablo 9 :Kandida Sepsisi için Risk Faktörleri [134]

Nötropeni	Ciddi hastalık varlığı (Yüksek APACHE skoru)
İmmüsupresyon	Birden fazla alanda kandida kolonizasyonu
Uzamış yoğun bakım yatışı	Santral venöz kateter ya da damar içi materyal varlığı
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Ciddi termal yanıklar
Total parenteral beslenme	Enjeksiyon yolu ile ilaç uygulayan kişiler
Gastrointestinal sistem perforasyonları ya da anastomoz kaçakları	Akut böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz
Acil gastrointestinal ya da hepatobilier cerrahi	Geçirilmiş cerrahi

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda kaynak kontrolü mutlaka yapılmalıdır bununla birlikte, intravasküler cihazlar enfeksiyon kaynağı olarak kabul ediliyorsa hemen çıkarılmalıdır. Kaynak kontrolünün sağlanması tedavi süresini kısaltır. Hastaların tedavileri günlük olarak değerlendirilmelidir. Başlangıçta geniş spektrumlu ve kombine başlanan antibiyotiklerin, etken tespiti ve antibiyogram sonuçlarından sonra daha dar spektrumlu, etkene duyarlı bir antibiyotik ile değiştirilmesi ve kullanılmasına gerek olmayan antibiyotiklerin kesilmesi yani deeskalasyon önerilir.Kaynak kontrolü sağlanan ve yeterli tedavi süresinin belirsiz olduğu hastalarda, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması için klinik değerlendirilmeye ek olarak prokalsitonin seviyesi kullanılabilir. Prokalsitoninin antibiyotik başlama kararında dikkate alınması önerilmez [10].

2.10.3.Ek Tedaviler:

Septik şoktaki hastalarda arter kan basıncı takibi için non-invaziv monitörizasyon yerine, invaziv monitörizasyon kullanılmalıdır. Metabolik asidozu ($\text{pH} \leq 7.2$) ve akut böbrek hasarı olan hastalarda sodyum bikarbonat kullanımı önerilir [10].

Kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetersizliği düşünülüyorsa ilk düşünülecek steroid ajan 200 mg/gün intravenöz infüzyon ya da 4x50 mg/gün intravenöz hidrokortizondur [11].

Hidrokortizon, septik şokta ve mekanik ventilasyon uygulananlarda şokun geri dönüş süresini kısaltır, ancak mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir [127].

Erken sepsiste (<6 saat, doku hipoksisi bulguları var) eritrosit transfüzyonu için hedef Hb değeri >9-10 gr/dl iken geç sepsiste (>6 saat) bu değer >7 gr/dl'dir. Sepsis varlığında platelet <20 bin olması durumunda trombosit replasmanı yapılmalıdır [135].

Sepsis nedeniyle Tip-1 solunum yetmezliği gelişen vakalarda yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi, non invaziv mekanik ventilasyona tercih edilmelidir. Gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastalara stres ülser profilaksisi verilmelidir. Ayrıca engel yaratan bir durum yoksa, venöz tromboemboli profilaksisi yapılmalı, bu amaçla düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır. Hastalarda kan şekeri hedefi aralığı 144-180 mg/dL olmalı, kan şekerinin ≥ 180 mg/dL olması durumunda tedaviye insülin eklenmelidir. Kontrendike bir durum yoksa 72 saat içerisinde enteral beslenmeye geçilmelidir [10].

İntravenöz immünglobulinlerin ve askorbik asitin kullanımı önerilmemektedir [11]. ARDS gelişmiş mekanik ventilasyon ayarları ona göre yapılmalıdır. Düşük tidal volüm ve yüksek PEEP ARDS'de mortaliteyi azaltan uygulamalardır. Ağır hipoksemik ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığı için pron pozisyonunun da uygulanması önerilir [136].

2.11.Sepsiste İnflamatuvar Belirteçler (Sİİ ve Mİİ) VE CAO :

Sepsis patofizyolojisinde inflamatuvar yanıt önemli role sahiptir. Yüksek derecedeki inflamasyon eşlik eden kronik hastalıkları kötüleştirir. Bu durum sepsiste uzun vadeli sonuçların ana belirleyicisidir. Son yıllarda sepsis hastalarında prognozu tahmin etmek için bazı inflamatuvar belirteçlerin kullanılabileceği gösterilmiş ve bunlara yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır [12] .

Sepsiste prognostik belirteçlerden bazıları da CRP ve serum albümin düzeyleridir. Enfeksiyona yanıt olarak CRP seviyeleri belirgin şekilde yükselirken, akut faz enfeksiyonuna

yanıt olarak albümin düzeyleri azalır [13]. Hindistan’da 2020’de yapılan bir çalışmada 150 hastada CRP/albümin oranına bakılmıştır.Bu çalışmanın sonucuna göre hastanede yatan sepsisli hastalarda başvuru anındaki CRP/albümin oranı ağır sepsis ve septik şokta prognoz ile pozitif korelasyon göstermiştir.Ayrıca ventilatör desteği ve inotropik destek ihtiyacını öngörme açısından 28 günlük mortaliteyle güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu anlaşılmıştır [14].

2017’de Ji-Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özofagus kanseri tanısı alan hastalarda prognozu tahmin etmek amacıyla Sistemik İmmün-inflamasyon İndeks (Sİİ) kullanılmıştır.Bu çalışmada Sİİ; Nötrofil X (Platelet/Lenfosit) olarak tanımlanmıştır.Çalışmaya göre Sİİ ≤ 410 (109 /L) olan hastalarda Sİİ > 410 (109 /L) olan hastalara göre 5 yıllık sağ kalım anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. 410'un (109 /L) Sİİ için optimal cut-off olabileceği sonucuna varılmıştır [15].

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ortalama trombosit hacim/trombosit oranı (MPR), ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranı (MLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) yeni sistemik inflamatuvar belirteçlerdir. Bu hemogram bazlı inflamatuvar parametreler, kritik hastalarda mortalitenin güçlü öngörücüleridir [16] [17].

Ülkemizde yapılan ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran COVID-19 hastalarında Mİİ (çoklu inflamatuvar indeks) ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır .Çoklu inflamatuvar indeks (Mİİ), sistemik inflamasyonla ilgili yeni bir indekstir. Mİİ; Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve C-reaktif proteinin (CRP) yeni bir kombinasyonundan oluşur. CRP/albümin oranı,NLR (nötrofil/lenfosit oranı) ölen grupta sağ kalan gruptaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.Bu çalışmada Mİİ’nin ,COVID-19’da kötü prognozu erken belirlemede yardımcı olabilecek basit ve pratik bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [18] .

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tek merkezli çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 08.08.2013-08.08.2023 tarihleri arasında yatan ve sepsis nedeniyle takip edilen 120 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışmanın Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan 22.11.23 tarihli etik kurul onayı mevcuttur.

3.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

-18 yaş ve üstü, kadın - erkek, sepsis tanılı hastalar

3.2 Hariç Tutma Kriterleri:

- Diyabetik ketoasidoz olan hastalar
- Nonketotik hiperosmolar hiperglisemik durum olan hastalar
- Onkolojik aciller,
- Konjestif kalp yetmezliği tanısı olan hastalar
- Akut pulmoner ödem mevcut olan hastalar
- Gebe hastalar
- İntrakranial hemorajisi olan hastalar
- Üremik komada olan hastalar
- Siroz tanılı hastalar
- Nefrotik sendromu olan hastalar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- Terminal dönem malignite ve laboratuvar sonuçları olan hastalar

3.3.Parametreler:

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 120 hastanın yaş,cinsiyet, SOFA skoru,eşlik eden kronik hastalıkları,yoğun bakıma kabul esnasındaki nötrofil-platelet-lenfosit sayıları,crp ve albümin değerleri,ilk kültürde üreyen mikroorganizma,olası enfeksiyon odağı,ilk başlanan antibiyotik tedavisi,yoğun bakımda kalış süresi ve hastaların sağ kalım bilgileri taranarak

kaydedildi.SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunda 2 veya daha fazla bir artış olanlar sepsis olarak kabul edildi.

Bu sepsis tanılı hastalarda inflamatuvar indexlerin mortaliteyi öngördürebilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla bazı formüller kullanıldı.Bilgilerin taranması sonucunda elde edilen verilerden sistemik immün-inflamatuvar index ,multi-inflamatuvar index ve crp/albumin oranı hesaplanmıştır.Sİİ için Nötrofil x (Trombosit/Lenfosit) formülü ve Mİİ için (Nötrofil/Lenfosit) xCRP formülü kullanılmıştır.Hastanedeki laboratuvar aralığı platelet için 155.000-366.000 / uL,nötrofil için 1630-6960 / uL,lenfosit için 1090-6960 / uL,crp için 0-0.5 mg/dl ve albumin için 3.5-5.0 g/dL olarak kabul edildi.

Nefrotik sendrom,karaciğer sirozu,malignite vs. gibi durumlarda albumin değeri sepsisten bağımsız olarak da etkilendiğinden sonuçların etkilenmemesi için bu hasta grupları çalışmaya dahil edilmedi.

3.4.İstatistiksel Analiz:

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 27.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum, frekans, yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi.

İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasında yapılan Ki – Kare Testleri (Pearson Ki Kare, Fisher Kesin Testi ve Fisher Freeman Halton Kesin Testi) kullanılmıştır.

Çalışmada bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerine etkisi Lojistik Regresyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan hastaların sağ kalım durumları Sağ Kalım Analizi ile değerlendirilmiştir. Verilerin analizi %95 güven aralığında (p=0,05) incelemeye alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirildi. (Tablo 10). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların yaşlarının ortalaması erkeklerde $64,60 \pm 17,26$ (17 – 89), kadınlarda $63,59 \pm 22,19$ (19 – 96) olmak üzere tüm hastaların yaşlarının ortalaması $63,98 \pm 20,33$ (17 – 96) olarak belirlendi. Hastaların %39,2’sinin erkek, %60,8’inin kadın olduğu saptandı.

Tablo 10:Hastaların Demografik Özellikleri

		X $\pm$ SD	Median (Min - Max)
YAŞ (YIL)		63,98 $\pm$ 20,33	68,0 (17 - 96)
		N	%
CİNSİYET	Erkek	47	39,2
	Kadın	73	60,8
TOPLAM		120	100

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve prognozları değerlendirilmiştir (Tablo 11). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların yoğunbakım yatış sürelerinin ortalaması $35,03 \pm 70,11$ gün olarak saptanmıştır. Hastaların %15,8’inin sağ, %84,2’sinin exitus olduğu tespit edilmiştir

Tablo 11:Hastaların Yoğunbakım Yatış Süresi ve Prognozları

	N	%
	X $\pm$ SD	Median (Min - Max)
YOĞUNBAKIM YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	35,03 $\pm$ 70,11	8,0 (1 - 342)
	N	%
PROGNOZ		
SAĞ	19	15,8
EXITUS	101	84,2
TOPLAM	120	100

Hastaların klinik özellikleri değerlendirildi. (Tablo 3). Hastaların %85,8’inde komorbidite olduğu saptandı. Hastalarda bulunan komorbiditeler arasında birinci sırada %31,7’şer oranla hipertansiyon ve diyabetes mellitus, ikinci sırada %16,7 oranla kronik böbrek hastalığı ve üçüncü sırada %14,2 oranla SVO yer aldığı tespit edildi. Bu komorbiditeleri sırasıyla %10,8 oranla koroner arter hastalığı, %9,2 oranla KOAH, %4,2 oranla alzheimer ve rutin HD, %3,3 oranla kalp yetmezliği, %2,5 oranla renal tx, atriyal fibrilasyon ve bipolar, %1,7 oranla epilepsi ve osteoporoz, %0,8 oranla akut böbrek hastalığının takip ettiği görüldü (tablo 12).

Tablo 12: Hastaların Komorbidite Bulunmasına Yönelik Bilgiler

	N	%
KOMORBİDİTE		
Var	103	85,8
Yok	17	14,2
KOMORBİDİTELER		
Hipertansiyon	38	31,7
Diyabetes Mellitus	38	31,7
Kronik Böbrek Hastalığı	20	16,7
SVO	17	14,2
Koroner Arter Hastalığı	13	10,8
KOAH	11	9,2
Alzheimer	5	4,2
Rutin HD	5	4,2
Kalp Yetmezliği	4	3,3
Renal Tx	3	2,5
Atriyal Fibrilasyon	3	2,5
Bipolar	3	2,5
Epilepsi	2	1,7
Osteoporoz	2	1,7
Akut Böbrek Hastalığı	1	0,8
Diğer	21	17,5

Hastaların kültür değerlendirilmesinde hastaların %46.2 'sinde ilk kültürde herhangi bir üreme olmadığı görüldü. İlk kültüründe üreme olan hastaların kültürlerinde sırasıyla %13,3'ünde Gram + kok, %9,2'sinde E.faecalis, %5'inde Acinetobacter, %4,2'sinde P.aeruginosa, %3,3'ünde E.coli, %2,5'inde Candida, %1,7'sinde S.haemolyticus, %1,7'sinde Klebsiella Pnömonia, %1,7'sinde Esbl, %0,8'inde S. aureus, %0,8'inde KRE, %0,8'inde Gram + basil, %0,8'inde S. mitis, %0,8'inde P.mirabilis, %0,8'inde MSSA, %0,8'inde S.maltaphilia, %0,8'inde S.hominis, %0,8'inde S.simulans, %0,8'inde E.species, %0,8'inde Klebsiella oxytoca, %0,8'inde M. tuberculosis ve %0,8'inde Corynebacterium tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların İlk Kültür Sonuçları

İLK KÜLTÜR	N	%
Gram +Kok	16	13,3
E. faecalis	11	9,2
Acinetobacter	6	5,0
P.aeruginosa	5	4,2
E.coli	4	3,3
Candida	3	2,5
S. haemolyticus	2	1,7
Klebsiella pnömoni	2	1,7
Esbl	2	1,7
Psödomonos	1	0,8
S. aureus	1	0,8
CRE	1	0,8
Gram + Basil	1	0,8
S. mitis	1	0,8
P mirabilis	1	0,8
Mssa	1	0,8
S. Maltaphilia	1	0,8
S. hominis	1	0,8
S. simulans	1	0,8
E. species	1	0,8
Klebsiella oxytoca	1	0,8
M. tuberculosis	1	0,8
Corynebacterium	1	0,8

Çalışmamızdaki hastalarda en sık enfeksiyon odağı %40 oranla akciğer olarak saptandı.Bunu %15 oranla üriner sistem, %5'le safra kesesi, %4,2'le cilt, %4,2'le koledok, %3,3'le gastrointestinal sistem, %3,3'le meninks, %2,5 ile katater, %2,5 ile pankreas, %1,7 ile dekübit, %1,7 ile leptospiroz ve %1,7 ile periton kaynaklı enfeksiyon odaklarının takip ettiği belirlendi. Hastaların %10'unda ise herhangi bir enfeksiyon odağı belirlenemedi.(Tablo 14)

Tablo 14: Hastaların Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlar

ENFEKSİYON ODAĞI	N	%
AKCİĞER	48	40,0
ÜRİNER	18	15,0
SAFRA KESESİ	6	5,0
Cilt	5	4,2
Koledok	5	4,2
Gastrointestinal	4	3,3
Meninks	4	3,3
Katater	3	2,5
Pankreas	3	2,5
Dekübit	2	1,7
Leptospiroz	2	1,7
Periton	2	1,7
Bilinmiyor	12	10,0
Diğer	6	5,0

Çalışmamızda yoğun bakımda sepsis nedeniyle takip edilen hastalara enfeksiyon hastalıkları tarafından başlanan ilk antibiyoterapi değerlendirildi (Tablo 15). Hastalara en çok başlanan antibiyoterapinin %53,3 ile meropenem olduğu izlendi. Hastaların %29,2'sine vankomisin, %27,5'ine piperasilin-tazobaktam, %6,7'sine seftriakson, %4,2'sine tienem, %1,7'sine levofloksasin, %1,7' sine ampisilin- sulbactam, %0,8' sine sefepim, %0,8' sine sefotaksim, %0,8'sine seftazidim, %0,8'ine cilapem, %0,8'ine teikoplanin, %0,8'ine metronidazol, %0,8'ine ornidazol, %0,8'ine linezoid, %0,8'ine klaritromisin, %0,8'ine moksifloksasin, %0,8'ine biteral, %0,8'ine sulfoperazon ve %0,8'ine tigesiklin başlandığı saptandı.

Tablo 15: Hastaların Tedavilerine İlişkin Dağılım

ANTİBİYOTİK	N	%
MEROPENEM	64	53,3
VANKOMİSİN	35	29,2
PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM	33	27,5
SEFTRİAKSON	8	6,7
TİENEM	5	4,2
LEVOFLOKSASİN	2	1,7
AMPİSİLİN-SULBACTAM	2	1,7
SEFEPİM	1	0,8
SEFOTAKSİM	1	0,8
SEFTAZİDİM	1	0,8
CİLAPEM	1	0,8
TEİKOPLANİN	1	0,8
METRONİDAZOL	1	0,8
ORNİDAZOL	1	0,8
LİNEZOLİD	1	0,8
KLARİTROMİSİN	1	0,8
MOKSİFLOKSASİN	1	0,8
BİTERAL	1	0,8
SULFOPERAZON	1	0,8
TİGESİKLİN	1	0,8
TOPLAM	120	100

Çalışmamıza dahil edilen hastaların SOFA skorlarının ortalaması $9,46 \pm 3,58$ olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların SOFA Değerleri

	X ± SD	Median (Min - Max)
SOFA	9,46 ± 3,58	9,0 (2,0 - 19,0)

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildi (Tablo 17). Elde edilen sonuçlara göre hastaların nötrofil değerlerinin ortalaması $11,79 \pm 8,44 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, trombosit değerlerinin ortalaması $178,74 \pm 110,98 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, lenfosit değerlerinin ortalaması $1,03 \pm 0,77 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, CRP değerlerinin ortalaması $7,00 \pm 6,01 \text{ mg/dl}$ ve albümin değerlerinin ortalaması $3,55 \pm 5,42 \text{ gr/dl}$ olarak belirlendi. Hastaların Sİİ değerlerinin ortalaması $2993,19 \pm 4201,17$, Mİİ değerlerinin ortalaması $317,67 \pm 430,61$ ve CAO değerlerinin ortalaması $3,37 \pm 3,77$ olarak belirlenmiştir .

Tablo 17: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

	X ± SD	Median (Min - Max)
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	11,79 ± 8,44	9,0 (0,4 - 47,0)
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	178,74 ± 110,98	152,5 (12,0 - 640,0)
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	1,03 ± 0,77	,0,8 (0,1 - 3,9)
CRP (mg/dl)	7,00 ± 6,01	5,4 (0 - 26,7)
Albümin (gr/dl)	3,55 ± 5,42	2,5 (0,8 - 33,0)
Sii	2993,19 ± 4201,17	1900,6 (63,8 - 30678,9)
Mii	317,67 ± 430,61	184,0 (0,3 - 2880,0)
CAO	3,37 ± 3,77	2,04 (0 - 20,4)
<i>CRP: C-Reaktif Protein, CAO: CRP/Albümin Oranı</i>		
<i>Sii: Sistemik İmmün – İnflamatuvar İndeksi, Mii: Multi- İnflamatuvar İndeksi</i>		

Hastaların mortalite durumlarına göre demografik özellikleri değerlendirilmiştir (Tablo 18). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların mortalite durumlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Demografik Özellikleri

		SAĞ		EXİTUS		Z	p
		X ± SD	Median (Min - Max)	X ± SD	Median (Min - Max)		
YAŞ (YIL)		56,74 ± 27,23	67,0 (19 - 88)	65,35 ± 18,61	68,0 (17 - 96)	Z=-0,809	0,418
		N	%	N	%	X²	
CİNSİYET	ERKEK	5	26,3	42	41,6	X ² =1,565	0,212
	KADIN	14	73,7	59	58,4		

Z: Mann Whitney U Testi, **X²:** Pearson Ki Kare Testi

Hastaların mortalite durumlarına göre yoğun bakım yatış süresi değerlendirildi (Tablo 19). Elde edilen sonuçlarına göre; hastaların mortalite durumlarına göre yoğunbakım yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Yoğunbakım Yatış Süresi

	SAĞ		EXITUS		Z	p
	X ± SD	Median (Min - Max)	X ± SD	Median (Min - Max)		
YOĞUNBAKIM YATIŞ SÜRESİ (GÜN)	20,95 ± 23,32	11,0 (3 - 80)	37,67 ± 75,54	8,0 (1 - 342)	-1,235	0,217

Z: Mann Whitney U Testi

Hastaların mortalite durumlarına göre klinik özellikleri de değerlendirildi (Tablo 20). Hastaların mortalite durumlarına göre komorbidite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 20: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Komorbiditeleriyle İlgili Bilgiler

	SAĞ		EXITUS		X ²	p
	N	%	N	%		
KOMORBİDİTE					^a 1,682	0,103
Var	5	26,3	12	11,9		
Yok	14	73,7	89	88,1		
KOMORBİDİTELER						
Hipertansiyon	4	21,1	34	33,7	^a 1,175	0,278
Diabetes Mellitus	3	15,8	35	34,7	^a 2,630	0,105
Kronik Böbrek Hastalığı	1	5,3	19	18,8	^b 1,251	0,128
SVO	4	21,1	13	12,9	^b 0,336	0,268
Koroner Arter Hastalığı	1	5,3	12	11,9	^b 0,202	0,352
KOAH	1	5,3	10	9,9	^b 0,044	0,451
Alzheimer	0	0	5	5,0	^b 0,133	0,416
Rutin HD	0	0	5	5,0	^b 0,133	0,416
Kalp Yetmezliği	0	0	4	4,0	^b 0,035	0,497
Renal Tx	2	10,5	1	1,0	^b 2,695	0,065
Atrial Fibrilasyon	0	0	3	3,0	^b 1,049	0,593
Bipolar	0	0	3	3,0	^b 1,049	0,593
Epilepsi	0	0	2	2,0	^b 0,696	0,707
Osteoporoz	1	5,3	1	1,0	^b 0,128	0,293
Diğer	5	26,3	16	15,8	^b 1,113	0,214

a: Pearson Ki Kare Testi, b: Fisher Kesin Testi

Hastaların mortalite durumlarına göre ilk kültür sonuçları değerlendirildi (Tablo 21). Elde edilen sonuçlarına göre; hastaların mortalite durumlarına göre ilk kültür sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 21: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre İlk Kültür Sonuçları

	SAĞ		EXİTUS		X ²	p
	N	%	N	%		
İLK KÜLTÜR					17,175	0,894
Gram +Kok	3	27,3	13	24,1		
E. faecalis	4	36,4	7	13,0		
Acinetobacter	0	0	6	11,1		
P.aeruginosa	1	9,1	4	7,4		
E.coli	1	9,1	3	5,6		
Candida	0	0	3	5,6		
S. haemolyticus	1	9,1	1	1,9		
Klebsiella pnömoni	0	0	2	3,7		
Esbl	0	0	2	3,7		
Psödomonos	0	0	1	1,9		
S. aureus	1	9,1	0	0		
CRE	0	0	1	1,9		
Gram + Basil	0	0	1	1,9		
S. mitis	0	0	1	1,9		
P mirabilis	0	0	1	1,9		
Mssa	0	0	1	1,9		
S. Maltaphilia	0	0	1	1,9		
S. hominis	0	0	1	1,9		
S. simulans	0	0	1	1,9		
E. species	0	0	1	1,9		
Klebsiella oxytoca	0	0	1	1,9		
M. tuberculosis	0	0	1	1,9		
Corynebacterium	0	0	1	1,9		

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi

Hastaların mortalite durumlarına göre enfeksiyon odaklarına ilişkin sonuçlar değerlendirilmiştir.Elde edilen sonuçlarına göre; hastaların mortalite durumlarına göre enfeksiyon odaklarına ilişkin sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlar

	SAĞ		EXİTUS		X ²	p
	N	%	N	%		
ENFEKSİYON ODAĞI					9,481	0,645
Akciğer	8	42,1	40	39,6		
Üriner	5	26,3	13	12,9		
Safra Kesesi	0	0	6	5,9		
Cilt	1	5,3	4	4,0		
Koledok	0	0	5	5,0		
Gastrointestinal	1	5,3	3	3,0		
Meninks	0	0	4	4,0		
Katater	0	0	3	3,0		
Pankreas	0	0	3	3,0		
Dekübit	1	5,3	1	1,0		
Leptospiroz	0	0	2	2,0		
Periton	1	5,3	1	1,0		
Bilinmiyor	2	10,5	10	9,9		
Diğer	0	0	6	5,9		

Hastalara başlanan antibiyotik tedavisi ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 23). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların mortalite durumlarına göre kullanılan ilaçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 23: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Tedavilerine İlişkin Dağılım

	SAĞ		EXITUS		χ^2	p
	N	%	N	%		
ANTİBİYOTİK						
Meropenem	11	57,9	53	52,5	^a 0,189	0,664
Vankomisin	3	15,8	32	31,7	^a 1,955	0,162
Piperasilin-Tazobaktam	3	15,8	30	29,7	^a 1,553	0,213
Seftriakson	2	10,5	6	5,9	^b 0,480	0,371
Tienem	0	0	5	5,0	^b 0,133	0,416

a: Pearson Ki Kare Testi, b: Fisher Kesin Testi

Hastaların mortalite durumlarına göre SOFA değerleri değerlendirildi (Tablo 24). Hastaların mortalite durumlarına göre SOFA değerleri değerlendirilmiştir (Tablo 11). Elde edilen sonuçlara göre; sağ olan hastaların SOFA değerlerinin ortancası 6,0 iken exitus olan hastaların SOFA skorlarının ortancası 10,0 olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında SOFA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-4,172$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların SOFA değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı.

Tablo 24: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre SOFA Değerleri

	SAĞ		EXITUS		Z	p
	X ± SS	M (Min - Max)	X ± SS	M (Min - Max)		
SOFA	6,26 ± 2,49	6,0 (2,0 - 10,0)	10,06 ± 3,43	10,0 (2,0 - 19,0)	-4,172	0,000*

Z: Mann Whitney U Testi, * $p<0,05$

Hastaların mortalite durumlarına göre laboratuvar sonuçları değerlendirildi (Tablo 25). Elde edilen sonuçlara göre; sağ olan hastaların trombosit değerlerinin ortancası $260,0 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, exitus olan hastaların trombosit değerlerinin ortancası $130,0 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında trombosit değerleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,167$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların trombosit değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sağ olan hastaların lenfosit değerlerinin ortancası $1,3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, exitus olan hastaların lenfosit değerlerinin ortancası $0,8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,560$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların lenfosit değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi.(Tablo 25)

Sağ olan hastaların CRP değerlerinin ortancası 2,4 mg/dl, exitus olan hastaların CRP değerlerinin ortancası 6,2 mg/dl olarak belirlendi.Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,074$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların CRP değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı.(Tablo 25)

Sağ olan hastaların albümin değerlerinin ortancası 2,7 gr/dl, exitus olan hastaların albümin değerlerinin ortancası 2,5 gr/dl olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,186$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların albümin değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. (Tablo 25)

Sağ olan hastaların Mİİ değerlerinin ortancası 59,1, exitus olan hastaların Mİİ değerlerinin ortancası 212,8 olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında Mİİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,401$; $p<0,05$). Ex olan hastaların Mİİ değerlerinin sağ olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 25).

Sağ olan hastaların CAO değerlerinin ortancası 0,8, exitus olan hastaların CAO değerlerinin ortancası 2,8 olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında CAO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,408$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların CAO değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı (Tablo 25).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların mortalite durumlarına göre nötrofil ve Sİİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Hastaların Mortalite Durumlarına Göre Laboratuvar Sonuçları

	SAĞ		EXITUS		Z	p
	X ± SD	Median (Min - Max)	X ± SD	Median (Min - Max)		
Nötrofil (10³/mm³)	11,07 ± 7,08	8,6 (2,4 - 27,0)	11,93 ± 8,70	9,0 (0,4 - 47,0)	-0,392	0,695
Trombosit (10³/mm³)	245,84 ± 87,73	260,0 (76,0 - 353,0)	166,12 ± 110,70	130,0 (12,0 - 640,0)	-3,167	0,002*
Lenfosit (10³/mm³)	1,45 ± 0,98	1,3 (0,2 - 3,9)	0,95 ± 0,70	0,8 (0,1 - 3,7)	-2,560	0,010*
CRP (mg/dl)	3,45 ± 2,71	2,4 (0,4 - 10,0)	7,67 ± 6,23	6,2 (0 - 26,7)	-3,074	0,002*
Albümin (gr/dl)	5,78 ± 9,26	2,7 (2,0 - 33,0)	3,13 ± 4,29	2,5 (0,8 - 32,0)	-2,186	0,029*
Sİİ	2148,31 ± 1245,90	1986,1 (536,8 - 4400,0)	3152,13 ± 4534,62	1872,0 (63,8 - 30678,9)	-0,162	0,872
Mİİ	336,17 ± 769,33	59,1 (7,3 - 2880,0)	314,19 ± 337,71	212,8 (0,3 - 1610,7)	-2,401	0,016*
CAO	1,15 ± 1,08	0,8 (0,1 - 4,2)	3,78 ± 3,95	2,8 (0 - 20,4)	-3,408	0,000*

Z: Mann Whitney U Testi, *p<0,05, CRP: C-Reaktif Protein, Sİİ: Sistemik İmmün – İnflamatuvar İndeksi, Mİİ: Multi-İnflamatuvar İndeksi, CAO: CRP/Albümin Oranı

Hastaların demografik özelliklerinin mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 26). Elde edilen sonuçlara göre; demografik özelliklerin mortaliteye etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 26: Hastaların Demografik Özelliklerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
YAŞ	0,020	0,012	2,796	1	0,094	1,020	0,997	1,043
CİNSİYET (ERKEK:0, KADIN:1)	-0,690	0,559	1,524	1	0,217	0,502	0,168	1,500

Hastaların yoğun bakım yatış süresinin mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 27). Elde edilen sonuçlara göre; yoğun bakım yatış süresinin mortaliteye etkisi saptanmadı.

Tablo 27: Hastaların Yoğun Bakım Yatış Süresinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
YOĞUN BAKIM YATIŞ SÜRESİ	0,005	0,005	0,844	1	0,358	1,005	0,994	1,016

Hastaların komorbidite bulunmasına yönelik bilgilerinin mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 28). Elde edilen sonuçlara göre; renal tx değişkeninin mortaliteyi etkilediği belirlendi ve multivariable lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Tablo 28: Hastaların Komorbidite Bulunmasına Yönelik Bilgilerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
KOMORBİDİTE (YOK:0, VAR:1)	0,974	0,605	2,593	1	0,107	2,649	0,809	8,670
Hipertansiyon (Yok: 0, Var:1)	0,643	0,601	1,147	1	0,284	1,903	0,586	6,178
Diyabetes Mellitus (Yok: 0, Var:1)	1,040	0,663	2,459	1	0,117	2,828	0,771	10,372
Kronik Böbrek Hastalığı (Yok: 0, Var:1)	1,428	1,058	1,820	1	0,177	4,171	0,524	33,204
SVO (Yok: 0, Var:1)	-0,591	0,636	0,861	1	0,353	0,554	0,159	1,928
Koroner Arter Hastalığı (Yok: 0, Var:1)	0,887	1,072	0,684	1	0,408	2,427	0,297	19,858
KOAH (Yok: 0, Var:1)	0,682	1,080	0,399	1	0,528	1,978	0,238	16,428
Alzheimer (Yok: 0, Var:1)	19,583	17974,842	0,000	1	0,999	319729396,0	-	-
Rutin HD (Yok: 0, Var:1)	19,583	17974,842	0,000	1	0,999	319729396,0	-	-
Kalp Yetmezliği (Yok: 0, Var:1)	19,573	20096,485	0,000	1	0,999	316433216,6	-	-
Renal Tx (Yok: 0, Var:1)	-2,465	1,253	3,873	1	0,049*	0,085	0,007	0,990
Atriyal Fibrilasyon (Yok: 0, Var:1)	19,562	23205,422	0,000	1	0,999	313204306,3	-	-
Bipolar (Yok: 0, Var:1)	19,562	23205,422	0,000	1	0,999	313204306,3	-	-
Epilepsi (Yok: 0, Var:1)	19,552	28420,721	0,000	1	0,999	310040626,4	-	-
Osteoporoz (Yok: 0, Var:1)	-1,715	1,437	1,424	1	0,233	0,180	0,011	3,010
Akut Böbrek Hastalığı (Yok: 0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,1	-	-

Hastaların SOFA değerinin mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 29). Elde edilen sonuçlara göre; SOFA değerinin mortaliteyi etkilediği belirlendi ve multivariable lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Tablo 29: Hastaların SOFA Değerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
SOFA	0,401	0,105	14,450	1	0,000*	1,493	1,214	1,835

Hastaların ilk kültür sonuçlarının mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 30). Elde edilen sonuçlara göre; ilk kültür sonuçlarının mortaliteye etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 30: Hastaların İlk Kültür Sonuçlarının Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
Gram +Kok (Yok:0, Var:1)	-0,238	0,696	0,117	1	0,732	0,788	0,201	3,081
E. faecalis (Yok:0, Var:1)	-1,276	0,686	3,461	1	0,063	0,279	0,073	1,071
Acinetobacter (Yok:0, Var:1)	19,593	16408,711	0,000	1	0,999	323094968,6	-	-
P.aeruginosa (Yok:0, Var:1)	-0,298	1,147	0,068	1	0,795	0,742	0,078	7,030
E.coli (Yok:0, Var:1)	-0,596	1,183	0,254	1	0,614	0,551	0,054	5,598
Candida (Yok:0, Var:1)	19,552	28420,721	0,000	1	0,999	310040623,4	-	-
S. haemolyticus (Yok:0, Var:1)	-1,715	1,437	1,424	1	0,233	0,180	0,011	3,010
Klebsiella pnömoni (Yok:0, Var:1)	19,552	28420,721	0,000	1	0,999	310040626,406	-	-
Esbl (Yok:0, Var:1)	19,552	28420,721	0,000	1	0,999	310040626,406	-	-
Psödomonos (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
S. aureus (Yok:0, Var:1)	-22,928	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	-	-
CRE (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
Gram + Basil (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
S. mitis (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
P mirabilis (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
Mssa (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
S. Maltaphilia (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
S. hominis (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
S. simulans (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
E. species (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
Klebsiella oxytoca (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
M. tuberculosis (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-
Corynebacterium (Yok:0, Var:1)	19,542	40192,969	0,000	1	1,000	306940220,142	-	-

Hastaların enfeksiyon odaklarına ilişkin sonuçlarının mortalite üzerine etkisi Univariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 31). Elde edilen sonuçlara göre; enfeksiyon odaklarına ilişkin sonuçların mortaliteye etkisi saptanmadı.

Tablo 31: Hastaların Enfeksiyon Odaklarına İlişkin Sonuçlarının Mortalite Üzerine Etkisinin Univariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	β	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
Akciğer EO (Yok:0, Var:1)	-0,104	0,507	0,042	1	0,838	0,902	0,334	2,437
Üriner EO (Yok:0, Var:1)	-0,883	0,600	2,166	1	0,141	0,414	0,128	1,340
Safra Kesesi EO (Yok:0, Var:1)	19,593	16408,711	0,000	1	0,999	323094968,6	-	-
Cilt EO (Yok:0, Var:1)	-0,298	1,147	0,068	1	0,795	0,742	0,078	7,030
Koledok EO (Yok:0, Var:1)	19,583	17974,842	0,000	1	0,999	319729396,0	-	-
Gastrointestinal EO (Yok:0, Var:1)	-0,596	1,183	0,254	1	0,614	0,551	0,054	5,598
Meninks EO (Yok:0, Var:1)	19,573	20096,485	0,000	1	0,999	316433216,641	-	-
Katater EO (Yok:0, Var:1)	19,562	23205,422	0,000	1	0,999	313204306,267	-	-
Pankreas EO (Yok:0, Var:1)	19,562	23205,422	0,000	1	0,999	313204306,267	-	-
Dekübit EO (Yok:0, Var:1)	-1,715	1,437	1,424	1	0,233	0,180	0,011	3,010
Leptospiroz EO (Yok:0, Var:1)	19,552	28420,721	0,000	1	0,999	310040626,406	-	-
Periton EO (Yok:0, Var:1)	-1,715	1,437	1,424	1	0,233	0,180	0,011	3,010

Çalışmada yer alan renal tx, SOFA, trombosit, lenfosit, CRP ve CAO değişkenlerinin etkisi multivariable lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 32). Model uyum iyiliği Hosmer and Lemeshow testi ile değerlendirildi ve model uyumu fit bulundu (Hosmer and Lemeshow $p=0,774$). Modelde yer alan değişkenlerin toplam varyansın %50'sini açıkladığı saptandı (Nagelkerke $R^2=0,500$, $p=0,000$). Model hastaların mortalitesinin %88,3'ünü doğru sınıflamayı başarmıştır. Hastada renal tx bulunmasının mortalite riskini 0,016 kat azalttığı belirlendi (OR=1,621, %95 GA=0,000 – 0,570, $p=0,023$). Hastanın SOFA değerinin 1 birim artışının mortalite riskini 1,621 kat, CAO değerinin 1 birim artışının ise mortalite riskini 4,735 kat arttırdığı saptandı (**SOFA**: OR=1,621, %95 GA=1,157 – 2,269, $p=0,005$; **CAO**: OR=4,735, %95 GA=1,249 – 17,952, $p=0,022$).

Tablo 32: Bağımsız Değişkenlerin Mortalite Üzerine Etkisinin Multivariable Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

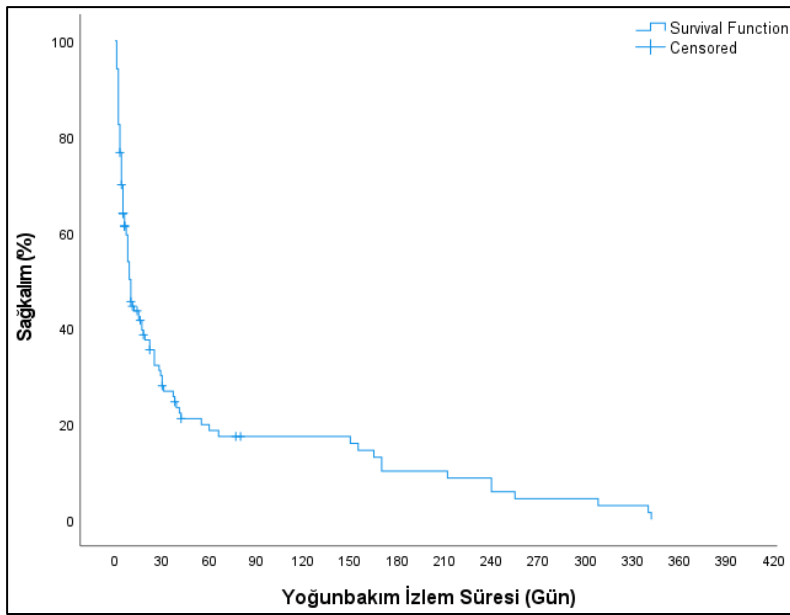
DEĞİŞKENLER	B	SE	Wald	sd	P	OR	OR'nin %95 Güven Aralığı	
							Alt Limit	Üst Limit
Renal Tx (Yok: 0, Var:1)	-4,123	1,817	5,151	1	0,023*	0,016	0,000	0,570
SOFA	0,483	0,172	7,905	1	0,005*	1,621	1,157	2,269
Trombosit	0,000	0,004	0,000	1	0,984	1,000	0,992	1,008
Lenfosit	-0,679	0,377	3,237	1	0,082	0,507	0,242	1,063
CRP	-0,571	0,291	3,846	1	0,050	0,565	0,320	1,000
CAO	1,555	0,680	5,230	1	0,022*	4,735	1,249	17,952
Sabit	-1,315	1,811	0,527	1	0,468	0,268		
Omnibus Tests of Model Coefficients: $X^2= 41,331$; $sd= 6$; $p=0,000$ Cox&Snell $R^2= 0,291$ Nagelkerke $R^2= 0,500$ Hosmer and Lemeshow $X^2= 4,846$; $p=0,774$								

Çalışmada yer alan hastaların yoğun bakımda ortalama takip süresi 35 gün (1 - 342) olup hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $137,02 \pm 9,16$ (%95 GA: 119,060 – 154,973) ay, yüksek SİRİ grubunda yer alan hastalarda $50,89 \pm 9,09$ (%95 GA: 33,070 – 68,704) gün olarak bulundu. Hastaların 15 günlük OS oranı %41,6 , 1 aylık OS oranı %27,9 , 6 aylık OS oranı %10,1 ve 12 aylık OS oranı % 0 olarak saptandı (Tablo 33).

Tablo 33: Sepsisli Hastaların Yoğun Bakım İzleminde Genel Sağkalım Analizi Sonuçları

OS ORANI (%)				ORTALAMA SAĞKALIM SÜRESİ (GÜN) $X \pm SE$	%95 GÜVEN ARALIĞI (AY)	
15 GÜNLÜK	1 AYLIK	6 AYLIK	12 AYLIK		ALT SINIR	ÜST SINIR
41,6	27,9	10,1	0	50,89 $\pm$ 9,09	33,070	68,704

OS:Ortalama Sağ kalım, GA:Güven Aralığı



Şekil 1: Hastaların Genel Sağkalım Oranı Grafikleri

5.TARTIŞMA

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan organ disfonksiyonudur [1]. Sepsis, erken teşhis ve tedavinin çok önemli olduğu önemli bir sağlık sorunudur [11].

2016'da yayınlanan sepsis 3 rehberinde sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takibi yapılan hastaları değerlendirmede SOFA (sequential organ failure assessment) skorunun kullanımı önerilmiştir[1].SOFA skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş altı sistemin (santral sinir sistemi solunum sistemi, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, böbrekler,) değerlendirildiği bir skor olup mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3], [4]. Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığına ek olarak SOFA skorunda ≥ 2 puan artışı sepsis tanımı için anlamlıdır [5].

Yaptığımız bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı hastalarda CAO:CRP/Albumin ,Mİİ:(Nötrofil/Lenfosit) X CRP, Sİİ:Nötrofil Sayısı X (Trombosit/Lenfosit) gibi inflamatuvar indexlerin mortaliteyi öngördürebilirliğini değerlendirdik.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre; hastalarımızın yaşlarının ortalaması erkeklerde $64,60 \pm 17,26$ (17 – 89), kadınlarda $63,59 \pm 22,19$ (19 – 96) olmak üzere tüm hastaların yaşlarının ortalaması $63,98 \pm 20,33$ (17 – 96) olarak belirlendi. Hastaların %39,2'sinin erkek, %60,8'inin kadın olduğu saptandı. Hastalarımızın mortalite durumlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Angus ve ark. [28] yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 63,8 olup bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların %49,6'sı erkek olarak tespit edilmiştir [36] Gai ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ölen hastaların ortalama yaşı $71,45 \pm 6,89$, yaşayan hastaların ise ortalama yaşı $71,07 \pm 7,52$ olarak belirtilmiş ve bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da yaşla sağ kalım arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Aynı çalışmada ölen hastaların %32'sinin kadın, %69' unun erkek hasta olduğu belirtilmiş, cinsiyet ve sağ kalım arasından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) [137].Çalışmamızdaki verilere baktığımızda kadın/erkek oranının literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olmadığı kadın hasta oranının erkek hasta oranından daha fazla olduğu görülmektedir.Ayrıca yapılan

çalışmalarla ilgili sonuçlar bizlere sepsisin ileri yaşlarda daha sık görüldüğünü de göstermektedir.

Hastalarımızın %85,8'inde komorbidite olduğu saptandı. Hastalarda bulunan komorbiditeler arasında birinci sırada %31,7 'şer oranla hipertansiyon ve diyabetes mellitusun, ikinci sırada %16,7 oranla kronik böbrek hastalığının ve üçüncü sırada %14,2 oranla SVO'nun yer aldığı tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbiditesi ile mortaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Danai ve ark. 1995-2000 yılları arasında yaptıkları bir araştırmada çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmiş ve çalışmanın sonucunda sepsis hastalarına en sık eşlik eden hastalıkların %18,6'le HT ve %18,7 'le DM olduğu bildirilmiştir [138]. Schuetz ve ark. yapmış oldukları çalışmada hastalara en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%63.3), ikinci sıklıkta ise diabetes mellitus (%33.7)' tur ve hastaların altta yatan kronik hastalıkları ile sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) [139].Yaptığımız çalışmada eşlik eden komorbiditeler ile ilgili sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

Hastaların kültür değerlendirilmesinde hastalarımızın %46.2 'sinde ilk kültürde herhangi bir üreme olmadığı görüldü.İlk kültüründe üreme olan hastaların kültürlerinde sırasıyla ilk beş sırada %13,3 Gram + kok, %9,2 E.faecalis, %5 Acinetobacter, %4,2 P.aeruginosa, %3,3 E.coli, tespit edildi. Gupta ve ark. yaptığı çalışmaya dahil ettiği sepsis hastalarının%47,1'inde kültür negatif sonuç alındı [49]. Geung Ho Oh ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık üreyen bakteri E. Coli ve ikinci sırada Klebsiella pneumoniae saptanmıştır [140]. Mohamed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kan kültür pozitifliği oranı %27,5 olarak görüldü ve izole edilen en yaygın organizmalar Klebsiella spp. (% 24) ve Acinetobacter baumannii (% 23) idi aynı zamanda kültür pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu [141]. Kendi çalışmamızla kıyasladığımızda diğer çalışmalarla bizim çalışmamızın kültür negatiflik oranları benzer sonuçlanırken kan kültürlerinde izole edilen en sık mikroorganizmalar farklı bulunmuştur.Bu durum yoğun bakım ve hastane florası farklılıklarından ve yoğun bakım şartlarının her yerde aynı olmamasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızdaki hastalarda en sık enfeksiyon odağı %40 oranla akciğer olarak saptandı.Bunu 2.sırada %15 oranla üriner sistem, 3.sırada %5'le safra kesesi kaynaklı enfeksiyon odakları takip etti.Çalışmamıza dahil edilen hastaların enfeksiyon odağı dağılımları ile mortaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Blanco ve ark. 'nın yaptığı çalışmada enfeksiyon odağı olarak %44,3 ile solunum sistemi, %32,4 ile karın ile ilgili enfeksiyonlar ve %6,4 ile üriner sistem enfeksiyonları bulunmuştur

[142]. SOAP çalışmasına göre sepsisli hastalarda en sık enfeksiyon odağı sırasıyla akciğer (%68), abdomen (%22), kan (%20) ve idrar yolu (%14)'dur [143]. Demirdağ ve ark. ise çalışmalarında 40 sepsisli hastada en sık görülen enfeksiyon odağının sırasıyla akciğer, üriner sistem, dolaşım ve abdomen olduğunu göstermişlerdir ve bizim çalışmamızdaki ilk üç odağın sıklık sıralaması bu çalışmayla aynı bulunmuştur[144].Her ne kadar yapılan çalışmaların sonucunda 2. ve 3. sıradaki enfeksiyon odakları farklılık gösterse de bizim yaptığımız çalışmada da olduğu gibi çalışmaların çoğunda en sık enfeksiyon odağı akciğer olarak bulunmuş olup literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda yoğun bakımda sepsis nedeniyle takip edilen hastalara enfeksiyon hastalıkları tarafından başlanan ilk antibiyoterapi değerlendirildi. Hastalara en çok başlanan antibiyoterapinin %53,3 ile meropenem olduğu izlendi.İkinci en sık başlanan antibiyotiğin %29,2 oranla vankomisin olduğu görülürken bunu 3.sırada %27,5 oranla piperasilin-tazobaktam izledi. Çalışmamızdaki hastalarımızın mortalite durumlarına göre kullanılan ilaçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). MOSAIC kohort çalışmasında %63,5 hastaya geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmış [145].

Hastaların SOFA skorlarının ortalaması $9,46 \pm 3,58$ olarak saptanmıştır . Sağ olan hastaların SOFA değerlerinin ortancası 6,0 bulunrken exitus olan hastaların SOFA skorlarının ortancası 10,0 olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında SOFA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-4,172$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların SOFA değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı. Ferreria ve ark. prospektif çalışmasında, hastaların yatışlarının ilk 24 saatinde hesaplanan SOFA skoru 11 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin anlamlı ölçüde arttığı, sonuç olarak yoğun bakım hastalarında SOFA skorunun hasta mortalitesini öngörmede değerli bir belirteç olduğu bildirilmiştir [146] .Çalışmamızdaki ortalama SOFA skoru diğer çalışmalardaki ortalama SOFA skoruna yakın olup SOFA skorunun yüksekliğinin mortaliteyi öngördürmede önemli bir parametre olduğu çalışmamızla da desteklenmiştir.

Hastanın SOFA değerinin 1 birim artışının mortalite riskini 1,621 kat, CAO değerinin 1 birim artışının ise mortalite riskini 4,735 kat arttırdığı saptandı (%95 GA=1,157 – 2,269, $p=0,005$; **CAO:** OR=4,735, %95 GA=1,249 – 17,952, $p=0,022$). Bauer ve ark. yaptığı çalışmada SOFA skoru ile ölüm oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuş ve 1 puanlık SOFA skoru artışının mortaliteyi % 2,4 puan artırdığı gösterilmiştir [147].Bizim çalışmamız Bauer ve ark.çalışmasından farklı olarak SOFA skorunun yanı sıra CAO skoru ile ölüm oranı arasında da pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdi.

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildi . Elde edilen sonuçlara göre hastaların nötrofil değerlerinin ortalaması $11,79 \pm 8,44 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Mortalite durumlarına göre nötrofil değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine Bermejo-Martin ve ark'nın çalışmasında da septik şok hastalarında nötrofil sayısının düşük olması ile mortalite ilişkili bulunmuştur [148].

Trombosit değerlerinin ortalaması $178,74 \pm 110,98 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, olarak belirlendi Elde edilen sonuçlara göre; sağ olan hastaların trombosit değerlerinin ortancası $260,0 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, exitus olan hastaların trombosit değerlerinin ortancası $130,0 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi.Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,167$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların trombosit değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Je Eun Song ve arkadaşlarının sepsis hastalarında yapmış olduğu çalışmada 28 günlük mortalite değerlendirilmiş ve ölen grupta ortanca trombosit 97 bin iken hayatta kalan grupta 193 bin olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) [149]. Yapılan çalışmalar sonucu yoğun bakım ünitelerinde görülen trombositopeni kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [150].Çalışmamız SOFA kriterlerinden biri olan trombositopeninin mortalite ile ilişkili olduğu sonucunu doğrular nitelikte sonuçlanmıştır.

Lenfosit değerlerinin ortalaması $1,03 \pm 0,77 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, olarak belirlendi. Sağ olan hastaların lenfosit değerlerinin ortancası $1,3 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, exitus olan hastaların lenfosit değerlerinin ortancası $0,8 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,560$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların lenfosit değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Drewry ve ark. nın lenfosit sayıları üzerine yapmış olduğu bir çalışmada sepsisin başlangıcında lenfosit sayılarının düştüğü gözlemlenmiştir ve hayatta kalanların lenfosit sayılarında iyileşme olurken, mortalite ile sonuçlanan hastalarda mutlak lenfosit sayılarının düşük kalmaya devam ettiğini bulmuşlardır [151].Çalışmamızda hayatta kalan hastaların lenfosit sayısı ile ilgili verimiz mevcut değildir.

Hastaların Mİİ değerlerinin ortalaması $317,67 \pm 430,61$ olarak belirlenmiştir. Sağ olan hastaların Mİİ değerlerinin ortancası 59,1 olarak bulunurken exitus olan hastaların Mİİ değerlerinin ortancası 212,8 olarak belirlendi.Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında Mİİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,401$; $p<0,05$). Ex olan hastaların Mİİ değerlerinin sağ olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Tahsin ve ark.tarafından ülkemizde yapılan ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran

COVID-19 hastalarında Mİİ (multi inflamatuvar indeks) ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve Mİİ'nin ,COVID-19'da kötü prognozu erken belirlemede yardımcı olabilecek basit ve pratik bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir.Bu çalışmada ex olan COVID-19 hastalarında Mİİ' nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. [18] . Mİİ, ilk olarak Gardini ve arkadaşları tarafından oluşturulan yeni bir prognostik indeks olup bu çalışmada Mİİ'nin kolorektal kanser hastalarında prognozu belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir [152].Mİİ ile ilgili Gardini ve ark. yaptığı çalışmada malignitesi olan hastalardaki Mİİ değeri ve prognoz arasındaki ilişki değerlendirilirken bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak sepsis hastalarındaki Mİİ değeri ve prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.Literatürde bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda da ex olan hastalarda Mİİ değeri sağ olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastaların Sİİ değerlerinin ortalaması $2993,19 \pm 4201,17$ olarak belirlendi.Çalışmamıza dahil edilen hastaların mortalite durumlarına göre Sİİ değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) . Mangalesh ve ark. sepsis tanısı konan 267 hastayı incelediği retrospektif bir çalışmada Sİİ'nin sepsis mortalitesini bağımsız olarak öngördüğü belirlendi [153] .Liu ve ark. 2022 de 349 hastayı değerlendirmiş ve bu çalışmada Sİİ skorlarının sağ kalanlarda sağ kalmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu buldu ($P <0.05$) ve bu parametreyi sepsis mortalitesinin bağımsız belirleyicileri olarak tanımladı [154]. 2017'de Ji-Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özofagus kanseri tanısı alan hastalarda prognozu tahmin etmek amacıyla Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi (Sİİ) kullanılmıştır.Çalışmaya göre Sİİ ≤ 410 (109 /L) olan hastalarda Sİİ > 410 (109 /L) olan hastalara göre 5 yıllık sağ kalım anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. 410'un (109 /L) Sİİ için optimal cut-off olabileceği sonucuna varılmıştır [15].120 hastayı retrospektif incelediğimiz çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde Sİİ'nin mortalite ile ilişkisi bulunamadı.

Çalışmamızdaki hastaların CRP değerlerinin ortalaması $7,00 \pm 6,01$ mg/dl olarak belirlendi. Sağ olan hastaların CRP değerlerinin ortancası 2,4 mg/dl, exitus olan hastaların CRP değerlerinin ortancası 6,2 mg/dl olarak belirlendi.Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,074$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların CRP değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı. Arslan ve ark. sepsis tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada ex olan ve şifa ile taburcu olan grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır [155]. Bir diğer çalışmada ise Aks ve ark. şiddetli sepsis ile başvuran erişkin hastaların mortalitesine etki eden faktörleri incelemişler ve CRP'nin yüksek mortalite ile ilişkili değişken olduğunu

belirlemişlerdir [156]. Enfeksiyon dışı nedenler CRP yüksekliğine neden olsa da yapılan çalışmalar sepsis hastalarında yüksek CRP nin ex olan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Hastalarımızın albümin değerlerinin ortalaması $3,55 \pm 5,42$ gr/dl olarak belirlendi . Sağ olan hastaların albümin değerlerinin ortancası 2,7 gr/dl, exitus olan hastaların albümin değerlerinin ortancası 2,5 gr/dl olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-2,186$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların albümin değerlerinin exitus olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Kendall ve ark. 577 sepsis hastası ile retrospektif yaptıkları başka bir çalışmada ise tanı anındaki albümin değeri ve hastanın yatışı sırasındaki en düşük albümin değeri mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) [157]. Isabel ve ark.yakın zamanda yapmış olduğu çalışmada da bizim verilerimizi destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir ve sepsis - septik şok nedeniyle yoğun bakımda yatan yaşlı erişkin hastalarda başvuru anındaki düşük albümin düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur [158].Çalışmamızda yer alan hastalar nefrotik sendrom,karaciğer sirozu gibi albüminin etkilendiği komorbiditelere sahip değildir.Bu sayede sepsis hastalarımızdan elde ettiğimiz albümin seviyeleri ile ilgili veriler daha güvenilir sonuçlar elde etmemize olanak sağlamıştır.

Hastaların CAO değerlerinin ortalaması $3,37 \pm 3,77$ olarak belirlenmiştir .Çalışmamızdaki sağ olan hastaların CAO değerlerinin ortancası 0,8 olarak belirlenirken exitus olan hastaların CAO değerlerinin ortancası 2,8 olarak belirlendi. Sağ olan hastalar ile exitus olan hastalar arasında CAO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($Z=-3,408$; $p<0,05$). Sağ olan hastaların CAO değerlerinin exitus olan hastalara göre daha düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda hastaların CAO değerinin 1 birim artışının mortalite riskini 4,735 kat arttırdığı da saptandı (**CAO:** OR=4,735, %95 GA=1,249 – 17,952, $p=0,022$). Ranzani ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı 334 sepsis hastasını içeren çalışmada ağır sepsis ve septik şok hastalarında yatış esnasındaki CRP/albümin değerinin 90 günlük mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada CRP/albümin değerinin, tek başına CRP'den mortaliteyi daha iyi öngördüğü gösterilmiştir [159]. Park ve arkadaşlarının 2018 yılında yapılan çalışmasında yatış esnasındaki CRP/albümin değeri yoğun bakım hastalarında bağımsız mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur [160]. Kim ve ark. yayınladığı çalışmada şiddetli sepsis ya da septik şoku olan hastalarda başvuru sırasındaki CRP / albümin oranının prognoz ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir . Bu çalışmada, şiddetli sepsis veya septik şoku olan hastalarda mortalitenin belirleyicisi olarak CRP / albümin oranı için cut-off 5.09 olarak belirlenmiştir

[161]. Hindistan’da 2020’de yapılan bir çalışmada 150 hastada CRP/albümin oranına bakılmıştır.Bu çalışmanın sonucuna göre hastanede yatan sepsisli hastalarda başvuru anındaki CRP/albümin oranı ağır sepsis ve septik şokta prognoz ile pozitif korelasyon göstermiştir.Ayrıca ventilatör desteği ve inotropik destek ihtiyacını öngörme açısından 28 günlük mortaliteyle güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu anlaşılmıştır [14]. Bizim çalışmamız ve de diğer yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar yoğun bakımda yatan sepsis tanılı hastaların yatış sırasındaki yüksek CRP/albümin oranının mortaliteyi öngördürmede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin ortalaması $35,03 \pm 70,11$ gün olarak belirlenirken bu yatış sürelerinin sonunda takip edilen hastaların %15,8’inin sağ, %84,2’sinin exitus olduğu tespit edildi. Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yoğun bakımdaki 65 ağır sepsis tanılı hastanın mortalitesi %38 olarak saptanmıştır ve hastaların yoğun bakım ünitesinde kalma süresinin ortanca değeri 10 gün olarak kaydedilmiştir [162]. Baykara ve ark. çalışmasında sepsisli hastalarda YBÜ’de kalınan gün sayısı median (IQR) 27 (13-45) gün olarak saptanmış ve yoğun bakımda kalış süresinin mortalite riskini artıran bir faktör olduğu belirtilmiştir [33].Uzayan yoğun bakım yatış süreleri hastane kaynaklı çeşitli etkenlere maruziyeti artırmakta ve de sepsis dışı komplikasyona da zemin hazırlayarak mortalite oranlarının artmasına neden olabilmektedir.

Çalışmada yer alan hastalarımızın yoğun bakımda ortalama takip süresi 35 gün (1 - 342) olup hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $137,02 \pm 9,16$ (%95 GA: 119,060 – 154,973) ay, yüksek SIRI grubunda yer alan hastalarda $50,89 \pm 9,09$ (%95 GA: 33,070 – 68,704) gün olarak bulundu. Hastaların 15 günlük OS oranı %41,6 , bir aylık OS oranı %27,9 , altı aylık OS oranı %10,1 ve 12 aylık OS oranı % 0 olarak saptandı. Xie ve arkadaşlarının yaptığı, çok merkezli çalışmaya 20322 hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların 90 günlük mortalite oranı %35.5 olarak saptanmıştır [163] . Bizim çalışmamız Xie ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak tek merkezli bir çalışma olup daha sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır.

6.SONUÇLAR

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan organ disfonksiyonudur [1]. 2016'da yayınlanan sepsis 3 rehberinde sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takibi yapılan hastaları değerlendirmede SOFA (Sequential organ failure assessment) skorunun kullanımı önerilmiştir [1].

Bu çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis tanılı 120 hastanın CRP/Albümin ,Sİİ:(Nötrofil/Lenfosit) X CRP, Mİİ: Nötrofil Sayısı X (Trombosit/Lenfosit) gibi inflamatuvar indexlerin mortaliteyi öngördürebilirliğini değerlendirdik.

Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre Mİİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-2,401$; $p<0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların mortalite durumlarına göre Sİİ değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre CAO değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-3,408$; $p<0,05$). CAO değerinin 1 birim artışının ise mortalite riskini 4,735 kat arttırdığı saptandı.

Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($Z=-3,074$; $p<0,05$). Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($Z=-2,186$; $p<0,05$).

Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($Z=-4,172$; $p<0,05$). Hastanın SOFA değerinin 1 birim artışının mortalite riskini 1,621 kat arttırdığı saptandı.Mortalite durumlarına göre nötrofil değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu ($Z=-3,167$; $p<0,05$). Ex olan hastalarda sağ olan hastalara göre lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu ($Z=-2,560$; $p<0,05$).Hastaların 15 günlük OS oranı %41,6 , bir aylık OS oranı %27,9 , altı aylık OS oranı %10,1 ve 12 aylık OS oranı % 0 olarak saptandı.

Yoğun bakım kabulü esnasındaki laboratuvar sonuçlarından yararlanılarak Mİİ ve CAO değerleri hesaplanabilir.Sağ kalan ve ex olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bu inflamatuvar indexler (Mİİ ve CAO) hem hızlı hesaplanabilen hem kolay ulaşılabilen sepsis şüphesi olan tüm hastalarda mortaliteyi öngörmek için kullanılabilecek

olan pratik parametrelerdir. Sepsis, erken teşhis ve tedavinin çok önemli olduğu önemli bir sağlık sorunu olduğu için bu parametrelerle erken dönemde mortalite hakkında fikir sahibi olunarak hastalarda daha erken tedaviye başlanarak daha iyi bir kritik hasta yönetimi yapılabilir.

Bu inflamatuvar indexlerin diğer skorlama sistemleri ile birlikte kullanımı daha iyi fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Sepsis hastalarında bu inflamatuvar indexlerle ilgili çalışmalar az sayıda olduğu için çok merkezli daha geniş popülasyonlarla bu indexlerin değerlendirilmesinde fayda vardır.



7.KAYNAKÇA

{Citation}

- [1] "Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016, 315, 801–810."
- [2] "Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020;46(8):1536–51."
- [3] "Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... & Singer, M. (2016). Developing A New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama, 315(8), 775-787."
- [4] "Shapiro, N. I., Wolfe, R. E., Moore, R. B., Smith, E., Burdick, E., & Bates, D. W. (2003). Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score: A Prospectively Derived and Validated Clinical Prediction Rule. Critical Care Medicine, 31(3), 670-675."
- [5] "Singer M, Deutschman CS2, Seymour CW, ShankarHari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. [12] The Third International Consensus".
- [6] "Gauer R, Damon F, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. American Family Physician 2020;101(7):409–4018".
- [7] "Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert review of anti-infective therapy. 2011;9(1):71-9."
- [8] "Carrol E, Thomson A, Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. International journal of antimicrobial agents. 2002;20(1):1-9".
- [9] "Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers 2016;2. doi:10.1038/NRDP.2016.45."
- [10] "Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. Crit Care Clin. 2009 Jan;25(1):83–101."
- [11] "Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47(11):1181–1247."
- [12] "Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 1979'dan 2000'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsisin epidemiyolojisi. New Engl J Medi. 2003 Nisan 17;348(16):1546-54."
- [13] "Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest. 2011 Nov 1;140(5):1223-31"
- [14] "Hamsa BT, Srinivasa SV, Raveesha A. C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of 28 day mortality in patients with sepsis. Int J Res Med Sci 2020;8:503-7"
- [15] "Ji-Feng F, Sheng C, Xun Y. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Medicine (2017) 96:4 (e5886)".
- [16] "Yoldas H, Karagoz I, Ogun MN, et al. Novel mortality markers for critically ill patients. J Intensive Care Med. 2020;35(4):383-385. doi:10.1177/0885066617753389"
- [17] "Seyit M, Avci E, Nar R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. Am J Emerg Med. 2021;45:569. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.069."
- [18] "Hasan Tahsin G, Seyit Ali K, Tuğçe D, Emine Ö, Mustafa T, İsa Y, Abdullah D. Multi-inflammatory Index as a Novel Mortality Predictor in Critically Ill COVID-19 Patients. Journal of Intensive Care Medicine .2022, Vol. 37(11) 1480-1485."

- [19] "Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287."
- [20] "Zhao G ju, Li D, Zhao Q, Song J xing, Chen X rong, Hong G liang, et al. Incidence, risk factors and impact on outcomes of secondary infection in patients with septic shock: an 8-year retrospective study. *Sci Rep*. 2016 Dec 7;6:38361."
- [21] "Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. Vol 101.; 1992:1644–1655."
- [22] "Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(4):530-8. doi:10.1007/s00134-003-1662-x."
- [23] "Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis.; 2003. [www.nejm.org]."
- [24] "Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(4):530-8. doi:10.1007/s00134-003-1662-x."
- [25] "Ruangsomboon O, Boonmee P, Limsuwat C, Chakorn T, Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg Med* 2021;21(1). doi:10.1186/s12873-020-00396-x."
- [26] "Usman, O. A., Usman, A. A., & Ward, M. A. (2019). Comparison of SIRS, Qsofa, And NEWS for The Early Identification of Sepsis In The Emergency Department. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(8), 1490-1497."
- [27] "Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Critical care clinics*. 1989;5(2):199-220."
- [28] "Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52."
- [29] "Williams B, Alberti G, Ball C, Bell D, Binks R, Durham L. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. London: The Royal College of Physicians; 2012."
- [30] "Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200–11."
- [31] "Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552–62."
- [32] "Danai, P. A., Moss, M., Mannino, D. M., & Martin, G. S. (2006). The Epidemiology of Sepsis in Patients with Malignancy. *Chest*, 129(6), 1432-1440."
- [33] "Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hanci V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, pointprevalence study. *Crit Care* 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2013-1."
- [34] "Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4–11."
- [35] "Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: A review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4(FEB). doi:10.3389/fmed.2017.00020."
- [36] .
- [37] "Martin, Greg S. MD, MSc; Mannino, David M. MD; Moss, Marc MD. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Critical Care Medicine* 34(1):p 15-21, January 2006. |".
- [38] "Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438-46. doi:10.1016/s1473-3099(06)70523-0."

- [39] "Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):581-8. doi:10.1164/rccm.201503-0483OC."
- [40] "Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410-5. doi:10.1097/01.Ccm.0000253405.17038.43."
- [41] "Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association. *Shock*. 2017;47(3):276-87. doi:10.1097/shk.0000000000000778."
- [42] "Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291-8. doi:10.1186/cc2893."
- [43] "Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Annals of Hematology*. 2003;82(2):S105-S17. doi:10.1007/s00277-003-0764-4."
- [44] "Van Seville YZA, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Current Oncology Reports*. 2015;17(11):50. doi:10.1007/s11912-015-0474-9."
- [45] "Ravetti CG, Moura AD, Vieira É L, Pedrosa Ê R, Teixeira AL. sTREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30(2):440.e7-13. doi:10.1016/j.jcrc.2014.12.002."
- [46] "Mendu ML, Zager S, Gibbons FK, Christopher KB. Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill. *Crit Care Med* 2012;40(5):1427–1436."
- [47] "Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018;392(10141):75–87."
- [48] "Uslan DZ. Age- and Sex-Associated Trends in Bloodstream Infection. *Arch Intern Med* 2007;167(8):834."
- [49] "Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016;150(6):1251–1259."
- [50] "Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(10):2576–2582."
- [51] "Carlet J, Ali A Ben, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(4):309– 316."
- [52]. "Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):589–596."
- [53] "Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020;323(15):1478–1487."
- [54] "Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020;29(157):1–12."
- [55] "Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141(4):1063–1073."
- [56]. "Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Feb;26(2):151–7."
- [57] "Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1510-26. doi:10.1097/01.ccm.0000129973.13104.2d."
- [58] "Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(2):299-312, vii. doi:10.1016/s0891-5520(05)70076-3."
- [59] "Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34(2):292-9. doi:10.1007/s00134-007- 0865-y."

- [60] "Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021 Aug 26;25:307."
- [61] "Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885– 891."
- [62] "McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):1–8."
- [63] "Sami Selçukbiricik (2022).YDUS Dahiliye Konu Kitabı.Ed.:Abdurrahman K,Zekaver O,Serkan K,Özgür K,Erdinç N,Yalçın S,Taner Ş,Hamit Y,İlker B,Kadir K,Tolga K,9.baskı,Klinisyen tıp kitabevi,Türkiye,s:863-864".
- [64] "Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37(1):291–304."
- [65] "Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10(12):826–837."
- [66] "Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol* 2019;10(OCT). doi:10.3389/FIMMU.2019.02536."
- [67] "Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, Ekdahl KN, Huber-Lang M. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis. *Semin Immunopathol*. 2021;43(6):773–88."
- [68] "Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *Jama*. 2011 Dec 21;306(23):2594–605."
- [69] "Krautz C, Maier SL, Brunner M, Langheinrich M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gogos C, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis - A meta-analysis. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:71–5."
- [70] "Sônego F, Castanheira FV e S, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CAVG, Nascimento DC, et al. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:155."
- [71] "Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 2013;88(1):44-53."
- [72] "O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-49. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9."
- [73] "Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(1):77- 84."
- [74] "Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014;29(4):500– 511".
- [75] "Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen N, Jensen M et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(10):1246-59."
- [76] "Hash S. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. *JAMA*. 2011;306:100-. doi:10.1001/jama.2011.930."
- [77] "Walls Ron M et al. Rosen's Emergency Medicine : Concepts and Clinical Practice. Ninth edition Ninth ed. Elsevier 2018."
- [78] "Stevenson, LW, Perloff JK, The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure *JAMA*1989,261:884-888".
- [79] "Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):509-17. doi:10.1164/rccm.201211-1983OC."
- [80] "Bellomo R. Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(5):639-50. doi:10.1055/s-0031-1287872."

- [81] "Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8."
- [82] "Langerbeng C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1614-8."
- [83] "Schwarz MI, Albert RK. 'Imitators' of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest*. 2004;125(4):1530-5."
- [84] "Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America* 2020;104(4):573–585."
- [85] "Horvatits I, Drolz A, Trauner M, et al. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2204-2215"
- [86] "Ito H, Hosomi S, Koyama Y, Matsumoto H, Imamura Y, Ogura H, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: A Mini-Review of Inflammation in the Brain and Body. *Front Aging Neurosci* 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.912866."
- [87] "Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 2015;3(1):61–69."
- [88] "Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66. doi:10.1038/nrneurol.2012.183."
- [89] "Wyllie D, Bowler I, Peto Ta. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(9):950-5."
- [90] "Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74."
- [91] "Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1520-3. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2012022."
- [92] "Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. *Med Clin North Am*. 2012;96(6):1095-105. doi:10.1016/j.mcna.2012.09.005."
- [93] "Landelle C, Lepape A, Français A, Tognet E, Thizy H, Voirin N et al. Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):1054-65. doi:10.1086/591859."
- [94] "Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235–2244."
- [95] "Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NONPROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 1930 Sep 30;52(4):561– 71."
- [96] "Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res*. 2019 Oct;68(10):815–23."
- [97] "Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol*. 2020 Sep 10;11:2126."
- [98] "Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754."
- [99] "Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a sy".
- [100] "Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. 2002;28(3):235-43. 87. Giannoudis P, Hil".
- [101] "Giannoudis P, Hildebrand F, Pape H. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2004;86(3):313-23."
- [102] "Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? *PLoS One*. 2011;6(8):e23615."
- [103] "Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clin Chim Acta*. 2019 Sep;496:7–12."

- [104] "Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020 Feb;12(Suppl 1):S5–15."
- [105] "Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>."
- [106] "Foushee, J. A., Hope, N. H., & Grace, E. E. (2012). Applying Biomarkers to Clinical Practice: A Guide for Utilizing Procalcitonin Assays. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2560-2569."
- [107] "Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making: *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):130–5."
- [108] "Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyei infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. *Klimik Dergisi.* 2015;28(3):96-102."
- [109] "Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta.* 2012;413(21-22):1731-6."
- [110] "Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of clinical biochemistry.* 2001;38(5):483-93."
- [111] "Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica chimica acta.* 2005;351(1-2):17-29."
- [112] "Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov;70(19):2411–20."
- [113] "Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. d-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov;30(9):1991–9."
- [114] "Schutte, T., Thijs, A., & Smulders, Y. M. (2016). Never Ignore Extremely Elevated DDimer Levels: They Are Specific for Serious Illness. *Neth J Med*, 74(10), 443-448."
- [115] "Anggraini, D., Maani, H., & Rofinda, Z. D. (2018). Coagulation Activity And D-Dimer In Sepsis Patients. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 24(2), 151-154."
- [116] "Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol.* 2019 Feb;123:979–90."
- [117] "Hoogenboezem EN, Duvall CL. Harnessing Albumin as a Carrier for Cancer Therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 May;130:73–89."
- [118] "Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care.* 2014;18(4):231."
- [119] "Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog.* 2016 Dec 15;12(12):e1005973."
- [120] "Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022 Jan;126:102778."
- [121] "Vincent, J. L., Quinteiros e Silva, A., Couto, L., & Taccone, F. S. (2016). The Value of Blood Lactate Kinetics in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Critical Care*, 20, 1-14."
- [122] "Liu, Z., Meng, Z., Li, Y., Zhao, J., Wu, S., Gou, S., & Wu, H. (2019). Prognostic Accuracy Of The Serum Lactate Level, The SOFA Score And The Qsofa Score For Mortality Among Adults With Sepsis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine*, 27, 1-10."
- [123] "Moran, L. K., Gutteridge, J., & Quinlan, G. J. (2001). Thiols In Cellular Redox Signalling And Control. *Current medicinal chemistry*, 8(7), 763-772."
- [124] "Orfanu, A. E., Popescu, C., Leuştean, A., Negru, A. R., Tilişcan, C., Aramă, V., & Aramă, Ş. S. (2017). The Importance of Haemogram Parameters In The Diagnosis And Prognosis Of Septic Patients. *The Journal of Critical Care Medicine*, 3(3), 105."
- [125] "Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J* 2007;335(7625):879–883."
- [126] "Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2015 Aug;15(8):875]. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):581-614."

- [127] "Tintinalli J.E., & Ma O, & Yealy D.M., & Meckler G.D., & Stapczynski J, & Cline D.M., & Thomas S.H.(Eds.), (2020). Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e. McGraw Hill."
- [128] "Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al: Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 378: 819, 2018."
- [129] "Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378: 829, 2018."
- [130] "Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795–1815."
- [131] "Hylands M, Moller MH, Asfar P, Toma A, Frenette AJ, Beaudoin N, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017;64(7):703–715."
- [132] "Hollenberg S.M. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2011;183(7):847-55."
- [133] "Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* 45(3):p 486-552, March 2017."
- [134] "Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* (2021) 47:1181–1247"
- [135] "Özlem Çakın(2022).Yoğun Bakımda Transfüzyon,in temel yoğun bakım kitabı,Ed.:Defne A,Ezgi Ö,Leyla F,1.edition,Bayt,Türkiye,s:175-183"
- [136] "Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acuterespiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care* 2019;13;9(1):69."
- [137] "Gai X, Wang Y, Gao D, Ma J, Zhang C, Wang Q. Risk factors for the prognosis of patients with sepsis in intensive care units. *PLoS ONE*. 2022 Sep 6;17(9):e0273377."
- [138] "Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep*. 2005;7(5):329-334."
- [139] "Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):781–9."
- [140] "Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. 2017;47(3):323-30."
- [141] "Mohamed AKS, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. *Lung India* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 8];34(4):330. Available from: /pmc/articles/PMC5504889/".
- [142] "Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158."
- [143] "Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34(2):344-53."
- [144] "Demirdag K, Ozden M, Godekmerdan A, Cihangiroglu A, Kalkan A. Sepsis Olgularında Prokalsitonin, TNF-a ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2003;16(1):21-4."
- [145] "Phua J, Koh Y, Du B, Tang Y-Q, Divatia J V., Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2011 Jun 13;342(jun13 1):d3245–d3245. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d3245>".

- [146] “Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA [Internet]. 2001 Oct 10;286(14):1754. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.14.1754>”.
- [147] “Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., & Adam, D. (2020). Mortality in Sepsis and Septic Shock in Europe, North America and Australia Between 2009 And 2019—Results from A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, 24(1), 1-9.”.
- [148] “Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care*. 2014;18(1):407.”.
- [149] “Yong Choi J, Eun Song J, Hyun Kim M, Yong Jeong W, Young Jung I, Hyun Oh D, et al. Mortality Risk Factors for Patients with Septic Shock after Implementation of the Surviving Sepsis Campaign Bundles. *Infect Chemother* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 10];48 (3):199–208. Available from: www.icjournal.org”.
- [150] “Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1871-1876.”.
- [151] “Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock* (Augusta, Ga). 2014;42(5):383.”.
- [152] “Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, et al. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920958363. Published 2020 Sep 28. doi: 10.1177/1758835920958363.”.
- [153] “S. Mangalesh, S. Dudani, A. Malik, The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality, *Postgrad. Med.* (2022)”.
- [154] “Liu C, Wu X, Deng R, Xu X, Chen C, Wu L, Zhanng W, Yang H, Fei Y, Sun Y, Zhou S, Fang B. Systemic immune-inflammation index combined with quick sequential organ failure assessment score for predicting mortality in sepsis patients.”.
- [155] “Arslan, Ö. A., Arslan, B., Öztürk, G., & Tükek, T. (2015). Sepsisli Hastalarda SistatinC, Pro-BNP, Prokalsitonin ve CRP Düzeyinin Mortalite Üzerine Etkisi.”.
- [156] “Aks M, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. *Lung India* 2017; 34 (4): 330-35.”.
- [157] “Kendall H, Abreu E, Cheng AL. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biol Res Nurs*. 2019 May;21(3):237–44.”.
- [158] “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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2019; 38(4):743-6.”.
- [159] “Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321.”.
- [160] “Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2018 Oct;7(10)”.
- [161] “Kim M.H., Ahn J.Y., Song J.E., Choi H., Ann H.W., Kim J.K., Kim J.H., Jeon Y.D., Kim S.B., Jeong S.J., et al. 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 doi: 10.1371/journal.pone.0132109.”.
- [162] “M. Park, L. C. Pontes Azevedo, A. T. Maciel, V. R. Pizzo, D. T. Noritomi, ve L. M. da Cruz Neto, ‘Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers?’, *Clinics* (Sao Paulo), c. 61, sy 1, ss. 47-52, 2006, doi: 10.1590/S1807- 59322006000100009.”.
- [163] “J. Xie vd., ‘The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey’, *Crit Care Med*, c. 48, sy 3, ss. E209-E218, Mar. 2020, doi: 10.1097/CCM.0000000000004155.”.