



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ

**SEPSİS TABLOSUNDAKİ HASTALARIN
MİKROSİRKÜLATUAR VE MAKROSİRKÜLATUAR
PARAMETRELERİNİN KLİNİK SONLANIMI
GÖSTERMEDEKİ PREDİKTİF DEğERLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Murat EŞLİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2025



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**SEPSİS TABLOSUNDAKİ HASTALARIN
MİKROSİRKÜLATUAR VE MAKROSİRKÜLATUAR
PARAMETRELERİNİN KLİNİK SONLANIMI
GÖSTERMEDEKİ PREDİKTİF DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Murat EŞLİK

Danışman: Doç. Dr. Necmi BAYKAN

İkinci Danışman: Yoğun Bakım Yandal Uzm. Dr. Kamil DEVECİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2025

TEŞEKKÜR

Kıymetli hocalarım Necmi BAYKAN'a, Kamil DEVECİ'ye, Ömer SALT'a, Taner ŞAHİN'e, Oğuzhan BOL'a, İbrahim TOKER'e ve Mükerrerem ALTUNTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis Tanımı.....	4
2.2. Sepsis Epidemiyolojisi	4
2.3. Sepsis'in Önemi ve Acil Servisteki Yeri	5
2.4. Sepsis Patofizyolojisi	6
2.4.1. Enfeksiyon ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt	6
2.4.2. Organ Yetmezliklerinin Gelişim Mekanizması.....	8
2.4.3. Sepsis ve İmmun Yanıt.....	10
2.5. Sepsis Tanı ve Risk Sınıflandırması	11
2.5.1. Sepsis Tanı Kriterleri	11
2.5.2. Acil Servislerde Sepsis Risk Değerlendirme Yöntemleri	12
2.6. Sepsis Yönetimi ve Tedavi Protokolleri	14
2.6.1. İlk Saat Yönetimi (Altın Saat)	14
2.6.2. Sıvı Tedavisi ve Hedefe Yönelik Tedavi.....	15
2.6.3. Antibiyotik Yönetimi ve Diğer Farmakolojik Yaklaşımlar.....	15
2.7. Acil Serviste Sepsis Yönetiminin Zorlukları ve Çözümleri	16
2.7.1. Acil Servislerin Kapasite Sorunları.....	16
2.7.2. Tanı ve Tedavide Gecikme Nedenleri	17
2.7.3. Eğitim ve Multidisipliner Yaklaşımlar.....	17
2.8. Sepsiste Yenilikçi Yaklaşımlar ve Teknolojiler	18
2.8.1. Biyobelirteçlerin Kullanımı	19
2.8.2. Yapay Zeka ve Karar Destek Sistemleri	20
2.8.3. Teletıp ve Uzaktan Yönetim Yöntemleri	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	55



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
APC	: Antijen sunan hücre
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
CNAP	: Continuous Noninvasive Arterial Pressure (Devamlı invaziv olmayan arteriyel basınç)
CRP	: C—reaktif protein
ÇOYS	: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu
dDÖTh	: Değişmez doğal öldürücü T hücre
ddPCR	: Damlacık dijital PCR
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DÖ	: Doğal öldürücü hücre
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HVM	: Hand-held vital microscope (Elde tutulan vital mikroskopu)
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IQR	: Interquartile range (çeyreklerarası)
IVC d/k	: Inferior vena cava d, stansibilitesi/kollabilitesi
IVC	: Inferior vena cava
KDS	: Karar destek sistemleri
KDZ	: Kapiller dolum zamanı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
miRNA	: MikroRNA
Msofa	: Modified SOFA
NET	: Nötrofil hücre dışı tuzakları
NEWS	-2: National Early Warning Score-2
OAB	: Ortalama arter basıncı
PCT	: Prokalsitonin
POCUS	: Pint-on-care ultrasound (Bakım noktası ultrasonografisi)
PVV	: Nabız basınç değişimi

Qsofa	: quick-SOFA
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Score
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SSC	: Surviving Sepsis Campaign
SVD	: Sistemik vasküler direnç
Şİ	: Şok indeksi
TNF- α	: Tümör nekrozis faktörü alfa
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YZ	: Yapay Zeka

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	SIRS Şeması.....	8
----------	------------------	---



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	SIRS Kriterleri (≥ 2 Kriter)	8
Tablo 2.	qSOFA kriterleri*	24
Tablo 3.	SOFA skoru	24
Tablo 4.	mSOFA skoru	25
Tablo 5.	NEWS-2 skoru	25
Tablo 6.	Hastaların tanımlayıcı parametreleri	27
Tablo 7.	Skorlamalara göre sepsis oranları	28
Tablo 8.	Hastaların laboratuvar değerleri	29
Tablo 9.	Hastaların mortalite durumuna göre kıyaslanması.....	30
Tablo 10.	Mikrovasküler ve Makrovasküler değişkenlerin mortalite analizi.....	31
Tablo 11.	Belirteçlerin sensitivite ve spesifiteleri	32

SEPSİS TABLOSUNDAKİ HASTALARIN MİKROSİRKÜLATUAR VE MAKROSİRKÜLATUAR PARAMETRELERİNİN KLİNİK SONLANIMI GÖSTERMEDEKİ PREDİKTİF DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, acil serviste sepsis tanısı konulan hastalarda mikrosirkülatuar ve makrosirkülatuar parametrelerin, hastaların 90 günlük klinik sonlanımını öngörmedeki prediktif değerlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif gözlemsel tasarımlı bu çalışmamızda, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne Kasım 2023-Kasım 2024 tarihleri arasında başvuran ve Surviving Sepsis Campaign (SSC) 3.0 kriterlerine göre sepsis tanısı konulan 144 hasta dahil edildi. Mikrosirkülatuar (kapiller dolum zamanı, mottling skoru, laktat) ve makrosirkülatuar parametreler (sistolik/diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, şok indeksi, inferior vena kava kollabilitesi) değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun medyan yaşı 74 (IQR: 62–83), genel mortalite %60,4 bulundu. Mortal grupta mikrosirkülatuar parametreler anlamlı derecede kötüleşmişti; kapiller dolum zamanı (medyan 1,5 sn vs. 1 sn; $p<0.01$), mottling skoru (1 vs. 0; $p<0.01$), laktat düzeyi (2,9 vs. 2,2 mmol/L; $p<0.01$) idi. Makrosirkülatuar parametrelerden sistolik kan basıncı mortalitede düşük (108 ± 25 vs. 124 ± 30 mmHg; $p<0.01$), şok indeksi yüksek (0,89 vs. 0,83; $p = 0.02$) bulundu. Ortalama arter basıncının <65 mmHg olması %91,2 spesifisite; inferior vena kava kollabilitesi %92 sensitivite sağladı.

Sonuç: Elde edilen veriler, sepsis hastalarında sadece makrosirkülatuar değil, mikrosirkülatuar parametrelerin de mortalite öngörüsünde bağımsız ve belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, doku perfüzyonunun korunmasının tek başına hemodinamik stabilite sağlamanın ötesinde, mikrovasküler fonksiyonun da izlenmesi ve yönlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Skorlamalar (SOFA, mSOFA) ve ultrason değerlendirmeleri, klinik karar verme sürecini destekleyebilir. Bu parametrelerin entegre kullanımı, erken müdahale ve tedavi stratejilerinin optimizasyonuna katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Makrosirkülasyon, mikrosirkülasyon, mortalite, sepsis

INVESTIGATION OF PREDICTIVE VALUES OF MICROCIRCULATORY AND MACROCIRCULATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH SEPSIS IN SHOWING CLINICAL OUTCOME

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to evaluate the predictive value of microcirculatory and macrocirculatory parameters in predicting 90-day clinical outcome in patients diagnosed with sepsis in the emergency department.

Materials and Methods: In this single-center, prospective observational study, 144 patients admitted to the Emergency Medicine Clinic of Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi between November 2023 and November 2024 and diagnosed with sepsis according to Surviving Sepsis Campaign (SSC) 3.0 criteria were included. Microcirculatory (capillary refill time, mottling score, lactate) and macrocirculatory parameters (systolic/diastolic blood pressure, mean arterial pressure, shock index, inferior vena cava collapsibility) were evaluated. Mann-Whitney U test and Chi-square test were used for statistical analysis.

Results: The median age of the study group was 74 years (IQR: 62-83) and overall mortality was 60.4%. Microcirculatory parameters were significantly worse in the mortal group; capillary refill time (median 1.5 s vs. 1 s; $p < 0.01$), mottling score (1 vs. 0; $p < 0.01$), lactate level (2.9 vs. 2.2 mmol/L; $p < 0.01$). Among the macrocirculatory parameters, systolic blood pressure was lower in mortality (108 ± 25 vs. 124 ± 30 mmHg; $p < 0.01$) and shock index was higher (0.89 vs. 0.83; $p = 0.02$). Mean arterial pressure < 65 mmHg provided 91.2% specificity; inferior vena cava collapsibility provided 92% sensitivity.

Conclusion: Our data suggest that not only macrocirculatory but also microcirculatory parameters are independent and determinant in predicting mortality in patients with sepsis. These findings emphasize that preservation of tissue perfusion alone does not only provide hemodynamic stability, but microvascular function should also be monitored and guided. Scoring (SOFA, mSOFA) and ultrasound assessments can support clinical decision-making. The integrated use of these parameters may contribute to early intervention and optimization of treatment strategies.

Keywords: Macrocirculation, microcirculation, mortality, sepsis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, vücudun mikroorganizmalara karşı verdiği anormal yanıt nedeniyle ortaya çıkan organ yetmezliğidir (1). Sepsisin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve immün aşırı aktivasyon, immün baskılanma, kompleman sisteminin aktivasyonu, koagülopati, endotel disfonksiyonu, bağırsak mikrobiyomunun bozulması ve immün hücrelerin metabolik olarak yeniden programlanmasının bir kombinasyonunu içerir (2,3). Organ yetmezliklerine yol açan durumlardan biri de yeterli perfüzyonun sağlanamamasıdır. Bu perfüzyonun engellenmesine neden olan durumlardan birisi vazoplejidir. Vazopleji, düşük sistemik vasküler direncin (SVD) eşlik ettiği ciddi ve kontrolsüz bir hipotansif sendromdur (4,5). Klinik olarak vazoplejiyi orta arter basıncını (OAB) korumak için gerekli vazopressör ihtiyacı ve/veya diyastolik kan basıncı ile değerlendirebiliriz (5,6). Vazoplejinin birçok nedeni mevcuttur. En sık nedenler sepsis ve septik şoktur. Septik şok; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≥ 65 mmHg üstünde tutabilmek için vazopressöre ihtiyaç duyulması ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L olması olarak tanımlanmıştır (1). Vazopleji hem mikrovasküler hem makrovasküler dolaşımı bozar. Doku bazında hipoksiye neden olur. Makrosirkülatuvar parametrelerin (Nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve kardiyak atım hacim takipleri vb.) değişiminin takibinde birçok metot (nabız basınç değişimi (PPV), atım hacmi değişimi (SVV), kalp debisi, devamlı invaziv olmayan arteriyel basınç (CNAP)...) kullanılmaktadır. Bunun yanında birçok yayında da gösterilmiştir ki makrosirkülasyonu düzeltmek tek başına yeterli olmamakta mikrosirkülasyonun takibi ve tedavisi gerekmektedir (7). Bu açıdan uzun zamandır kullandığımız kapiller dolum süresi, laktat düzey takibi, mottling gibi yöntemlerin yanında sublingual mikroskoplara gibi yeni yöntemler mevcuttur (8). Kapiller dolum zamanı (KDZ); Kan, arterler, arterioller ve kapiller sistemde belirli bir basınçla ilerlerken aynı zamanda vasküler sistemden kaynaklanan bir dirençle karşılaşır. Bu direnç mekanizması periferde, periferik vasküler direnç olarak tanımlanır ve amaç dokulara sadece ihtiyacı olan kan akımını sağlamaktır. Doku ihtiyacına yönelik gelişen vazodilatasyon ve nörohumoral olarak gelişen vazokonstriksiyon arasında kurulan denge bununla birlikte periferik vasküler direnç ile uyum gösteren ortalama arter basıncı kan akımının ihtiyaçları doğrultusunda

düzenlenmesini sağlar. Direncin en yüksek olduğu yer olan kapiller sistemde gelişen vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon kapiller dolumu etkilemektedir. Kapiller hızında yapılan madde alışverişinin farklarıyla açıklanamayacak kadar hızlı olduğunu ve bu hızda dolaşımının özel bir şekilde düzenlendiğini ortaya konulmuştur. Muayenesi tırnak yatağına 5-10 saniye bastırarak tırnak dibinde renk beyazlaşana kadar beklenir sonra bu rengin normale dönüşüne kadar geçen süre hesaplanır. Normal bireylerde bu süre 3 saniye olarak tanımlanmıştır. Kapiller dolum zamanı periferik vazokonstriksiyon halinde uzamış, periferik vazodilatasyon halinde ise kısalmış olarak sonuç verir. Sepsiste yapılan birçok çalışmada >3 saniye olmasının mortalite ile ilişkisi ortaya konulmuş ve kılavuzlarda yerini almıştır (1,9,11). Subjektif değerlendirme olması en büyük kısıtlılığı olmakla beraber mikrosirkülatuvar değerlendirmede diğer parametrelerle beraber prediktif değeri yüksektir. Cilt periferik-santral ısı farkı: Hipokrat'tan beri periferik perfüzyon kardiyovasküler fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Kardiyak output düştüğünde ve/veya alfa adrenajik deşarj arttığında (periferik rezistans artışı olarak da ifade edilir) kan periferden (cilt ve kaslardan) santrale yönelir. Böylelikle kanlanması azalan periferik sahanın ısı düşer. Perfüzyon bozukluğu ile periferik cilt ile santral (core) arasında ciddi bir fark oluşur. Bu farkın normal sınırı $3-4^{\circ}\text{C}$, ancak $>5^{\circ}\text{C}$ fark ciddi periferik perfüzyon bozukluğunu ve kardiyak fonksiyonların etkilendiğini gösterir. Periferik ısı ölçümü için literatürde sıklıkla ayak başparmağı tercih edilmiş olup santral için aynı uyuluk inguinal bölge tercih edilmiştir. Ölçüm metodunda infrared cihazların güvenilirliği literatürde de gösterilmiştir. Periferik-santral ısı farkı mortaliteyi göstermede de oldukça etkin bir yöntemdir (12). Geçen 20 yılda sepsis patofizyolojisi ile ilgili öğrendiklerimiz geçen 2000 yıldan daha fazladır. Son yıllarda öğrendiğimiz önemli bir organ yetmezliği ve ölüm nedeni mikrosirkülasyonun bozulmasıdır. Son veriler bize göstermektedir ki sepsiste sistemik hemodinami (makrosirkülasyon) ile mikrosirkülasyon arasında ciddi bir koordinasyon bozukluğu mevcuttur. Makrosirkülatuvar parametreler normal işaret ederken bile mikrosirkülatuvar parametreler mortaliteyi predikte edebilir (13). Sepsisteki önemli kılavuzlar makrosirkülatuvar parametrelerin yanında mikrosirkülatuvar değişikliklerin de takibini önermektedir (1). Bu mikrosirkülatuvar parametrelerden biri de mottling skorudur. Diz etrafındaki cildin renk değişikliğine göre mottling sınıflandırması

yapılır. 0 ila 5 arasında değişen 6 derecelik bir ölçeklendirme ile değerlendirilir, bu değerlendirme beneklenme alanının genişliğine göre yapılır. Beneklenme yok ise skor 0, dizin ortasında bozuk para büyüklüğünde beneklenme olması skor 1, beneklenme alanının bozuk para büyüklüğünden geniş olup diz kapağının üst kenarını aşmaması skor 2, diz kapağının üst kenarını aşan ancak orta uyluğu aşmayan beneklenme alanı skor 3, orta uyluğu aşan ancak kasık kıvrımının ötesine geçmeyen beneklenme alanı skor 4, kasık kıvrımının ötesine geçen beneklenme alanı ise skor 5'tir. Diz etrafı kapiller beslenmenin en düşük olduğu saha olması nedeni ile mikrosirkülatuvar bozukluklarda renk değişimine uğrar buna nedenle takipte önemli bir prediktördür. Septik şokta önemli bir mortalite prediktörüdür (14).

Sepsis ile başvuran hastaların acil servisteki tedavisi, takibi ve acil servisteki tedavi etkinliğinin klinik sonlanıma etkisi ile ilgili en iyi takip metotları hakkında önerme yapmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis Tanımı

Enfeksiyon, vücutta, inflamatuvar bir yanıtı yol açabilen, patojenik bir organizmanın bulunmasıdır (15). Sepsis, 'Sepsis-3' kriterlerine göre, bir enfeksiyona karşı düzensiz konak tepkisinin neden olduğu ve organ işlev bozukluğuyla sonuçlanan, yaşamı tehdit eden bir durumdur (1,16). Sepsis-3 tanımı, şüpheli veya doğrulanmış bir enfeksiyon varlığında Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunda 2 puan veya daha fazlası artış olduğunda sepsis tanısının konulduğunu belirtir (1). Septik şok, dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklerle karakterize olan, sepsisin bir alt kümesidir ve tek başına sepsise göre daha yüksek mortalite riskine yol açar. Septik şok, ortalama kan basıncını 65 mmHg veya üzerinde tutmak için vazopressör tedavisi gerektiğinde ve sıvı resüsitasyonundan sonra serum laktat seviyesi >2 mmol/L olması olarak tanımlanır (16).

2016 yılında tanıtılan Sepsis-3 tanımları, önceki Sepsis-1 ve Sepsis-2 tanımlarına kıyasla sepsis ve septik şok hastalarının tanımlanmasının ve sınıflandırılmasının iyileştirmesini amaç edinmiştir. Sepsis-3 tanımlarının, enfeksiyon şüphesi olan hastalar arasında, hastane içi mortalite için daha iyi prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (17).

2.2. Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan, küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunudur. Sepsis insidansı ve mortalitesi farklı bölgeler ve popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Küresel tahminler, 2017 yılında dünya genelinde 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsise bağlı ölüm olduğunu göstermektedir (18). Bununla birlikte, tanı kriterlerindeki ve kodlama uygulamalarındaki kısıtlılıklar nedeniyle sepsisin epidemiyolojisinin incelenmesi zordur (1,19).

Çalışmalar, sepsis insidansının genel olarak gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (20). Çin'de, hastane çapında sepsisin genel prevalansı %3,8 olarak tahmin edilirken, YBÜ sepsis prevalansı %25,5 olarak bulunmuştur (21). Kore'de ICD-10 kodlu sepsis prevalansı %0,7 ile önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (22).

Sepsis epidemiyolojisi hasta özellikleri ve hastaların komorbiditelerinden de etkilenmektedir. Afganistan, sepsis prevalansının 3 yaşın altındaki çocuklarda ve erkeklerde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (20). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şokun 30 günlük mortalite oranı sırasıyla %55,8 ve %70 olarak bulunmuştur (23).

Sepsis epidemiyolojisinde zamansal eğilimler de gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalar, son yirmi yılda sepsisle ilişkili mortalitede bir düşüş olduğunu bildirmiştir. (24). Sepsisin epidemiyolojisi, yaygınlığını ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsis, yılda yaklaşık 850.000 acil servis başvurusuna, 600.000'den fazla hastane yatışına ve yaklaşık 90.000 hastane içi ölüme sebebiyet vermektedir (25,26). Sepsisin yükü gelişmiş ülkelerle sınırlı değildir; düşük ve orta gelirli ülkelerde bildirilen önemli ölüm oranlarıyla da küresel bir sağlık sorunudur (27).

2.3. Sepsis'in Önemi ve Acil Servisteki Yeri

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtı ile karakterize, organ disfonksiyonuna sebebiyet veren, derhal tanınmaz ve tedavi edilmez ise potansiyel olarak ölüm ile sonuçlanan kritik bir durumdur. Acil servis (AS) genellikle sepsis hastaları için ilk temas noktası olarak hizmet verdiğinden dolayı, sepsisin acil tıptaki önemi yadsınamaz. Acil serviste sepsisin zamanında teşhis edilmesi ve yönetilmesi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi, ölüm oranlarının azaltılması ve sağlık hizmeti kaynaklarının verimli bir şekilde kullanılmasının sağlanması için gereklidir (25).

Acil serviste, bakım noktası ultrasonografisi (POCUS) septik hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için değerli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmalar, POCUS'un acil servis hekimlerinin tanısal yeteneklerini artırabileceğini ve apse veya sıvı koleksiyonları gibi sepsisin altında yatan nedenlerin daha hızlı belirlenmesine olanak sağlayabileceğini göstermektedir (28).

Acil serviste sepsis yönetiminin kritik yönlerinden biri, Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzları gibi kanıta dayalı olan kılavuzların uygulanmasıdır. Bu kılavuzlar, sepsisin etkilerini azaltmak için erken tanının, antibiyotik tedavisinin hızlı bir şekilde başlanması ve destekleyici bakımın önemini vurgulamaktadır (29). Çalışmalar, bu kılavuzlara uyulmasının, mortalite oranlarının azaltılması da dahil

olmak üzere hasta sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir (30). Örneğin, sepsisin fark edilmesinin ardından ilk bir saat içinde antibiyotiklerin uygulanması, mortalitede belirgin bir azalma ile ilişkilidir (31).

2.4. Sepsis Patofizyolojisi

2.4.1. Enfeksiyon ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Sepsisin patofizyolojisi, enfeksiyonun tetiklediği sistemik inflamatuvar yanıtlar ile sonuçta çoklu organ disfonksiyonuna yol açabilen düzensiz immün reaksiyonlar arasındaki oldukça karmaşık bir etkileşimdir. Günümüzde sepsis anlayışı, en son kılavuzlarında tanımlandığı gibi, öncelikle enfeksiyona karşı düzensiz bir konakçı yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden bir organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1,32).

Özünde sepsis, konakçının bağışıklık sisteminin enfeksiyonu ortadan kaldırma çabasıyla paradoksal olarak geniş doku hasarını teşvik ettiği anormal bir immünolojik yanıt durumudur. Bu durum, sepsisin, septik şoka ve ölümcül sonuçlara doğru ilerleyebilecek şiddetli enflamasyonla sonuçlanır. Özellikle, patojenler tarafından tetiklenen pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, konakçı içinde dramatik bir inflamatuvar kaskadın başlamasına sebep olur (33).

Bu inflamatuvar yanıtın kilit molekülleri arasında, sadece patojenlerle savaşmakla kalmayıp aynı zamanda vücuttaki sitokin ortamını da düzenleyen bağışıklık hücreleri olan nötrofiller ve makrofajlar yer almaktadır. Bu hücrelerin düzensizliği sepsis patofizyolojisinde kritik bir faktördür çünkü hiperaktivasyonları, nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) oluşmasına ve makrofaj piroptozunun artmasına yol açarak her ikisinde de zararlı sistemik inflamasyona katkıda bulunabilir (34,35). Piroptoz, immün yanıtı artıran ve sepsis hastalarında sıklıkla görülen lokal ve sistemik hasara katkıda bulunan pro-inflamatuvar faktörlerin salınmasıyla karakterize programlanmış bir hücre ölümü şeklidir (36).

Dahası, sepsis sırasında makrofajlardaki otofajinin önemli bir rol oynadığı, bu hücrel geri dönüşüm sistemindeki bozulmanın enflamasyonu şiddetlendirdiğini göstermektedir (37). Hiper-inflamatuvar bir durumdan, düzenlenmiş bir yanıtla etkili bir şekilde geçiş yapılamaması, sepsisin önemli bir yönünü vurgular: bifazik bir bağışıklık yanıtı. Bu yanıt başlangıçta hiper-inflamasyonla başlar ve ardından da ikincil

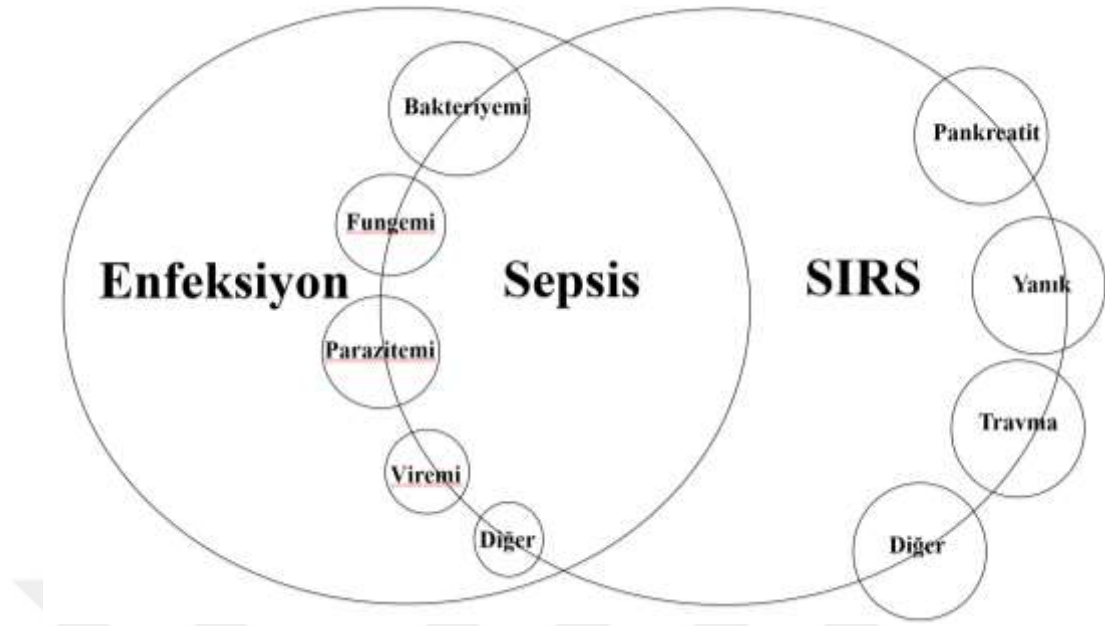
enfeksiyonlara yatkınlık ve uzun vadeli morbidite üzerinde belirgin etkileri olan bir immünosupresyon durumu ortaya çıkar (38).

Sepsisin metabolik sonuçları, özellikle de anaerobik glikolize doğru kayma, klinik tabloyu daha da karmaşık hale getirir. Bu metabolik değişim sırasında üretilen yüksek laktat seviyeleri yalnızca doku hipoperfüzyonunun bir göstergesi olmakla kalmaz; aynı zamanda immün hücre modülasyonuna ve inflamatuvar süreçlerin sürdürülmesinde de rol alır (39,40). Artan kanıtlar, değişmiş lipid metabolizması da dahil olmak üzere metabolik dengesizlikler ile septik hastalarda sıklıkla gözlenen miyokardiyal disfonksiyon arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (41,42).

Septik hastalarda inflamatuvar araçlar ile pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu arasındaki etkileşimden kaynaklanan ciddi bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), bu karmaşıklığı daha da artırmaktadır. Bu durum, koagülopati sepsiste mortalite oranlarını önemli ölçüde etkileyebileceğinden, terapötik müdahaleler sırasında koagülasyon parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi ihtiyacının altını çizmektedir (32,43).

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS), enfeksiyonlar, travma, yanıklar ve diğer yaralanma süreçleri dahil olmak üzere çeşitli uyaranlar tarafından ortaya çıkarılan patolojik bir inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. SIRS'nun temel özellikleri arasında hipertermi veya hipotermi, taşikardi, taşipne ve lökositoz veya lökopeni yer alır. SIRS tanımı, vücudun bir yaralanma veya enfeksiyona karşı verdiği yanıtı vurgular ve özellikle sepsis ve çoklu organ yetmezliği sendromu (ÇOYS) bağlamında klinik olarak ciddi hastalıkların tanımlanması ve yönetimi için kritik öneme sahiptir (44,45,46).

SIRS'nun temel bileşenleri arasında 38°C 'den yüksek veya 36°C 'den düşük vücut sıcaklığı, taşikardi (kalp hızı > 90 atım/dk), takipne (solunum hızı > 20 nefes/dk veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) ve lökositoz veya lökopeni (beyaz kan hücresi sayısı > 12.000 hücre/ mm^3 veya < 4.000 hücre/ mm^3) yer alır (Tablo 1). SIRS, enfeksiyonlar, travma, pankreatit ve diğer birçok etkene bağlı olarak ortaya çıkabilir ve özellikle sepsis ile SIRS'nun diğer formları arasında ayırım yapmanın zorlaştığı ağır vakalarda klinik tabloyu karmaşıklarır (47).



Şekil 1. SIRS Şeması

Tablo 1: SIRS Kriterleri (≥ 2 Kriter)

Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
Taşikardi (kalp hızı > 90 atım/dk)
Takipne (solunum hızı > 20 nefes/dk veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (4.3 kPa))
Lökositoz veya lökopeni (beyaz kan hücresi sayısı > 12.000 hücre/ mm^3 veya < 4.000 hücre/ mm^3)

2.4.2. Organ Yetmezliklerinin Gelişim Mekanizması

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt ile karakterize olan, genellikle çoklu organ yetmezliğine yol açan ve kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini temsil eden karmaşık bir patofizyolojik durumdur (1, 48). Sepsiste organ disfonksiyonunun mekanizmalarını anlamak, çeşitli biyolojik ve patolojik yolları değerlendiren bütüncü bir yaklaşımı gerektirir. Temel husus, sepsis ile ilişkili immün düzensizlikte yatmaktadır; burada başlangıçtaki hiper-inflamatuvar yanıtı tipik olarak bir anti-inflamatuvar faz takip eder, bu da immünsupresyona ve ikincil enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa yol açar (49,50,51). İlk sitokin fırtınası önemli hücre ve doku hasarına neden olabileceğinden, bu ikili

aşama organ disfonksiyonuna ilerleyişi anlamak için kritik bir öneme sahiptir (49,52,53).

Sepsis sırasındaki inflamatuvar yanıt, aktive olmuş bağışıklık hücrelerinden tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökinler (IL-1, IL-6) gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin salınması aracılığıyla eder (50,51,54). Bu inflamatuvar ortam, sepsisle ilişkili organ yetmezliğinin önemli yönlerinden olan artmış vasküler geçirgenlik, koagülopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gelişimi şeklinde kendini gösteren endotel disfonksiyonuna yol açabilir (55,56,57). Endotel hücreleri vasküler homeostazın korunmasında çok önemli bir rol oynar ve bunların bozulması doku ödemi ve bozulmuş organ perfüzyonu gibi ciddi sonuçlara yol açabilir (58,59).

Sepsisle ilişkili organ disfonksiyonunda önemli olan bir diğer faktör de mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif strestir. Sepsis sırasında, bağışıklık hücrelerinin hiperaktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimine yol açarak mitokondriyal hasara neden olur, bu da hücresel enerji üretimini bozar ve hücresel apoptozu başlatır (60,61,62). İnflamasyon ve oksidatif stres arasındaki etkileşim sadece hücrelere zarar vermekle kalmaz aynı zamanda otofajik süreçleri de etkileyerek hasarlı olan organellerin temizlenmesinin bozulmasına ve dolayısıyla organ disfonksiyonunun daha da şiddetlenmesine neden olur (53,63,64).

Oksidatif hasar ve mitokondriyal işlev bozukluğu özellikle kalp, karaciğer ve böbrekler gibi yüksek metabolik gereksinimleri olan organlar için zararlı olabilir. Örneğin sepsis, böbreklerde iskemi, inflamatuvar hasar ve dolaşımdaki araçlardan kaynaklanan toksik etkilerin bir kombinasyonu sonucunda akut böbrek hasarına (ABH) yol açabilir (65,66). Sepsiste ABH patofizyolojisi, glomerüler endotel hasarı, interstisyel inflamasyon ve tübüler hücre apoptozunu içeren multifaktöriyel bir durumdur (50,56,66). Sitokinler ve inflamatuvar araçlar, glomerüler hiperpermeabiliteye ve tübüler hasara yol açarak böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir (66,67,68).

Karaciğer, sepsis sırasında etkilenen diğer bir kritik organdır ve hiperinflamatuvar yanıt karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (50,54,62). Karaciğer toksinlerin metabolize edilmesinde ve akut faz reaktanları proteinleri gibi proteinlerin sentezlenmesinde merkezi bir rol oynar, ancak hepatosit hasarı, inflamatuvar

infiltrasyon ve bozulmuş kan akışı sebebiyle sepsis sırasındaki işlevi tehlike altına girer (60,65,69). Özellikle, karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişmesi septik hastalarda daha kötü bir prognozla yakından ilişkilidir; sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru, sepsiste genel ciddiyetin önemli bir göstergesi olarak karaciğer fonksiyonunu içerir (50,51,70).

Mikrobiyomun sepsisteki rolü, organ disfonksiyonu mekanizmalarına ilişkin anlayışımızı tamamlayan yeni bir araştırma alanıdır. Disbiyozis, proinflatuar bir duruma katkıda bulunabilir, konağın enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisini etkileyebilir ve potansiyel olarak organ yetmezliğine yol açabilen sistemik inflamasyon gelişimini kolaylaştırabilir (55,56,71). Bağırsak bariyerindeki bozulma genellikle sepsise eşlik ederek bakterilerin ve endotoksinlerin kan dolaşımına geçmesine zemin hazırlayarak inflamatuar yanıtı daha da kalıcı hale getirir (51,55,71).

2.4.3. Sepsis ve İmmün Yanıt

Karmaşık patofizyolojisi, proinflatuar ve anti-inflatuar yanıtlar arasında bir denge içerir ve bu denge bozulduğunda hem hiperinflamasyon ile hem de immün baskılanma ile sonuçlanabilir (52,72,73,74). Sepsisin başlangıcında, aktive olmuş bağışıklık hücrelerinden TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımıyla yönlendirilen başlangıçta hiperinflatuar bir yanıt vardır (51,74). Bu “sitokin fırtınası” sepsisin ayırt edici özelliğidir ve ateş, taşikardi ve organ yetmezliği gibi sepsisin klinik belirtilerini şiddetlendirerek yaygın doku hasarına neden olabilir (51,75). Bu aşırı tepki, vasküler sızıntıya, tromboza ve en nihayetinde de çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açtığından dolayı zarar vericidir (51,74).

Sepsis ilerledikçe, “immünoparaliz” olarak bilinen bir paradoksal fenomen ortaya çıkar. İlk hiperinflatuar fazının ardından, T-hücrelerinin tükenmesi, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) aktivitesinin azalması ve sitokin üretiminin azalması ile karakterize edilen derin bir immünosupresif durum ortaya çıkar (51,74,76). Bağışıklık durumundaki bu değişiklik sadece vücudun devam eden enfeksiyonlarla mücadele etme kabiliyetini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda bireyleri ikincil enfeksiyonlara daha yatkın hale getirerek mortalite oranını büyük ölçüde etkiler (74,76,77). Özellikle, bu hücreler etkili adaptif bağışıklık için kritik öneme sahip olduğundan dolayı, CD4+ T hücreleri ve B hücrelerinin işlev bozukluğu mortalite üzerinde etkilidir (77,78,79).

Bu bağlamda, çeşitli bağışıklık hücresi tipleri önemli roller oynamaktadır. Örneğin, makrofajlar sepsiste çeşitli işlevsel durumlar sergileyerek dinamik bir şekilde proinflamatuvar rollerinden anti-inflamatuar rollerine geçiş yaparlar (52,78). Nötrofiller de değişikliklere uğrar; aşırı aktivasyonları ve ardından gelen apoptoz veya işlevsiz durumları uzun süreli inflamasyona ve doku hasarının artışına katkıda bulunabilir (52,72,80). Dahası, doğal öldürücü (NK) hücreler ve değişmez doğal öldürücü T hücrelerinin (dDÖTh) sepsisin erken aşamalarında koruyucu etkiler gösterdikleri, ancak hastalık ilerledikçe işlevlerinin azalabileceği bulunmuştur (52,72,74).

Sepsiste immün yanıt çeşitli metabolik süreçler tarafından da düzenlenir. Örneğin, glikoliz ve oksidatif fosforilasyonun düzensizliği sebebiyle, glikoz metabolizmasında gerçekleşen değişiklikler, septik hastalarda bağışıklık fonksiyonunun yerine getirilmesini zorlaştırır (54,81). Bu düzensiz enerji metabolizması, immün hücre duyarlılığında değişikliklere neden olarak sepsiste olan inflamasyon ve immunsupresyon döngüsünü devam ettirir (54,82).

Ortaya çıkan kanıtlar, epigenetik modifikasyonların sepsis esnasında immün yanıtları şekillendirmesindeki rolünü vurgulamaktadır. Histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlenmesi, bağışıklık hücrelerinin sepsise nasıl yanıt vereceğini belirlemede kritik öneme sahiptir ve hem proinflamatuvar yolları hem de düzenleyici yolları etkiler (83,84).

2.5. Sepsis Tanı ve Risk Sınıflandırması

2.5.1. Sepsis Tanı Kriterleri

Üçüncü Uluslararası Konsensüs Konferansı sırasında oluşturulan Sepsis-3 tanımı, sepsisi “enfeksiyona karşı düzensiz bir konak tepkisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak nitelendirmektedir. Bu tanım klinik ortamlarda, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunda iki veya daha fazla puanlık bir artış veya hızlı SOFA (qSOFA) skorunda iki veya daha fazla puanlık bir artış olarak tanımlanır ve bu da %10’u aşan yüksek bir ölüm riskine işaret eder (1). SOFA skoru solunum fonksiyonu, pıhtılaşma, karaciğer ve böbrek sistemleri, kardiyovasküler stabilite ve nörolojik durum dahil olmak üzere çeşitli klinik parametreleri içerir ve böylece organ fonksiyonunun kapsamlı bir değerlendirmesini yansıtır (32,64).

Ayrıca SIRS kriterleri, Sepsis-3 tanımlarında daha az güvenilirse de, ilk tarama ve risk değerlendirmesi için bilgilendirici olmaya devam etmektedir. Ateş, hipotermi, taşikardi ve solunum anormallikleri dahil olmak üzere iki veya daha fazla SIRS kriterinin varlığı, özellikle bilinen enfeksiyonları olan ateşli hastalarda sepsis riskinin arttığına işaret edebilir (45).

Sepsisin daha ciddi bir evresi olan septik şok, sepsisten kaynaklanan, ortalama arter basıncını korumak için vazopressör tedavi gerektiren inatçı hipotansiyon ile karakterize, genel doku hipoperfüzyonunun göstergesi olan yüksek laktat seviyeleri ile birlikte tanımlanır (1,15).

Sepsis tanısı koyarken, sağlık uzmanları laboratuvar bulgularını ve klinik göstergeleri de dikkate almalıdır. Örneğin yüksek prokalsitonin seviyeleri sepsise bağlı önemli inflamatuvar süreçleri düşündürmektedir (48,74). Yüksek C-reaktif protein (CRP) ve D-dimer seviyeleri gibi inflamasyon belirteçleri, immün yanıtın şiddetini ve buna bağlı organ disfonksiyonu riskini tahmin etmede potansiyel olarak yardımcı olabilir (52). Sepsis değerlendirmesi yapılan kritik hastalarda presepsin kullanımı, septik sonuçları ve akut böbrek hasarı ve solunum sıkıntısı gibi komplikasyonları öngörmede umut vaat ettiğini göstermiş ve böylece zamanında müdahaleleri kolaylaştırmıştır (85,86). Çalışmalar, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin kombinasyonunun tanısal doğruluğu artırabileceğini ve hasta sonuçları için kritik olan sepsis tedavi protokollerinin başlatılmasında zamanlamayı iyileştirebileceğini vurgulamaktadır (68).

2.5.2. Acil Servislerde Sepsis Risk Değerlendirme Yöntemleri

Acil servislerde, sepsisin hızlı bir şekilde tanınması ve etkili bir şekilde yönetilmesi, bu durumla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir. Acil servisler, birçok septik hasta için ilk bakım noktası olarak hizmet vermekte ve etkili sepsis risk değerlendirme stratejilerinin uygulanmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Sepsis risk değerlendirmesinde temel unsurlardan biri, belirlenmiş klinik kriterlerin ve skorlama sistemlerinin uygulanmasıdır. SOFA ve qSOFA skorlarının uygulanması, klinik uygulamada sepsisin tanımlanmasını önemli ölçüde geliştirmiştir. Bu skorlama sistemleri organ disfonksiyonunun derecesini değerlendirmekte ve

özellikle kritik bakım ortamlarında klinisyenlere erken tanıda yardımcı olan hızlı değerlendirmeler sağlamaktadır. Çok sayıda çalışma, enfeksiyon belirtileri gösteren hastalar arasında mortaliteyi öngörmede bu araçların doğruluğunu onaylamış ve bunları sepsis risk değerlendirme stratejilerinin önemli bileşenleri haline getirmiştir (15,17).

Klinik skorlama sistemlerine paralel olarak, biyobelirteçler de sepsis teşhisi için kritik araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Presepsin, prokalsitonin (PCT) ve CRP, sepsisin erken teşhisinde umut vaat eden, hastalık şiddeti ve hasta sonuçları ile ilgili prognostik bilgi sağlayan biyobelirteçler arasındadır. Çalışmalar, yüksek PCT seviyelerinin sepsis şiddeti ile ilişkili olduğunu ve bir tanı aracı olarak kullanımını desteklediğini göstermektedir (48,86). Ek olarak, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesinin, klinik araçlarla birleştirildiğinde sepsis tanılarının doğruluğunu artırdığı öne sürülmüştür (51,74).

POCUS artık acil serviste sepsis ile ilişkili hemodinamik instabiliteyi değerlendirmek için değerli bir yardımcı olarak kabul edilmektedir. Bu non-invaziv yaklaşım, klinisyenlerin vasküler durumu ve organ perfüzyonunu görselleştirmesine ve görsel olarak değerlendirmesine olanak tanıyarak terapötik müdahalelere rehberlik eden anında bilgiler sağlar. Sepsis yönetiminde POCUS uygulaması, septik hastalarda altta yatan hemodinamik dengesizlikleri hızlı bir şekilde ortaya çıkarma ve zamanında karar vermeyi kolaylaştırma kabiliyeti nedeniyle savunulmaktadır (28,45). Ayrıca, sublingual mikrosirkülasyonun elde tutulan vital mikroskopu (HVM) aracılığıyla görsel değerlendirilmesi, sepsiste yaygın bir patofizyolojik fenomen olan ve hasta sonuçlarıyla doğrudan ilişkili mikrovasküler disfonksiyonun belirlenmesine yardımcı olabilir (7,8).

Septik hastalarda patojenlerin ve antimikrobiyal direnç genlerinin hızlı bir şekilde tanımlanması için damlacık dijital PCR (ddPCR) gibi yenilikçi biyomoleküler teknikler araştırılmıştır. Bu son teknoloji, yüksek hassasiyeti ve aynı anda birden fazla patojeni tespit etme kabiliyeti sayesinde klinik uygulama için umut vaat etmekte olup hızlı ve hedefe yönelik antimikrobiyal tedaviyi kolaylaştırmaktadır (31).

2.6. Sepsis Yönetimi ve Tedavi Protokolleri

2.6.1. İlk Saat Yönetimi (Altın Saat)

Surviving Sepsis Campaign, sepsisin erken tanınması ve zamanında yönetimini vurgulayan, agresif sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotik tedavisi ve ilk kritik bakım saati içinde yaşamsal belirtilerin ve laboratuvar parametrelerinin izlenmesini içeren kanıta dayalı kılavuzlar sunmaktadır (26,29). Surviving Sepsis Campaign'in önerileri, erken tanıma, antibiyotiklerin derhal uygulanması ve sıvı resüsitasyonu gibi unsurları içeren '1. Saat Paketi'nin öneminin altını çizmektedir (87,88). Ampirik kanıtlar, bu protokoller sıkı bir şekilde takip edildiğinde hasta sonuçlarında belirgin bir iyileşme olduğunu göstermektedir. 1. Saat Paketi'ne bağlılık, hastalar arasında hastane içi ölüm oranlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (89). Özellikle, kan kültürlerinin alınması ve erken sıvı resüsitasyonu bu paketin kritik bileşenleridir (90).

Sıvı resüsitasyonu da bu erken yönetim aşamasında temel bir rol oynar. Tipik olarak kristaloidler olmak üzere intravenöz (IV) sıvıların verilmesi, öncelikle yeterli perfüzyonun yeniden sağlanması için sepsisli hastaların tedavisinde bir kriterdir (25). İlk saatin ardından, klinisyenler hastanın hemodinamik durumunu yakından takip etmeli ve daha ileri resüsitasyon önlemlerini belirlemek için laktat seviyeleri ve idrar çıkışı gibi parametreleri kullanmalıdır (25,29). Kılavuzlar, hastaların hemodinamik yanıtlarına göre ilk saat içinde 30 mL/kg'lık bir başlangıç sıvı bolusu önermektedir (26). POCUS uygulaması, sıvı durumunun teşhisine ve yetersiz kardiyak output veya abdominal patoloji gibi komplikasyonların belirlenmesine yardımcı olmak için hızlı bir değerlendirme aracı olarak ilgi görmüştür (28).

Erken ampirik antibiyotik tedavisi çok önemlidir, çünkü gecikilen her saat ölüm riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (73). Çalışmalar, antibiyotiklerin zamanında uygulanmasının sepsisle ilişkili ölüm oranını önemli ölçüde azaltabileceğini ve tasarruf edilen her saat için sonuçların iyileştiğini göstermektedir (88).

Antibiyotiklere ve sıvı resüsitasyonuna ek olarak, biyobelirteçlerin ve hemodinaminin izlenmesi ilk tedavi döneminde çok önemlidir. Sıvı yanıtılığının dinamik ölçümleri, laktat klirensi ve yaşamsal belirti takibi, müdahalelerin etkinliği hakkında bilgi verebilir (29,44).

2.6.2. Sıvı Tedavisi ve Hedefe Yönelik Tedavi

Sepsis yönetiminin temel ilkeleri arasında sıvı tedavisi yer almaktadır. İntravenöz sıvılar, özellikle acil resüsitasyonun gerekli olduğu sepsisin erken evrelerinde, hemodinamik stabiliteyi yeniden sağlamak için birincil müdahale olarak çok önemli bir rol oynamaktadır (29,88). Surviving Sepsis Campaign, “1. Saat Paketi”nin bir parçası olarak intravenöz sıvıların zamanında uygulanmasının önemini vurgulamaktadır (29,88). Erken sıvı resüsitasyonu, septik şok ile başvuran hastalarda mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (89). Bununla birlikte, erken sıvı resüsitasyonu çok önemli olmakla birlikte, aşırı sıvı yüklenmesi potansiyeli ve buna bağlı olarak uzamış mekanik ventilasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ilerleyici akut böbrek hasarı (ABH) gibi yan etkiler konusunda endişeler bulunmaktadır (93,94).

Surviving Sepsis Campaign'in kılavuzları, sepsisin fark edilmesinin ardından ilk bir saat içinde 30 mL/kg'lık bir başlangıç standardını hedefleyerek, başta kristaloid solüsyonlar olmak üzere IV sıvıların erken uygulanmasını savunmaktadır (91,92). Ayrıca albümin gibi kolloid solüsyonların kullanılması, onkotik basıncın korunmasına yardımcı olabileceğinden ve daha fazla sıvı kaymasını önleyebileceğinden, büyük hacimlerde kristalloidlerin gerekli olduğu bazı senaryolarda faydalı olabilir (95).

2.6.3. Antibiyotik Yönetimi ve Diğer Farmakolojik Yaklaşımlar

Sepsisin etkili yönetimi, özellikle de erken antibiyotik tedavisi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Tedavideki gecikmeler artan ölüm oranlarıyla ilişkili olduğundan, altta yatan enfeksiyonları hedef almak için sepsis tanımlandıktan sonra antibiyotikler derhal uygulanmalıdır. Yapılan bir çalışmada, hipotansiyon başlangıcından sonra antibiyotik uygulamasında gecikilen her saat için sağkalımın ortalama %7,6 oranında azaldığı bulunmuştur. Bu nedenle, sepsiste antibiyotik yönetimini kolaylaştırmak, sağkalım oranlarını artırmak için çok önemlidir (87).

Geniş spektrumlu antibiyotikler genellikle ilk sepsis tedavisi için önerilir çünkü kültür sonuçları beklenirken çok çeşitli patojenlere hitap edebilirler (23). Antibiyotik seçimi, yerel direnç durumları ve hastanın klinik durumu tarafından yönlendirilebilir (59). Ayrıca, bazı hızlı tanı araçları patojenlerin erken tanımlanmasında umut vaat

etmektedir, böylece antibiyotik tedavisinin daha etkili bir şekilde uyarlanmasına yardımcı olmaktadır (31). Bu hassasiyet, klinik sonuçların iyileşmesine ve sepsis yönetimiyle ilişkili ölüm oranlarının azalmasına yol açabilir (88).

Antibiyotik tedavisinin yanı sıra, yardımcı farmakolojik stratejilerin sepsis sonuçlarını iyileştirmedeki potansiyel rolü giderek daha fazla kabul görmektedir. Hidrokortizon gibi kortikosteroidlerin, immün yanıtı modüle etmeye ve inflamasyonu azaltmaya yardımcı olarak septik şok hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir (96). Ayrıca, C vitamini immünomodülatör etkileri ve antioksidan özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Son çalışmalar, yüksek doz C vitamininin septik hastalarda oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltarak sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (97,98).

Ek olarak, Beclin-1'e bağlı otofaji modülasyonu da dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan tedaviler, sepsis sırasında miyokardiyal dokuyu korumak için araştırılmaktadır ve bu da spesifik hücresel yolların hedeflenmesinin tedavi için yeni yollar sunabileceğini düşündürmektedir (99).

2.7. Acil Serviste Sepsis Yönetiminin Zorlukları ve Çözümleri

2.7.1. Acil Servislerin Kapasite Sorunları

Acil servisler, yoğun taleplerle karşılaşan sağlık hizmetlerinin kritik bir parçasıdır ve sepsis gibi acil durumların yönetiminde yaşanan zorluklar dikkate alınmalıdır. Sepsis yönetiminin karmaşıklığı, hastaların acil servislere başvurduğunda sıklıkla yaşadığı uzun bekleme süreleriyle de bağlantılıdır. Bu bekleme süreleri, hastaların durumlarının ağırlaşmasına ve dolayısıyla mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır (87). Aşırı kalabalık acil servisler bağlamında, sağlık hizmeti sağlayıcıları, sepsis yönetimi için çok önemli olan zamanında değerlendirme ve müdahalede önemli zorluklarla karşılaşmaktadır. Ortaya çıkan kanıtlar, acil servislerin aşırı kalabalık olması ile septik hastaların hem tanı hem de tedavisindeki gecikmeler arasında bir korelasyon olduğunu ve sonuçta prognoz ve ölüm oranlarını etkilediğini göstermektedir (100,101).

Sepsisin zaman açısından kritik bir durum olması, hızlı bir şekilde tanımlanmasını ve müdahale edilmesini gerektirmektedir. Kalabalık bir acil servis ortamında, ilk triyaj ve klinik değerlendirme protokolleri genellikle tehlikeye girer. Bu verimsizlik, sağlık sistemlerindeki aşırı kalabalık senaryoların karakteristiği olan

yüksek hasta devri, yetersiz personel ve yetersiz kaynaklar gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır (102,103). Sistematik bir inceleme, uzun süreli acil servis kalışlarıyla ilişkili daha yüksek bir ölüm oranı bildirmiş, resüsitasyonun ve uygun tedavilerin zamanında başlatılmasının septik hastalar için olumsuz sonuçları önemli ölçüde azaltılabileceğini vurgulamıştır (104,105).

2.7.2. Tanı ve Tedavide Gecikme Nedenleri

Sepsis tanısındaki gecikmelerin başlıca nedenlerinden biri, sepsisin doğası gereği başlangıç semptomlarının non-spesifik olmasıdır. Sepsis, diğer durumları taklit eden ve tanısal karışıklığa yol açan çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir (17). Zamanın çok önemli olduğu bir ortamda, klinisyenler ateş ve taşikardi gibi erken sepsis belirtilerini daha az kritik diğer hastalıkların belirtileri olarak yanlış yorumlayabilirler (32). Sepsisi tanımlamak için kullanılan SIRS kriterleri geniştir ve enfeksiyöz olmayan nedenlerle örtüşmesi uygulayıcıları yanıltarak uygun müdahalede gecikmelere neden olabilir (2).

Acil servislerin kalabalıklığı, sepsis tanısının konmasında ve tedavisinin gecikmesinde önemli bir sebeptir ki, buna bağlı olarak da prognozu kötü etkilenir ve mortalitesi artar (100,101). Acil servisin kalabalık olmasının bir sonucu olarak antibiyotik uygulamasında gecikme yaşandığının bildirilmesi, sepsis yönetiminin zamanında yapılmasını sağlamak için sistemik değişikliklerin gerekliliğini vurgulamaktadır (90,101).

Laboratuvar gecikmeleri de sepsisin zamanında teşhis edilmesinde önemli bir engel teşkil etmektedir (31). Sepsis şüphesi olan hastalara sıklıkla kan kültürleri ve serum laktat ölçümleri de dahil olmak üzere çok sayıda laboratuvar testi uygulanır ve bu sonuçların alınması veya işlenmesindeki gecikmeler hayat kurtarıcı tedavilerin başlatılmasını geciktirebilir (104). POCUS, prokalsitonin, ddPCR ve presepsin gibi gelişmiş testler dahil olmak üzere hızlı tanısal test teknikleri, tanısal geri dönüş sürelerini iyileştirmek ve nihayetinde hasta sonuçlarını iyileştirmek için araştırılmaktadır (28,31,48,86).

2.7.3. Eğitim ve Multidisipliner Yaklaşımlar

Sepsis yönetiminde eğitim, sağlık çalışanlarının güncel klinik kılavuzlara ve yönetmeliklere uyumunu artırır. Aynı zamanda çok disiplinli bir yaklaşımı teşvik

edilmelidir. Acil servislerde sepsis yönetimi sırasında hemşireler, doktorlar ve diğer sağlık personeli arasında etkin iletişim ve iş birliği, hastaların tedavi kalitesini artırmaktadır.

Bu kılavuzlar, acil servislerde sepsis belirtilerinin tanınmasını ve tedavi edici müdahalelerin hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesini vurgular (106). Araştırmalar, sepsis eğitimi alan hemşirelerin, sepsisi daha hızlı tanıma ve yönetme becerisinin arttığını göstermiştir (107,108). Hemşirelerin sepsis yönetimindeki bilgi ve özgüven seviyelerinin artırılması, hastaların acil servise başvurduğunda doğru bir şekilde değerlendirilmesini ve hızlı bir müdahale ile tedavi edilmelerini sağlar (108).

2.8. Sepsiste Yenilikçi Yaklaşımlar ve Teknolojiler

Sepsis, organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüm oranlarının artmasına neden olabilen, enfeksiyona karşı düzensiz bir konakçı tepkisi ile karakterize edilen, küresel olarak kritik bir sağlık sorunu olarak hizmet vermektedir. Sepsisle mücadele çabaları genellikle erken teşhis, gelişmiş yönetim ve daha iyi hasta sonuçlarını hedefleyen yenilikçi yaklaşımları ve teknolojileri bir araya getirmektedir. Son araştırmalarda, yapay zeka (YZ), biyoinformatik ve sepsis bakımını potansiyel olarak dönüştürebilecek gelişmiş tıbbi teknolojilerin uygulanmasına odaklanan çok sayıda yenilikçi stratejiyi ortaya koymaktadır.

Hasta verilerini entegre etmek ve sepsis başlangıcını tahmin etmek için algoritmalar kullanmak için YZ destekli sistemler kullanılması, zamanında müdahaleleri kolaylaştırabilir. Örneğin, YZ modelleri sepsis mortalitesini izleme ve tahmin etme becerisini başarılı bir şekilde göstererek düşük kaynaklı ortamlarda giyilebilir sensörlerin kullanılmasının fizibilitesini ortaya koymuştur (109,110). Makine öğreniminin klinik verilerle entegrasyonu, erken tespit yöntemlerini geliştirebilir ve tedavi hassasiyetini artırabilir (111). Bu tür araçlar, sepsis vakalarında kritik tedavilerin uygulanması için geçen süreyi büyük ölçüde azaltma kapasitesine sahiptir.

İmmünomodülatör tedaviler de sepsisin ortaya çıkardığı inflamatuvar yanıtı hedef alan yenilikçi tedavi yaklaşımları olarak ortaya çıkmıştır. Son araştırmalar, aşırı baskılama olmadan bağışıklık tepkilerini düzenleyen nanopartikül bazlı tedaviler de dahil olmak üzere bazı yeni tedavilerin umut verici rolünü vurgulamıştır (112,113).

Örneğin, seryum oksit nanopartikülleri, enflamasyon ve bağışıklık tepkisinde yer alan kritik sinyal yollarını etkileyerek sepsis kaynaklı serebral hasar üzerinde önemli bir etki göstermiştir (114). Bu teknolojik gelişmeler, farklı sepsis hastalarında karşılaşılan benzersiz patofizyolojik durumlara hitap edebilecek daha kişiselleştirilmiş tedavilerin önünü açmaktadır.

Nanozimler ve diğer nano ölçekli terapötik ajanlar, sepsis yönetiminde yenilikçi tedavi çalışmaları arasında ön saflarda yer almaktadır. Bu ajanlar enzim işlevlerini taklit edecek, inflamatuvar tepkileri modüle edecek ve vücuttaki oksidatif stresi azaltacak şekilde tasarlanmıştır, bu da onları sepsis tedavisinde özellikle avantajlı kılmaktadır (112). Yapılan bir çalışmada, nanozim tedavisinin, sepsis hastalarında bağışıklık modülasyonunu ve inflamasyon inhibisyonunu doğrudan etkileyerek sepsis sonuçlarını iyileştirmedeki etkinliğini göstermektedir (112). Bu araçlar, zararlı reaktif oksijen türlerini (ROT) azaltan reaksiyonları katalize ederek sistemik enflamasyonun çözülmesini kolaylaştırabilir ve kritik sepsis atakları sırasında hayati organ fonksiyonlarını korumak için umut vericidir.

2.8.1. Biyobelirteçlerin Kullanımı

CRP kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve sepsis yönetiminde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamasyona yanıt olarak üretilen bir akut faz proteindir (67). Sepsiste CRP yüksekliği sistemik inflamasyonun göstergesidir ve hastalık şiddeti ve hasta prognozu ile ilişkilendirilmiştir (115,116).

Laktat, sepsis hastalarında sıklıkla artan doku hipoperfüzyonu ve anaerobik metabolizmanın iyi bilinen bir belirteçidir. 2 mmol/L'den yüksek bir laktat seviyesi daha yüksek mortalite riskine işaret eder (1,15). Anaerobik metabolizmanın bir yan ürünü olmasının dışında immün yanıtların modülasyonunda da görev alan laktatın yükselmesi, inflamasyonu şiddetlendirerek ya da immünsupresyon yaparak septik tabloyu şiddetlendirebilir (40,74).

Prokalsitonin, kalsitoninin bir öncüsüdür ve bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilir, sepsis ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtlar sırasında belirgin şekilde artar (67). Çalışmalar yüksek PCT seviyelerinin sepsis şiddeti ile ilişkili olduğunu ve sepsiste bir tanı aracı olarak kullanımını desteklediğini göstermektedir (48,86). Tedavi

sırasında PCT seviyelerindeki düşüş ise tedaviye olumlu bir yanıt olduğunu gösterebilir veya antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesine yardımcı olabilir (48).

Önemli ölçüde dikkat çeken yeni bir biyobelirteç kategorisi mikroRNA'lardır (miRNA). Son araştırmalar, miRNA'ların sepsis ile ilişkili inflamatuvar yanıt sırasında gen ekspresyonunun ve hücresel süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmalar, septik hastalardan alınan kan örneklerinde spesifik miRNA profillerinin tanımlanabildiğini ve önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağladığını göstermektedir (115). Bu küçük kodlamayan RNA molekülleri dolaşımda stabildir ve sepsis patofizyolojisinde yer alan çeşitli yollarla bağlantılıdır, bu da klinik uygulamada güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılma potansiyellerini göstermektedir (117).

IL-6, enfeksiyona yanıt olarak hızla yükselmesi ve hastalığın şiddeti ve prognozu üzerindeki etkileri nedeniyle sepsis tanısı için kritik bir biyobelirteç olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Yüksek IL-6 seviyeleri genellikle şiddetli bir inflamatuvar yanıtın göstergesidir ve seviyelerinin CRP ve PCT gibi diğer belirteçlerden önce önemli ölçüde yükseldiğini gösteren bulgularla uyumludur (118,119). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6, akut faz yanıtını kolaylaştırır ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynar, bu da onu sepsisin erken tespitinde çok önemli hale getirir (120).

2.8.2. Yapay Zeka ve Karar Destek Sistemleri

YZ teknolojileri ve makine öğrenimi, sepsis tanı ve yönetiminde çarpıcı bir dönüşüm yaratma potansiyeline sahiptir. Sepsis, vücutta enfeksiyonlara karşı yanıtızsız bir inflamatuvar durum olarak kendini gösterirken, YZ destekli sistemler, özellikle tedavi sürecinin erken aşamalarında hastaların durumunu değerlendirmede önemli avantajlar sunmaktadır. Bu tür sistemler, büyük veri analizi ve genetik bilgi ile birleştğinde, sepsisin tanı sürecinde kritik rol oynamaktadır.

Son çalışmalarda sepsiste kullanılan YZ algoritmaları, hastaların klinik verilerini ve laboratuvar bulgularını analiz ederek sepsis riskini 4 saat öncesinden tahmin etme kapasitesine ulaşmıştır. Bu sonuç, sepsisin erken tanınmasının hayati önem taşıdığı dikkate alındığında, klinik uygulamalarda önemli bir yenilik olarak öne

çıkılmaktadır (121,122). Makine öğrenimi ile geliştirilen modeller, genellikle yüksek doğruluk oranları sunmakta ve geleneksel skor sistemlerine kıyasla daha güvenilir tahminler yapmaktadır (123,124).

Yapay zekanın sepsis yönetiminde sağladığı diğer büyük bir avantaj, hasta verilerinin büyük miktarlarda işlenmesi ve entegre edilmesidir. Geliştirilen makine öğrenimi şemaları, çeşitli klinik verilerden yola çıkarak, artırılmış bir öngörü yeteneği sunmakta ve hastaların durumunu daha doğru bir şekilde değerlendirmektedir (125). YZ, sepsis sonrası komplikasyonları ve hastaneye yatış sürelerini de tahmin edebilmekte, kaynakların daha iyi yönetilmesine olanak vermektedir (124,126). Bunun yanı sıra, YZ algoritmaları sayesinde tanı süreçlerinin hızlanması, tedavi sürelerinin kısılması ve dolayısıyla hasta ölümlerinin azalması beklenmektedir (124,126).

Sepsis yönetiminde karar destek sistemleri (KDS), hastaların tanı ve tedavi süreçlerini kolaylaştırmak amacıyla giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu sistemler, klinik çalışmalara, hasta verilerine ve mevcut protokollere dayalı olarak, sağlık profesyonellerine zamanında ve etkili bilgi sunarak, sepsis yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (127).

KDS'lerin en önemli avantajlarından biri, hastaların sepsis riskini sürekli olarak değerlendirme yetenekleridir. Özellikle acil servislerde, sepsis KDS'leri triaj verilerini analiz ederek hastanın sepsis riskini her 5 dakikada bir güncelleyebilir. Bu tür bir sistemin uygulanması, doktorlara sepsis şüphesi olan hastaları hızlı bir şekilde tanımlama ve buna göre tedavi stratejileri geliştirme olanağı sunmaktadır (128).

Özellikle makine öğrenimi algoritmaları, büyük veri setlerinden edinilen bilgi ile sepsis tahmini yapmada büyük başarı göstermektedir. Örneğin, bazı çalışmalarda, destek vektör makineleri modeli sepsis tanısında yüksek doğruluk oranları elde etmiştir, bu da KDS'lerin etkinliğini göstermektedir (129). Ayrıca, hızlı değerlendirme yapabilen sepsis skorlama sistemleri, sağlık profesyonellerinin sepsis hastalarındaki riskleri daha etkili bir şekilde sınıflandırmasını sağlar (130,131).

KDS teknolojileri, yalnızca tanı değil, aynı zamanda sepsis tedavisinin izlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. YZ destekli sistemler, sağlık personeline hastaların tedaviye verdikleri yanıtları takip etme imkanı tanırken, bu durum klinik karar verme sürecinde büyük bir fayda sağlayabilir (130,132).

2.8.3. Teletıp ve Uzaktan Yönetim Yöntemleri

Teletıp, sağlık hizmetlerinin uzaktan sunulmasını sağlayan bir teknoloji setidir ve sepsis gibi acil sağlık durumlarının yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu uygulamalar, hastaların sağlık durumlarını uzaktan izlemek, tedavi süreçlerini değerlendirmek ve uzman görüşlerine erişimi sağlamak için önemli bir araç sunar. Özellikle kırsal alanlarda, uzaktan sağlık hizmetleri sayesinde sepsis belirtileri taşıyan hastaların zamanında tanı alması ve doğru tedaviye ulaşması mümkündür (133).

Teletıp uygulamaları, hastaların durumunu sürekli izleyebilme yeteneği sayesinde, erken müdahalelere olanak tanır. Örneğin, hastaların vital bulgularının uzaktan izlenmesi, sağlık uzmanlarının sepsis gelişimini erken tespit etmesine olanak sağlayabilir. Bu bağlamda, telemedicine teknolojilerinin, sağlık profesyonelleri arasında daha hızlı bilgi paylaşımını teşvik ederek, hasta bakım kalitesini artırdığı gösterilmiştir (134).

Teletıp uygulamalarının sepsis yönetiminde kullanılmasının bir diğer avantajı, uzman görüşlerini uzak bölgelerdeki sağlık hizmeti sağlayıcılarına ulaştırabilmesidir. Örneğin, günlük sağlık hizmetlerinde sepsis tedavisini iyileştirmek amacıyla yapılan çalışmalar, teletıp uygulamalarının sepsis prosedürlerine uyum sağlama oranını artırdığı ve sağlık sonuçlarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir (133,135). Teletıp uygulamaları aynı zamanda, sepsis tanısı olan hastaların yönetiminde, uzmanlaşmış ekiplerin desteğiyle karar verme süreçlerini hızlandırmaktadır (136).

COVID-19 pandemisi sırasında teletıp uygulamalarının öneminin arttığı görülmüştür. Sağlık sistemleri, seyahat kısıtlamaları ve fiziksel temasın azaltılmasını zorunlu kılan durumlarda, sepsis gibi acil sağlık durumlarının yönetiminde uzaktan izleme ve tedavi yöntemlerine yönelmiştir. Yapılan çalışmalarda, uzaktan sağlık hizmetlerinin sepsis hastalarının bakımını iyileştirme konusundaki etkili rolü vurgulanmaktadır (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkez prospektif gözlemsel olarak tasarlandı. 01.11 2023 – 01.11.2024 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvurmuş, 18 yaş üstü, enfektif tabloda olan hastalardan Surviving Sepsis Campaign (SSC) 3.0 kılavuzuna göre 'Sepsis' tanısı konmuş olanlar dahil edildi. Hastane sonlanım durumu 90 günlük mortalite olarak değerlendirildi. Enfeksiyonu ve/veya şüphesi olmayanlar, gebeler, majör hemorajik şok, kardiyojenik-nörojenik-obstüriktif şok, anafilaksi, yanık, travma, cerrahi sonrası başvuran, atrial fibrilasyon, ARDS, intraabdominal kompartman tanısı ve şüphesi olan vakalar dışlandı. Kayseri Şehir Hastanesi Girişimsel Olmyan Etik Kurul'undan çalışma onayı alındı (Tarih: 03.01.2023, No: 921). AF sebebiyle 35, ICD varlığı sebebiyle 1, Pacemaker varlığı sebebiyle 5, Panreatit sebebiyle 3, ekstremitelerde amputasyon sebebiyle 4, akut alt ekstremitte arter okluzyonuyla 1, mezenter iskemi sebebiyle 1 tane olmak üzere toplamda 50 hasta çalışmadan dışlandı. Kriterlere uyan 144 vaka ile çalışma yapıldı. Hastaların aldığı tedaviler klinik rutinin (SSC 3.0'ın önerdiği) gerekliliklerine uygun olarak uygulandı. Araştırma için; hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları, mevcut yatış endikasyonları, vital değerleri, NEWS-2 (National Early Warning Score-2), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), qSOFA (quick SOFA), mSOFA (modified SOFA) skorları, sepsiste hedefe yönelik ultrason değerlendirmesi (inferior vena kava kollabilitesi) yapıp kayıt edildi. Laboratuvar verileri (hemogram, böbrek fonksiyon değerleri, karaciğer fonksiyon değerleri, kan gazı, CRP, prokalsitonin, koagülasyon parametreleri) HBYS veri tabanı 'Key Data' programından elde edildi. qSOFA pozitifliği 2, SOFA pozitifliği ≥ 2 , mSOFA pozitifliği ≥ 2 , NEWS-2 pozitifliği ≥ 7 puan ve üstü olarak kabul edildi. Inferior vena kava kollabilitesi entübe olmayan hastalar için $>40\%$, entübe olan hastalar için $>12\%$ anlamlı kabul edildi. Entübe hastaların ölçümüne distansibilite indeksi, spontan solunumdaki hastaların ölçümüne kollabilite indeksi denilmektedir.

Tablo 2. qSOFA kriterleri*

Solunum sayısı ≥ 22 /dakika
Değişmiş zihinsel durum
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

*Her parametre 1 puan

Tablo 3. SOFA skoru

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ , (kPa/mmHg)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) solunum desteğiyle	< 100 (13.3) solunum desteğiyle
Koagülasyon Platelet sayısı, 10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepatik Bilirubin, mg/dL	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12 (204)
Kardiyovasküler	OAB ≥ 70 m mHg	OAB < 70 m mHg	Dopamin < 5 veya Dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤ 0.1 veya norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin $>$ 15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin > 0.1
Santral Sinir S. GKS Skoru	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Üriner Kreatinin, mg/dL İdrar çıkışı	< 1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5.0 (440)
				< 500	< 200

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç, **GKS:** Glaskow Koma Skoru

Tablo 4. mSOFA skoru

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum SpO ₂ /FiO ₂ , (%/mmHg)	≥400	<400	<315	≤235	≤150
Hepatik Bilirubin, mg/dL	Ciltte sarılık veya skleral ikter yok			Skleral ikter veya ciltte sarılık	
Kardiyovaskü- ler Hipotansiyon	OAB≥70mm Hg	OAB<70mm Hg	Dopamin <5 veya Dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >1 5 veya epinefrin>0. 1 veya norepinefrin >0.1
Santral Sinir S. GKS Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Üriner Kreatinin, mg/dL	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç, **GKS:** Glaskow Koma Skoru

Tablo 5. NEWS-2 skoru

Fizyolojik Parametre	Skor						
	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂	≤91	92-93		≥96			
SpO ₂ (CO ₂ retansiyonu varken)	≤83	84-85		88-92 ≥93 (oda havasında)			≥97 (oksijenli)
Oksijen Desteği		Oksijen desteği var		Oda havası			
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤90	91-100	101- 110	111-219			≥220
Nabız (atım/dakika)	≤40		41-50	51-90	91- 110	111- 130	≥131
Bilinç				Uyanık			Yeni gelişen konfüzyon
Ateş (°C)	≤35		35.1- 36.0	36.1-38.0	38.1- 39.0	≥39.1	

Primer sonlanım noktası mortalitenin predikasyonu, sekonder sonlanım noktası sepsisi ve hastalık şiddetini değerlendirdiğimiz sistemlerin, mikrosirkülatuvar (laktat, kapiller dolum zamanı, mottling) ve makrosirkülatuvar (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, inferior vena kava kollabilitesi, şok indeksi -sistolik kan basıncı/nabız-) değerlendirmelerin mortaliteyi predikte etme başarısını değerlendirmek. Mottling ve kapiller dolum zamanı değerlendirilmesi inspeksiyon muayene ile tek bir kişi tarafından kronometre kullanılarak yapıldı. Vital ölçümlerinde Philips Efficia CM12 hasta monitörü, tansiyon için Philips M1574A 27.0-35.0cm yetişkin hasta kafi, oksijen saturasyonu ve nabız için Philips M1196A SpO₂ sensörü, ateş için Mesilife DT-8806 temassız kızılötesi ateşölçer kullanıldı. Santral ateş ölçümü için sağ aksiller bölgeden, periferik ateş ölçümü için sağ alt ekstremitte 1. ayak parmağından ölçüm yapıldı. Ultrasonografik ölçümler için Philips ClearVue 550 cihazının S4-1 Kardiyak Prob'u (1-4 MHZ bant genişliği) kullanıldı. Vazopressör olarak tarafımızca sadece noradrenalin tartarat kullanıldı.

İstatistiksel analizler IBM Corp. Released 2013 (IBM SPSS Statics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde sürekli verilerde normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama (mean) ve standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (median) ve IQR (interquartile range/çeyreklerarası) (%25-%75) kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin kıyaslanması Student T testi ile uymayan değişkenlerin kıyaslanması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenleri kıyaslanmasında oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancası 74 (IQR: 62-83) tespit edildi. 144 hastanın 66'sı (%45,8) kadın olup, hastalarımız erkek ağırlıklıydı. Acile başvuru anında bakılan vital değerler incelendiğinde başvuran hastaların nabızı 99 (85-112) atım/dk tespit edildi. Diğer tanımlayıcı parametreler aşağıda Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı parametreleri

Değişken	Hasta Sayısı
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	66 (45,8)
Erkek (n, %)	78 (54,2)
Yaş (median, IQR)	74 (62-83)
Ek hastalık (n, %)	Hipertansiyon 86 (59,7) Diabetes Mellitus 55 (38,2) Alzheimer 34 (23,6) Kronik Böbrek Yetmezliği 33 (22,9) KOAH 30 (20,8)
Charlson komorbidite indeksi (median, IQR)	5 (4-7)
Mortalite (n, %)	87 (60,4)
Geliş vital değerleri (median, IQR)	Nabız: 99,6 ±22,3 atım/dk SKB: 115 ±28,4 mmHg DKB: 68 ±17,7 mmHg OAB: 84 ±19,6 mmHg Vücut ısı: 36,6 °C (36,4-37,2) Solunum sayısı: 18/dk (15-20)
GKS (median, IQR)	14 (12-15)
SpO ₂ (median, IQR)	92 (85-96)
Şok indeksi (SKB/nabız)	48 (%33,3)
OAB <65mmHg	22 (%15,3)
Santral-perifer vücut ısı farkı (median, IQR)	1,1 °C (0,8-1,9)
Kapiller geri dolum zamanı	1 sn (1-2)
Vazopressör ihtiyacı (n, %)	30 (%20,8)
Mekanik ventilatör ihtiyacı (n, %)	7 (%4,9)

* **IQR:** Interquartile range (çeyreklerarası), **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **SKB:** Sistolik Kan Basıncı, **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı, **OAB:** Ortalama Arteriyel Basıncı, **GKS:** Glaskow Koma Skoru

Enfeksiyon odağı açısından değerlendirildiğinde 73 (%51) vakada akciğer, 39 (%27,1) vakada üriner sistem, 6 (%4,2) vakada kolanjit, 5 (%3,5) vakada katater, 4 (%2,8) vakada yumuşak doku, 1 (%0,7) vakada PEG, 7 (%4,9) vakada diğer (menenjit, ...) enfeksiyonlar tespit edildi. 8 (%5,6) vakada odak bulunamadı.

Çalışmamızda ağır-mortalitesi yüksek bir hasta grubu takip edildi. Hastalarımızın 87 (%60,4)'si takip sürecimizde vefat ederken 57 (%39,6)'sinde sağkalım oldu. 87 hastanın 4'ü acil servis takibinde, 83'ü yoğun bakım ünitesinde vefat etti. Acile başvurusunda sepsis tanısı konulan hasta sayısı (SSC 3.0 kriterleri ile) SOFA skora göre (≥ 2 puan) 144 (%100), SOFA (≥ 4 puan) skoruna göre 107 (%74,3), SIRS skoruna (≥ 2 puan) göre 96 (%66,7), qSOFA skoruna göre 43 (%29,9), mSOFA skoruna göre 122 (%84,7), NEWS-2'ye göre (≥ 7) 73 (%50,7) hasta sepsis kliniğindeydi (Tablo 7).

Tablo 7. Skorlamalara göre sepsis oranları

Değişken	Değer (n(%))
SIRS ≥ 2 puan	96 (66)
qSOFA ≥ 2 puan	43 (29,9)
SOFA ≥ 4 puan	107 (74,3)
mSOFA ≥ 2 puan	122 (84,7)
NEWS-2 (≥ 3 puan)	128 (88,9)
NEWS-2 (≥ 5 puan)	106 (73,6)
NEWS-2 (≥ 7 puan)	73 (50,7)
SIRS median, IQR	2 (1-3)
qSOFA median, IQR	1 (0-2)
SOFA median, IQR	5 (3-7)
mSOFA median, IQR	4 (3-6)
NEWS-2 median, IQR	7 (4-9)

*IQR: Interquartile range (çeyreklerarası)

Başvuru anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde WBC $13,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (8,4-183), CRP 199 mg/L (123-297), prokalsitonin 3,3 $\mu\text{g/L}$ (1-10,9) tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların laboratuvar değerleri

Değişken	Değer (Median, IQR)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	13,3 (8,4-18,3)
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	114 (69-16,3)
Nötrofil (%)	87 (80,8-90,6)
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,88 (0,55-1,35)
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,63 (0,35-0,99)
Hemoglobin (g/dL)	11,5 (9,9-13,0)
Hematokrit (%)	34,5 (29,5-39,1)
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	4,1 (3,5-4,5)
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	204 (139-295)
Glukoz (mg/dL)	137 (111-193)
Kreatinin (mg/dL)	1,5 (1-2,4)
GFR (mL/dk/1,73m ²)	41 (20-58)
BUN (mg/dL)	42 (27-65)
AST (U/L)	29 (19-66)
ALT (U/L)	19 (10-39)
ALP (U/L)	112 (84-176)
LDH (U/L)	318 (240-444)
Albümin (g/L)	32 (27-35)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7 (0,4-1)
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,4 (0,2-0,6)
Na ⁺ (mmol/L)	136 (131-140)
Cl ⁻ (mmol/L)	100 (95-105)
pH	7,37 (7,31-7,42)
Baz excess (ecf) (mmol/L)	-3,6 (-8,4-0,17)
HCO ₃ act2 (mmol/L)	22 (17-25)
Laktat (mmol/L)	2,3 (1,5-4)
PT (sn)	14,5 (13,4-16,4)
aPTT (sn)	24,7 (22-28)
INR	1,2 (1,1-1,4)
CRP (mg/L)	210 ±115
Prokalsitonin (µg/L)	3,3 (1-10,9)

Hastalar mortalite durumuna göre iki gruba ayrıldı. Hastalar incelendiğinde mortal seyreden grup daha yüksek Charlson komorbidite indeksi, qSOFA, SOFA, mSOFA, NEWS-2 düzeylerine sahipti (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların mortalite durumuna göre kıyaslanması

Değişken	Mortal (n: 87)	Sağkalım (n: 57)	<i>p</i>
Yaş	75 (64-85)	73 (59.5-81.5)	0.19
Kadın cinsiyet (n, %)	51 (%58)	27 (%47,4)	0.23
Charlson komorbidite indeksi	5.7 ±2.1	4.4± 2.2	<0.01
GKS	13 (10-15)	15 (14-15)	<0.01
Orta AB <65 mmHg	17 (%19,5)	5 (%8,8)	0.09
Solunum sayısı (soluk/dk)	18 (15-20)	17 (15-19)	0.22
SpO ₂	100±22.1	99±22.6	0.31
Nabız atım/dk	99 (87-113)	96 (80-113)	0.78
Vücut ısı °C	36.6 (36.4-37.1)	36.6 (36.2-37.4)	0.67
Santral- perifer ısı farkı (°C)	1.2 (0.9-2.1)	0.9 (0.8-1.35)	<0.01
qSOFA	1 (1-2)	1 (0-1)	<0.01
SOFA	6 (4-9)	4 (3-6.5)	<0.01
mSOFA	5 (3-7)	3 (2-5.5)	<0.01
NEWS-2	8 (5-10)	6 (4-7.5)	<0.01
SIRS'a göre sepsis	60 (%69)	36 (%63)	0.47
qSOFA'ya göre sepsis	35 (%40,2)	8 (%14)	<0.01
SOFA'ya göre sepsis	71 (%81,6)	36 (%63)	0.01
mSOFA'ya göre sepsis	78 (%89,7)	44 (%77)	0.058
NEWS-2'ye göre sepsis	51 (%58,6)	22 (%38)	0.02
WBC	13.7 (7.2-19.6)	13.4 (9.4-16.7)	0.90
Nötrofil	11.4 (5.9-17.7)	11.4 (7.7-15.3)	0.80
CRP	204 (139-298)	193 (113-295)	0.43
Prokalsitonin	4 (1-11.4)	2.9 (1.1-7.8)	0.39

*Normal dağılıma uymayan testlerde median ve interquartile range (IQR) kullanılmıştır. Normal dağılıma uyanlarda mean ve standart sapma kullanılmıştır.

Mortalite durumuna göre gruplarda mikrovasküler (kapiller geri dolum zamanı, mottling, laktat) ve makrovasküler (Sistolik KB, Orta AB, Şok indeksi, inferior vena cava kollabilite indeksi) değişkenleri değerlendirildiğinde mikrovasküler değerlerin hepsi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Mikrovasküler ve Makrovasküler değişkenlerin mortalite analizi

Değişken	Mortal (n: 87)	Sağkalım (n: 57)	p
Kapiller geri dolum zamanı (sn)	1.5 (1-2)	1 (1-1.5)	<0.01
Mottling skoru	1 (0-1)	0 (0-0.5)	<0.01
Laktat (mmol/L)	2.9 (1.6-5.8)	2.2 (1.4-2.9)	<0.01
Sistolik KB (mmHg)	108 ±25	124 ±30	<0.01
Diastolik KB (mmHg)	68 ±17	69 ±18	0.70
Orta AB (mmHg)	81 ±18	87 ±20.3	0.06
Şok indeksi (SKB/nabız)	0.89 (0.73-1.1)	0.83 (0.66-0.96)	0.02
Şok indeksi >1	35 (%40)	13 (%22,4)	0.03
Inferior vena cava kollabilitesi	80 (%92)	45 (%78)	0.04
Inferior vena cava distansibilitesi			

KB: Kan Basıncı, **AB:** Arteriyel Basıncı

Sepsis skorları, mikrovasküler ve makrovasküler belirteçlerin mortalitede sensitivitelere ve spesifitelerine bakıldığında ortalama arter basıncının <65 mmHg olması %91,2 ile en spesifik olurken inferior vena cava kollabilitesi/distansibilitesi %92 ile en sensitif çıkmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Belirteçlerin sensitivite ve spesifiteleri

Değişken	OAB <65	Şİ >1	Laktat ≥2	Laktat ≥4	IVC d/k	SOFA ≥2	qSOFA ≥2	mSOFA ≥2	SIRS ≥2	NEWS-2 ≥7	NEWS-2 ≥5	NEWS-2 ≥3
Spesifite	%91,2	%77,2	%43	%89,5	%21	%92	%86	%22,8	%36,8	%58,6	%35,1	%15,8
Sensitivite	%19,5	%40,2	%69	%35,6	%92	%8,8	%40	%89,7	%69	%61,4	%79,3	%92
PPD	%77,3	%72,9	%65,2	%83,8	%64	%60	%81	%63	%62	%69,9	%65	%62
NPD	%42,6	%45,8	%48,1	%47,7	%63	%41	%48	%59	%43,8	%49,3	%52	%56
Kappa değeri (p)	-0.120	-0.179	-0.116	-0.267	-0.108	-0.006	-0.274	-0.104	-0.52	-0.191	-0.125	-0.003

PPD: Pozitif Prediktif Değer, **NPD:** Negatif Prediktif Değer, **OAB:** Ortalama Arteriyel Basınç, **Şİ:** Şok İndeksi, **IVC:** Inferior Vena Kava Kollabilitesi/Distansibilitesi

5. TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 01.11.2023-01.11.2024 tarihleri arasında Surviving Sepsis Campaign (SSC) 3.0 kılavuzuna göre sepsis tanısı konulan 18 yaş üstü olan 144 hastada, mikrosirkülatuar (laktat, kapiller geri dolum zamanı, mottling skoru) ve makrosirkülatuar (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, şok indeksi, inferior vena kava kollabilitesi/distansibilitesi) parametrelerini 90 günlük mortaliteyi öngörmedeki rolleri incelenmiştir. Araştırmanın temel amacı, çoğunlukla non-invaziv veya minimal invaziv, kolay erişilebilir ve uygulanabilir parametrelerin erken prognostik değerini saptamak ve sepsis gibi yüksek mortaliteye sahip bir durumda klinik karar verme süreçlerine potansiyel katkılarını değerlendirmektir. Özellikle acil servis gibi hızlı ve kritik kararların alındığı ortamlarda, hastaların risk sınıflandırmasını iyileştirecek ve tedavi stratejilerini optimize edecek ve belki de skorlamalara entegre edilebilecek belirteçlere duyulan ihtiyaca katkı ve yanıt aranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 144 sepsis hastasının yaş ortancası 74 (IQR: 62–83) olup, ciddi bir komorbidite yüküne sahip olduğu (ortalama Charlson komorbidite indeksi medyanı 5, IQR: 4–7) saptanmıştır. Bu durum, incelenen popülasyonun ileri yaşta ve önemli yandaş hastalıklara sahip, dolayısıyla sepsise bağlı olumsuz sonlanımlara daha yatkın bir grup olduğunu gösterebilir. Cinsiyet dağılımı erkek ağırlıklı (%54,2 erkek, %45,8 kadın) olarak bulunmuştur. Çalışmada gözlenen %60,4'lük 90 günlük mortalite oranı hem örneklemimizin yüksek risk profilini hem de sepsisin ciddiyetini bir kez daha teyit etmektedir. Mortal seyreden grupta Charlson komorbidite indeksinin anlamlı derecede yüksek olması (5.7 ± 2.1 vs. 4.4 ± 2.2 , $p < 0.01$), kronik hastalıkların sepsis prognozunu olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Klinik skorlamaların sepsis tanısındaki ve mortalite öngörüsündeki katkısı dikkat çekicidir. SOFA ve mSOFA, mortaliteyi yüksek sensitivite (%74.3 ve %84.7) ile öngörürken, qSOFA'nın mortaliteyi düşük performansı (%29.9 pozitiflik) dikkat çekicidir. NEWS-2 ≥ 7 puan ise %58.6 sensitivite ve %61.4 pozitif prediktif değer sunmuştur. SOFA skoruna göre tüm hastaların sepsis tanısı doğrulanmış olup, mortal

grupta SOFA, mSOFA ve NEWS-2 skorlarının anlamlı derecede yüksek olması, bu skorlama sistemlerinin sepsisin şiddetini ve klinik sonlanımı öngörmede kritik rol oynadığını göstermektedir. qSOFA'nın pozitiflik oranının düşük (%29,9) olması, tek başına sepsis tanısında yetersiz kalabileceğini ve daha kapsamlı değerlendirmelerin (örneğin SOFA ve NEWS-2) gerekliliğini işaret etmektedir.

Mortalite gelişen hastalarda kapiller geri dolum zamanı (KDZ) (medyan 1.5 sn vs. 1 sn), mottling skoru (medyan 1 vs. 0) ve laktat düzeyleri (medyan 2.9 vs. 2.2 mmol/L) yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). KDZ'nin uzaması ve mottling skorunun artışı, periferik doku hipoperfüzyonunun erken göstergeleridir. Bu bulgular, doku perfüzyon bozukluğunun ve mikrosirkülatuar disfonksiyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Uzamış KDZ, vazokonstriksiyon, azalmış kardiyak output veya mikrovasküler şantlaşma gibi nedenlerle periferik perfüzyonun bozulduğunu yansıtır. Mottling skoru ise şiddetli periferik vazokonstriksiyon ve heterojen doku perfüzyonunun bir işaretidir. Literatürde KDZ ≥ 3 sn'nin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilse de çalışmamızda daha düşük değerlerin bile prognostik anlam taşıması, subklinik perfüzyon bozukluğunun önemini yansıtmaktadır (14). Yüksek laktat düzeyleri, global doku hipoksisinin ve hücrel metabolik stresin iyi bilinen bir göstergesidir. Laktat ≥ 2 mmol/L'nin %69 sensitivite ve ≥ 4 mmol/L'nin %89.5 spesifite ile mortaliteyi öngörmesi, Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzlarıyla uyumludur (1).

Mortalite gelişen grupta sistolik kan basıncı anlamlı şekilde düşük (ortalama 108 ± 25 mmHg vs. 124 ± 30 mmHg, $p<0.01$) ve şok indeksi (SKB/nabız) anlamlı şekilde yüksek (medyan 0.89 vs. 0.83, $p=0.02$) saptanmıştır. Ortalama arter basıncının (OAB) <65 mmHg olmasının mortalite için %91,2 ile yüksek spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür. Inferior vena kava (IVC) kollabilitesinin/distansibilitesinin ise mortaliteyi öngörmede %92 ile makrosirkülatuar parametreler içinde en yüksek sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, makrosirkülatuar hemodinamik instabilitenin mortalite ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir ve volüm durumunun değerlendirilmesinde ultrasonografinin kritik rolünü vurgulamaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, sepsis patofizyolojisinde hem mikrosirkülatuvar hem de makrosirkülatuvar bozuklukların önemli rol oynadığını gösteren mevcut literatürle genel olarak uyumludur.

Mevcut literatürde sepsiste, makrosirkülasyonun düzeltilmesinin doku perfüzyonunu korumada tek başına yeterli olmadığı; mikrosirkülatuvar bozuklukların da mortaliteyi öngörmeye etkin olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle kapiller geri dolum zamanı, mottling skoru gibi mikrosirkülasyonu yansıtan parametrelerin ve laktat, ortalama arter basıncı gibi makrosirkülasyon ve doku perfüzyonunu gösteren parametrelerin prognostik değeri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Çalışmamızda da bu parametrelerin mortal grubunda anlamlı derecede kötüleşmiş olması, literatürde bildirilen patofizyolojik mekanizmalarla örtüşmektedir. KDZ'nin mortal grupta 1,5 saniye olması, literatürdeki ≥ 3 saniye eşik değerinden düşük olsa da, sağkalım grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunması, mikrovasküler değerlendirmenin prognostik değerini doğrulamaktadır (14). KDZ ≥ 3 saniyenin mortalite ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, laktat ≥ 2 mmol/L'nin mortaliteyle ilişkisi (%69 sensitivite), doku hipoperfüzyonunun önemini vurgularken, laktat ≥ 4 mmol/L'nin yüksek spesifitesi (%89,5) şiddetli sepsis ve septik şokta bu parametrenin kullanımını desteklemektedir. Bu bulgular, Surviving Sepsis Campaign kılavuzlarının laktat takibine verdiği önemle uyumludur (1).

Makrosirkülatuvar parametreler ise özellikle hemodinamik stabilitenin sağlanması açısından önem taşır. Ancak, kalp debisi, basınç ve sistemik dirençteki değişiklikler tek başına doku perfüzyonunu yansıtamayabilir. Çalışmamızda OAB < 65 mmHg'nin yüksek spesifisiteye (%91,2) sahip olması, resüsitasyon hedeflerinde OAB'nin önemini bir kez daha teyit etmektedir. IVC ultrasonografisinin yüksek sensitivitesi (%92) ise, özellikle acil servis gibi hızlı karar verilmesi gereken ortamlarda volüm değerlendirmesi için pratik bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalar, IVC kollabilitesinin sıvı yanıtını öngörmeye etkili olduğunu bildirmiştir (kaynak eklenecek).

Skorlama sistemleri (SOFA, mSOFA, NEWS-2) ile sepsis tanısının ve klinik şiddetin değerlendirilmesi hem tedavi başlangıcında hem de sonlanımın öngörüsünde kademeli bir yaklaşım sağlayarak, literatürdeki benzer çalışmalarda olduğu gibi güçlü

bir prognostik araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle SOFA ve mSOFA skorlarının mortalite ile daha yüksek korelasyon göstermesi, Sepsis-3 tanım kriterlerinin ve modifiye versiyonlarının mortalite öngörüsünde SIRS ve qSOFA'dan daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. qSOFA'nın düşük pozitiflik oranı ve sensitivitesi (%40), klinik pratikte tek başına sepsis tanısında yetersiz kalabileceğini, bu nedenle SOFA ve NEWS-2 gibi daha kapsamlı skorlara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda mortal grupta Charlson komorbidite indeksinin anlamlı yüksekliği (%5,7 vs. %4,4), kronik hastalıkların sepsis prognozunu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Yaş ortancasının 74 olması, yaşlı popülasyonda immün yanıt zayıflığı ve komorbid yükün mortaliteyi artırdığı hipoteziyle örtüşmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır;

- Çalışmamızın tek merkezli olması, mottling skoru ve kapiller dolum zamanı gibi subjektif ölçümler içermesi, tek bir gözlemci tarafından ibraz edilmiş olması, subjektif varyasyon ve gözlemciye bağlı değişkenlik riskini beraberinde getirebilir.
- 144 hasta ile yapılan bu çalışma, bazı alt grup analizleri için yeterli güce sahip olmayabilir ve dışlama kriterlerinden dolayı sepsis vakalarında genellenebilirliği azalmış olabilir.
- Daha objektif ve ileri mikrosirkülasyon ölçüm tekniklerinin (örneğin, sidestream dark field mikroskopi, sublingual mikroskopi, NIRS) kullanılmaması çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılıktır.

Çalışmamızın bulguları, acil servis ortamında sepsis tanısı ve yönetiminin ne kadar kritik olduğunu ve klinik değerlendirme ile non-invaziv görüntüleme tekniklerinin (örneğin inferior vena kava ultrason ölçümleri) erken tanı ve prognoz öngörüsünde ek katmanlar sunduğunu göstermektedir. Bulgular hem mikrosirkülatuvar hem de makrosirkülatuvar parametrelerin entegrasyonunun, özellikle kritik ve yüksek mortalite riski taşıyan hasta gruplarında tedavi stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabileceğini vurgular.

Klinik Uygulamalar;

Erken Tanı ve Risk Sınıflaması: Yüksek prognostik değer gösteren SOFA, mSOFA, NEWS-2 gibi skorlar, hastaların hızlı bir şekilde risk kategorilerine ayrılmasını sağlar. KDZ, mottling skoru, şok indeksi gibi basit parametreler triyajda kullanılabilir.

Protokollere Entegrasyon: KDZ ve mottling skoru standart değerlendirme parçası haline gelmeli; OAB, şok indeksi ve IVC kollabilitesi/distansibilitesi ölçümleri hemodinamik değerlendirmeye dahil edilmelidir. IVC kollabilitesinin yüksek duyarlılığı, acil ve yoğun bakım ortamında sıvı yönetiminin objektif değerlendirilmesi açısından büyük önem taşır.

Klinik Karar Destek Sistemleri (CDS): Çalışma verilerinin entegrasyonu ile oluşturulacak algoritmalar, risk skorlarının ve diğer parametrelerin otomatik yorumlanmasını sağlayabilir.

Personel Eğitimi: Sağlık personeline skorlamaların, non-invaziv ölçümlerin ve mikrosirkülatuvar değerlendirme yöntemlerinin doğru uygulanması konusunda eğitim verilmelidir.

Resüsitasyon Hedeflerinin Kişiselleştirilmesi: Laktat düzeyleri, OAB ve IVC dinamikleri, sıvı ve vazopresör tedavisinin yönlendirilmesinde ve resüsitasyon hedeflerinin kişiselleştirilmesinde kullanılabilir. Mikrosirkülatuvar perfüzyonun da bir resüsitasyon son noktası olarak değerlendirilmesi düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada elde edilen veriler, sepsis hastalarında sadece makrosirkülatuvar göstergelerin değil, aynı zamanda mikrosirkülatuvar bozuklukların da mortalitede belirleyici ve bağımsız bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Özellikle, kapiller geri dolum zamanının uzaması, yüksek mottling skoru ve artan laktat düzeyleri, dokuların yetersiz perfüzyonunu ve organ yetmezliğine doğru ilerleyişi işaret eder. Bu bulgular, sepsiste tek başına hemodinamik stabilitenin sağlanmasının yeterli olmadığını, doku ve mikrosirkülasyonun iyileştirilmesinin de hayati önem taşıdığını ortaya koymaktadır.
- Sepsis tanısında ve klinik yönetiminde kullanılan skorlamaların yanı sıra non-invaziv ultrason ve mikrosirkülatuvar değerlendirme yöntemlerinin entegrasyonu, hastaların risk sınıflandırmasına, tedavi stratejilerinin optimize edilmesine ve prognozun iyileştirilmesinde potansiyel katkılar sağlayabilir. Özellikle OAB <65 mmHg'nin yüksek spesifisite ve IVC parametrelerinin yüksek sensitivite göstermesi, bu belirteçlerin prognostik paneldeki yerini güçlendirmektedir.
- Çalışmanın sınırlılıkları göz önüne alınarak, elde edilen sonuçların daha geniş popülasyon ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi, sepsis tedavi protokollerinin optimize edilmesi açısından önem arz etmektedir. İlerleyen dönemlerde sepsiste mikrosirkülatuvar değerlendirmelerin klinik kullanıma entegrasyonu ve bu parametrelerle yönlendirilen tedavi stratejilerinin etkisinin incelenmesi, araştırma alanında değerli olacaktır. Bu yaklaşımların uluslararası standartlara entegrasyonu ve interdisipliner eğitim programları ile operatör bağımlılığının azaltılması, sepsis yönetiminde yenilikçi bir paradigma sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Schuurman A., Reijnders T., Kullberg R., Butler J., Poll T., & Wiersinga W.. Sepsis: deriving biological meaning and clinical applications from high-dimensional data. Intensive Care Medicine Experimental 2021;9(1). doi.org/10.1186/s40635-021-00383-x
3. Giamarellos-Bourboulis E., Netea M., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N.et al.. Complex immune dysregulation in covid-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host & Microbe 2020;27(6):992-1000.e3. doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009
4. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. Crit Care. 2018;22(1):174. Published 2018 Jul 6. doi:10.1186/s13054-018-2102-1,
5. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. Crit Care. 2018;22(1):52. Published 2018 Feb 27. doi:10.1186/s13054-018-1967-3
6. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. Crit Care. 2005;9(6):601-606. doi:10.1186/cc3891
7. Ince C, De Backer D, Mayeux PR. Microvascular Dysfunction in the Critically Ill. Crit Care Clin. 2020;36(2):323-331. doi:10.1016/j.ccc.2019.11.003
8. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. Ann Transl Med. 2020;8(12):793. doi:10.21037/atm.2020.03.222
9. Lima A, Jancin TC, Van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med. 2009;37(3):934-938. doi:10.1097/ccm.0b013e31819869db
10. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. Ann Intensive Care. 2019;9(1):1-9. doi:10.1186/s13613-019-0511-1

11. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1-6. Available from: *Annals of Intensive Care*. doi:10.1186/2110-5820-3-31
12. Schey BM, Williams DY, Bucknall T. Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: a review. *Heart Lung*. 2010;39(1):27-40. doi:10.1016/j.hrtlng.2009.04.002
13. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147:91-99. doi:10.1016/j.ahj.2003.07.006
14. Ait-Oufella H., Lemoine S., Boëlle P., Galbois A., Baudel J., Lemant J. et al.. mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Medicine* 2011;37(5):801-807. doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y
15. Dimić N., Đurić M., Nenadić I., Boboš M., Bojić S., Vukotić T. et al.. development of the definition of sepsis. *Srpski Medicinski Casopis Lekarske Komore* 2023;4(1):75-81. doi.org/10.5937/smcl4-42608
16. Srzić I., Adam V., & Pejak D.. sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica* 2022. doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11
17. Chen Q., Shao J., Liu W., Wang H., Liu L., Gu X. et al.. predictive accuracy of sepsis-3 definitions for mortality among adult critically ill patients with suspected infection. *Chinese Medical Journal* 2019;132(10):1147-1153. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000166>
18. Rudd K., Johnson S., Agesa K., Shackelford K., Tsoi D., Kievlan D. et al.. global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *the Lancet* 2020;395(10219):200-211. doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7
19. Valik J., Ward L., Tanushi H., Müllersdorf K., Ternhag A., Aufwerber E. et al.. Validation of automated sepsis surveillance based on the sepsis-3 clinical criteria against physician record review in a general hospital population: observational study using electronic health records data. *BMJ Quality & Safety* 2020;29(9):735-745. doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010123

20. Sediqi M., Wali A., & Ibrahimi M.. Prevalence of pediatric sepsis in hospitalized children of maiwand teaching hospital, kabul, afghanistan. *BMC Pediatrics* 2023;23(1). doi.org/10.1186/s12887-023-04318-1
21. Lei S., Li X., Zhao H., Xie Y., & Li J.. Prevalence of sepsis among adults in china: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health* 2022;10. doi.org/10.3389/fpubh.2022.977094
22. Lee S., Park M., Oh D., & Lim C.. Validation of adult sepsis event and epidemiologic analysis of sepsis prevalence and mortality using adult sepsis event's electronic health records-based sequential organ failure assessment criteria: a single-center study in south korea*. *Critical Care Medicine* 2024;52(8):1173-1182. doi.org/10.1097/ccm.0000000000006270
23. Baykara N., Akalın H., Arslantaş M., Hancı V., Çağlayan Ç., Kahveci F. et al.. Epidemiology of sepsis in intensive care units in turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care* 2018;22(1). doi.org/10.1186/s13054-018-2013-1
24. Stevenson E., Rubenstein A., Radin G., Wiener R., & Walkey A.. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2014;42(3):625-631. doi.org/10.1097/ccm.0000000000000026
25. Liu R., Chaudhary N., Yealy D., Huang D., & Wang H.. Emergency medical services care and sepsis trajectories. *Prehospital Emergency Care* 2020;24(6):733-740. doi.org/10.1080/10903127.2019.1704321
26. Kim H., Ko R., Lim S., Park S., Suh G., & Lee Y.. Sepsis alert systems, mortality, and adherence in emergency departments. *JAMA Network Open* 2024;7(7):e2422823. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.22823
27. Rice B., Calo S., Jb K., Kamara N., Chamberlain S., & Gecisg a.. Emergency care of sepsis in sub-saharan africa: incidence, mortality and non-physician clinician management of sepsis in rural uganda from 2010 to 2019. 2021. doi.org/10.21203/rs.3.rs-444837/v1
28. Polyzogopoulou E., Velliou M., Verras C., Ventoulis I., Parissis J., Österwalder J. et al.. Point-of-care ultrasound: a multimodal tool for the management of sepsis in the emergency department. *Medicina* 2023;59(6):1180. doi.org/10.3390/medicina59061180

29. Li L., Rathnayake K., Ong T., Hughes C., Lam V., & Westbrook J.. Utilising electronic health record data to assess the sepsis inpatient care pathway: a feasibility study. *Healthier Lives, Digitally Enabled* 2021. doi.org/10.3233/shti210008
30. Mohr N., Campbell K., Ullrich F., Merchant K., & Ward M.. Provider-to-provider telemedicine improves adherence to sepsis bundle care in community emergency departments. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2020;27(8):518-526. doi.org/10.1177/1357633x19896667
31. Jiang S., Zhao D., Wang C., Liu X., Yang Q., Bao X. et al.. Clinical evaluation of droplet digital pcr in the early identification of suspected sepsis patients in the emergency department: a prospective observational study. 2023. doi.org/10.21203/rs.3.rs-3245938/v1
32. Iba T., Watanabe E., Umemura Y., Wada T., Hayashida K., Kushimoto S. et al.. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care* 2019;7(1). doi.org/10.1186/s40560-019-0387-z
33. Zhang X., Zhang Y., Yuan S., & Zhang J.. The potential immunological mechanisms of sepsis. *Frontiers in Immunology* 2024;15. doi.org/10.3389/fimmu.2024.1434688
34. Li L., Chen Z., Fu W., Cai S., & Zeng Z.. Emerging evidence concerning the role of sirtuins in sepsis. *Critical Care Research and Practice* 2018;2018:1-8. doi.org/10.1155/2018/5489571
35. Chen L., Zhao Y., Lai D., Zhang P., Yang Y., Li Y. et al.. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis. *Cell Death & Disease* 2018;9(6). doi.org/10.1038/s41419-018-0538-5
36. Zhao X., Xie J., Duan C., Wang L., Si Y., Liu S. et al.. Adar1 protects pulmonary macrophages from sepsis-induced pyroptosis and lung injury through mir-21/a20 signaling. *International Journal of Biological Sciences* 2024;20(2):464-485. doi.org/10.7150/ijbs.86424
37. Wen R., Liu Y., Tong X., Zhang T., & Ni Y.. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in sepsis and sepsis-associated organ dysfunction.

- Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2022;12. doi.org/10.3389/fcimb.2022.962139
38. Qiu P., Liu Y., & Zhang J.. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis. *Inflammation* 2018;42(1):6-19. doi.org/10.1007/s10753-018-0890-8
 39. Nedeva C.. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules* 2021;11(7):1011. doi.org/10.3390/biom11071011
 40. Liu S., Yang T., Jiang Q., Zhang L., Shi X., Liu X. et al.. Lactate and lactylation in sepsis: a comprehensive review. *Journal of Inflammation Research* 2024;Volume 17:4405-4417. doi.org/10.2147/jir.s459185
 41. Zeng Z., Huang Q., Mao L., Wu J., An S., Chen Z. et al.. The pyruvate dehydrogenase complex in sepsis: metabolic regulation and targeted therapy. *Frontiers in Nutrition* 2021;8. doi.org/10.3389/fnut.2021.783164
 42. Zhou Y., Zhu Y., Wu Y., Xiang X., Ouyang X., Liu L. et al.. 4-phenylbutyric acid improves sepsis-induced cardiac dysfunction by modulating amino acid metabolism and lipid metabolism via comt/ptgs2/ppara. *Metabolomics* 2024;20(3). doi.org/10.1007/s11306-024-02112-3
 43. Joosten S., Wiersinga W., & Poll T.. Dysregulation of host–pathogen interactions in sepsis: host-related factors. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2024;45(04):469-478. doi.org/10.1055/s-0044-1787554
 44. Benlamkaddem S., Doughmi D., Tlamçani I., Berdaï M., & Harandou M.. The challenging aspect of macrophage activation syndrome in the setting of sepsis or systemic inflammatory response syndrome (sirs). *Cureus* 2023. doi.org/10.7759/cureus.36228
 45. Kaukonen K., Bailey M., Pilcher D., Cooper D., & Bellomo R.. The systemic inflammatory response syndrome criteria and their differential association with mortality. *Journal of Critical Care* 2018;46:29-36. doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.04.005
 46. Zhang M., Cao L., & Ding G.. The effect of enteral nutrition on intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis patients. *International Surgery* 2019;104(5-6):239-243. doi.org/10.9738/intsurg-d-13-00181.1

47. Nair V., Guleria V., Chauhan P., & Shankar S.. All that seems sepsis is not sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2013;17(3):185-187. doi.org/10.4103/0972-5229.117077
48. Lee S., Song J., Park D., Seok H., Ahn S., Kim J. et al.. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the sepsis-3 definitions. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1). doi.org/10.1186/s12879-021-07012-8
49. Falcão-Holanda R., Brunialti M., Jasiulionis M., & Salomão R.. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Frontiers in Medicine* 2021;8. doi.org/10.3389/fmed.2021.685333
50. Srdić T., Đurašević S., Lakić I., Ružičić A., Vujović P., Jevđović T. et al.. From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25(14):7770. doi.org/10.3390/ijms25147770
51. Doğanyigit Z., Eroğlu E., & Akyüz E.. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: from bench to bedside. *Human & Experimental Toxicology* 2022;41. doi.org/10.1177/09603271221078871
52. Lü X., Yang Y., & Lu Y.. Immunosenescence: a critical factor associated with organ injury after sepsis. *Frontiers in Immunology* 2022;13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.917293
53. Zhu C., Yao R., Li L., Li P., Xie J., Wang J. et al.. Mechanism of mitophagy and its role in sepsis induced organ dysfunction: a review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;9. doi.org/10.3389/fcell.2021.664896
54. Liu W., Liu T., Zheng Y., & Xia Z.. Metabolic reprogramming and its regulatory mechanism in sepsis-mediated inflammation. *Journal of Inflammation Research* 2023;Volume 16:1195-1207. https://doi.org/10.2147/jir.s403778
55. Potruch A., Schwartz A., & Ilan Y.. The role of bacterial translocation in sepsis: a new target for therapy. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2022;15. doi.org/10.1177/17562848221094214

56. Unar A., Bertolino L., Patauner F., Gallo R., & Durante-Mangoni E.. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis: a clinically focused overview. *Cells* 2023;12(17):2120. doi.org/10.3390/cells12172120
57. Cox D.. Sepsis – it is all about the platelets. *Frontiers in Immunology* 2023;14. doi.org/10.3389/fimmu.2023.1210219
58. Fu Y., Zhang S., Yue Q., An Z., Zhao M., Zhao C. et al.. The preventative effects of lactococcus lactis metabolites against lps-induced sepsis. *Frontiers in Microbiology* 2024;15. doi.org/10.3389/fmicb.2024.1404652
59. Gebeyehu G., Rashidiani S., Farkas B., Szabadi A., Brandt B., Pap M. et al.. Unveiling the role of exosomes in the pathophysiology of sepsis: insights into organ dysfunction and potential biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25(9):4898. doi.org/10.3390/ijms25094898
60. Qu H., Snyder J., Connolly J., Glessner J., Kao C., Sleiman P. et al.. Circulating light (tnfsf14) and interleukin-18 levels in sepsis-induced multi-organ injuries. *Biomedicines* 2022;10(2):264. doi.org/10.3390/biomedicines10020264
61. Bi C., Liu J., Hu X., Yang L., & Zhang J.. Novel insights into the regulatory role of n6-methyladenosine methylation modified autophagy in sepsis. *Aging* 2023;15(24):15676-15700. doi.org/10.18632/aging.205312
62. Huang Y., Wang G., & Peng T.. Calpain activation and organ failure in sepsis: molecular insights and therapeutic perspectives. *Shock* 2020;56(1):5-15. doi.org/10.1097/shk.0000000000001679
63. Li Y. and Guo F.. Tlr4 inhibitor alleviates sepsis-induced organ failure by inhibiting platelet mtros production, autophagy, and gpiib/iiia expression. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2022;54(3):155-162. doi.org/10.1007/s10863-022-09940-9
64. Al-Obeidallah M., Jarkovská D., Valešová L., Horák J., Jedlička J., Nalos L. et al.. Sofa score, hemodynamics and body temperature allow early discrimination between porcine peritonitis-induced sepsis and peritonitis-induced septic shock. *Journal of Personalized Medicine* 2021;11(3):164. doi.org/10.3390/jpm11030164
65. Yu W., McNeil J., Wickersham N., Shaver C., Bastarache J., & Ware L.. Angiopoietin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe

- acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure. *Critical Care* 2021;25(1). doi.org/10.1186/s13054-021-03474-z
66. Hohlstein P., Schumacher E., Jhaisha S., Adams J., Pollmanns M., Schneider C. et al.. Soluble neuropilin-1 is elevated in sepsis and correlates with organ dysfunction and long-term mortality in critical illness. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25(10):5438. doi.org/10.3390/ijms25105438
 67. Andrés C., Andaluz-Ojeda D., Cicuéndez R., Nogales L., Martín S., Martín-Fernández M. et al.. Mr- proadm to detect specific types of organ failure in infection. *European Journal of Clinical Investigation* 2020;50(6). doi.org/10.1111/eci.13246
 68. Im Y., Yoo H., Lee J., Park J., Suh G., & Jeon K.. Association of plasma exosomes with severity of organ failure and mortality in patients with sepsis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2020;24(16):9439-9445. doi.org/10.1111/jcmm.15606
 69. Vadlani D., Pasha D., Prabodh D., & Potluri D.. A study on multiple organ failure in patients with septic shock. *IAR Journal of Medicine and Surgery Research* 2023;4(6):5-9. doi.org/10.47310/iarjmsr.2023.v04i06.02
 70. Su J., Wu S., Zhou F., & Tong Z.. Research progress of macromolecules in the prevention and treatment of sepsis. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(16):13017. doi.org/10.3390/ijms241613017
 71. Ektesabi A., Simone J., Vaswani C., Tan G., Wang Y., Pavelick J. et al.. Pre-clinical studies of microrna-based therapies for sepsis: a scoping review. *Oxygen* 2024;4(1):20-36. doi.org/10.3390/oxygen4010002
 72. Heffernan D., Chung C., & Ayala A.. Splenic invariant natural killer t-cells (inkt-cells) play a significant role in the response to polymicrobial sepsis. *Shock* 2023. https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002185
 73. Peng Y., Wu Q., Zhou Q., Yang Z., Yin F., Wang L. et al.. Identification of immune-related genes concurrently involved in critical illnesses across different etiologies: a data-driven analysis. *Frontiers in Immunology* 2022;13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.858864
 74. Gupta D., Sinha T., Pathak R., Bhoi S., & Rao N.. Understanding sepsis-induced immunosuppression and organ dysfunctions: from immunosuppression to

- immunotherapy. *Exploration of Immunology* 2022;589-603. doi.org/10.37349/ei.2022.00070
75. Wei Q., Zhao J., Wang H., Liu C., Hu C., Zhao C. et al.. Correlation analysis of blood glucose level with inflammatory response and immune indicators in patients with sepsis. *Disease Markers* 2022;2022:1-6. doi.org/10.1155/2022/8779061
 76. Chen G., Zhang W., Wang C., Chen M., Hu Y., & Wang Z.. Screening of four lysosome-related genes in sepsis based on rna sequencing technology. *BMC Immunology* 2023;24(1). doi.org/10.1186/s12865-023-00588-7
 77. Dong X., Tu H., Qin S., Bai X., Yang F., & Li Z.. Insights into the roles of b cells in patients with sepsis. *Journal of Immunology Research* 2023;2023:1-11. doi.org/10.1155/2023/7408967
 78. Wang G., Li X., Zhang L., Abdalla A., Teng T., & Li Y.. Crosstalk between dendritic cells and immune modulatory agents against sepsis. *Genes* 2020;11(3):323. doi.org/10.3390/genes11030323
 79. Huang X., Tan J., Chen X., & Zhao L.. Identifying potential effective diagnostic and prognostic biomarkers in sepsis by bioinformatics analysis and validation. *International Journal of General Medicine* 2022;Volume 15:6055-6071. doi.org/10.2147/ijgm.s368782
 80. Tao L., Zhu Y., Wu L., & Liu J.. Comprehensive analysis of senescence-associated genes in sepsis based on bulk and single-cell sequencing data. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2024;10. doi.org/10.3389/fmolb.2023.1322221
 81. Cui D. and Tian Y.. Unveiling the glycolysis in sepsis: integrated bioinformatics and machine learning analysis identifies crucial roles for ier3, dsc2, and pparg in disease pathogenesis. *Medicine* 2024;103(39):e39867. doi.org/10.1097/md.00000000000039867
 82. Tang G., Luo Y., Song H., Liu W., Huang Y., Wang X. et al.. The immune landscape of sepsis and using immune clusters for identifying sepsis endotypes. *Frontiers in Immunology* 2024;15. doi.org/10.3389/fimmu.2024.1287415

83. Wu D., Shi Y., Zhang H., & Miao C.. Epigenetic mechanisms of immune remodeling in sepsis: targeting histone modification. *Cell Death & Disease* 2023;14(2). doi.org/10.1038/s41419-023-05656-9
84. Zhang T., Li Y., & Ma T.. The immunomodulatory function of adenosine in sepsis. *Frontiers in Immunology* 2022;13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.936547
85. Shimoyama Y., Umegaki O., Kadono N., & Minami T.. Presepsin values predict septic acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, and shock. *Shock* 2020;55(4):501-506. doi.org/10.1097/shk.0000000000001664
86. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzos V., Karanikolas E., Pierrakos C., Koniari I. et al.. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. *Cureus* 2021. doi.org/10.7759/cureus.15019
87. Arulappen A., Danial M., Ng L., & Teoh J.. The impact of antibiotics administration on mortality for time in sepsis and septic shock patients including possible reasons for delayed administration in malaysia. *Antibiotics* 2022;11(9):1202. doi.org/10.3390/antibiotics11091202
88. Prachanukool T., Sanguanwit P., Thodamrong F., & Suttapanit K.. The 28-day mortality outcome of the complete hour-1 sepsis bundle in the emergency department. *Shock* 2021;56(6):969-974. doi.org/10.1097/shk.00000000000001815
89. Umemura Y., Abe T., Ogura H., Fujishima S., Kushimoto S., Shiraishi A. et al.. Hour-1 bundle adherence was associated with reduction of in-hospital mortality among patients with sepsis in japan. *Plos One* 2022;17(2):e0263936. doi.org/10.1371/journal.pone.0263936
90. Hatozaki C., Sakuramoto H., Okamoto M., Nakajima H., Shimojo N., & Inoue Y.. Improving antibiotic administration rate for patients with sepsis in the emergency department. *Journal of Nursing Care Quality* 2021;36(4):322-326. doi.org/10.1097/ncq.0000000000000540
91. Moschopoulos C., Dimopoulou D., Dimopoulou A., Dimopoulou K., Protopapas K., Zavras N. et al.. New insights into the fluid management in patients with septic shock. *Medicina* 2023;59(6):1047. doi.org/10.3390/medicina59061047

92. Bissell B. and Mefford B.. Pathophysiology of volume administration in septic shock and the role of the clinical pharmacist. *Annals of Pharmacotherapy* 2019;54(4):388-396. doi.org/10.1177/1060028019887160
93. Hippensteel J., Uchimido R., Tyler P., Burke R., Han X., Zhang F. et al.. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Critical Care* 2019;23(1). doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2
94. Macdonald S., Peake S., Corfield A., & Delaney A.. Fluids or vasopressors for the initial resuscitation of septic shock. *Frontiers in Medicine* 2022;9. doi.org/10.3389/fmed.2022.1069782
95. Tenhunen A., Heijden J., Dogné S., Flamion B., Weigl W., Frithiof R. et al.. High-molecular-weight hyaluronan—a potential adjuvant to fluid resuscitation in abdominal sepsis?. *Shock* 2023;59(5):763-770. doi.org/10.1097/shk.0000000000002089
96. Walter K. and Seymour C.. Hydrocortisone, vitamin c, and thiamine for treatment of sepsis. *Jama* 2021;325(8):730. doi.org/10.1001/jama.2020.26029
97. Marik P.. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (hat therapy) for the treatment of sepsis. focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018;10(11):1762. doi.org/10.3390/nu10111762
98. Cui Y., Tian N., Luo Y., Zhao J., Bi C., Gou Y. et al.. High-dose vitamin c injection ameliorates against sepsis induced myocardial injury by anti-apoptosis, anti-inflammatory and pro-autophagy through regulating mapk, nf- κ b and pi3k/akt/mtor signaling pathways in rats. *Aging* 2024. doi.org/10.18632/aging.205735
99. Sun Y., Yao X., Zhang Q., Zhu M., Liu Z., Ci B. et al.. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis. *Circulation* 2018;138(20):2247-2262. doi.org/10.1161/circulationaha.117.032821
100. Amorim F., Almeida K., Barbalho S., Balieiro V., Neto A., Dias G. et al.. Reducing overcrowding in an emergency department: a pilot study. *Revista Da Associação Médica Brasileira* 2019;65(12):1476-1481. doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1476
101. Peltan I., Bledsoe J., Oniki T., Sorensen J., Jephson A., Allen T. et al.. Emergency department crowding is associated with delayed antibiotics for sepsis. *Annals of*

- Emergency Medicine 2019;73(4):345-355. doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.10.007
102. Alkhatib A.. The role of the emergency department in the early management of sepsis. Journal of International Medical Research and Health Sciences 2021;01(03):19-23. doi.org/10.53626/jimrhs.2021.1303
 103. Sivayoham N., Blake L., Tharimooopantavida S., Chughtai S., Hussain A., & Rhodes A.. Treatment variables associated with outcome in emergency department patients with suspected sepsis. Annals of Intensive Care 2020;10(1). doi.org/10.1186/s13613-020-00747-8
 104. Kabil G., Frost S., Hatcher D., Shetty A., Foster J., & McNally S.. Early fluid bolus in adults with sepsis in the emergency department: a systematic review, meta-analysis and narrative synthesis. BMC Emergency Medicine 2022;22(1). doi.org/10.1186/s12873-021-00558-5
 105. Gavelli F., Castello L., & Avanzi G.. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. Internal and Emergency Medicine 2021;16(6):1649-1661. doi.org/10.1007/s11739-021-02735-7
 106. Rehman K., Qazi R., & Sayed T.. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment and association with mortality. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences 2022;16(10):462-463. doi.org/10.53350/pjmhs221610462
 107. Edwards E. and Jones L.. Sepsis knowledge, skills and attitudes among ward-based nurses. British Journal of Nursing 2021;30(15):920-927. doi.org/10.12968/bjon.2021.30.15.920
 108. Chua W., Teh C., Basri M., Ong S., Phang N., & Goh E.. Nurses' knowledge and confidence in recognizing and managing patients with sepsis: a multi-site cross-sectional study. Journal of Advanced Nursing 2022;79(2):616-629. doi.org/10.1111/jan.15435
 109. Li F., Wang S., Gao Z., Qing M., Pan S., Liu Y. et al.. Harnessing artificial intelligence in sepsis care: advances in early detection, personalized treatment, and real-time monitoring. Frontiers in Medicine 2025;11. doi.org/10.3389/fmed.2024.1510792

110. Wu M., Du X., Gu R., & Wei J.. Artificial intelligence for clinical decision support in sepsis. *Frontiers in Medicine* 2021;8. doi.org/10.3389/fmed.2021.665464
111. Lin T., Chung H., Jian M., Chang C., Lin H., Yen C. et al.. Ai-driven innovations for early sepsis detection by combining predictive accuracy with blood count analysis in an emergency setting: retrospective study. *Journal of Medical Internet Research* 2025;27:e56155. doi.org/10.2196/56155
112. Qi X., Zhang S., Sun S., Song N., Zhe Y., Tian F. et al.. Multienzyme active nanozyme for efficient sepsis therapy through modulating immune and inflammation inhibition. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2024;16(28):36047-36062. doi.org/10.1021/acsami.4c04994
113. Guo N., She H., Tan L., Zhou Y., Tang C., Peng X. et al.. Nano parthenolide improves intestinal barrier function of sepsis by inhibiting apoptosis and ros via 5-htr2a. *International Journal of Nanomedicine* 2023;Volume 18:693-709. doi.org/10.2147/ijn.s394544
114. Abdulaal W., Helmi N., Hamza A., & Salem N.. Cerium oxide nanoparticles impact on sepsis-induced cerebral injury: deciphering mirna / nf- κ b/tlr signalling pathway. *Cellular and Molecular Biology* 2024;70(1):19-27. doi.org/10.14715/cmb/2024.70.1.3
115. Chandramati J. and Sasidharan P.. The cost-effectiveness and value of c-reactive protein in the diagnosis and management of neonatal late-onset sepsis in resource-limited settings. *South African Journal of Child Health* 2023;41-44. doi.org/10.7196/sajch.2023.v17i1.1899
116. Huang C., Chen J., Zhan X., Li L., An S., Cai G. et al.. Clinical value of laboratory biomarkers for the diagnosis and early identification of culture-positive sepsis in neonates. *Journal of Inflammation Research* 2023;Volume 16:5111-5124. doi.org/10.2147/jir.s419221
117. Bindayna K.. Microrna as sepsis biomarkers: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25(12):6476. doi.org/10.3390/ijms25126476

118. Liu S., Zhuge C., Zhang J., Cui N., & Long Y.. Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with sepsis. *Shock* 2024. doi.org/10.1097/shk.0000000000002316
119. Morad E., Rabie R., Almalky M., & Gebriel M.. Evaluation of procalcitonin, c-reactive protein, and interleukin-6 as early markers for diagnosis of neonatal sepsis. *International Journal of Microbiology* 2020;2020:1-9. doi.org/10.1155/2020/8889086
120. Chen X., Tan S., Yan M., Nie K., Zheng Q., Wang Y. et al.. The therapeutic effect of an anti-tnf- α /hsa/il-6r triple-specific fusion protein under experimental septic conditions. *Inflammation* 2022;45(2):919-928. doi.org/10.1007/s10753-021-01595-9
121. Mitra S. and Sangwan H.. Artificial intelligence in critical care: prediction of sepsis in patients in intensive care from first initial laboratory parameters. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2020;8(4):1509. doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20201351
122. Hou N., Li M., He L., Xie B., Wang L., Zhang R. et al.. Predicting 30-days mortality for mimic-iii patients with sepsis-3: a machine learning approach using xgboost. *Journal of Translational Medicine* 2020;18(1). doi.org/10.1186/s12967-020-02620-5
123. Pettinati M., Chen G., Rajput K., & Selvaraj N.. Practical machine learning-based sepsis prediction. 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC) 2020:4986-4991. doi.org/10.1109/embc44109.2020.9176323
124. Alanazi A., Aldakhil L., Aldhoayan M., & Aldosari B.. Machine learning for early prediction of sepsis in intensive care unit (icu) patients. *Medicina* 2023;59(7):1276. doi.org/10.3390/medicina59071276
125. Bedoya A., Futoma J., Clement M., Corey K., Brajer N., Lin A. et al.. Machine learning for early detection of sepsis: an internal and temporal validation study. *JAMIA Open* 2020;3(2):252-260. doi.org/10.1093/jamiaopen/ooaa006
126. Sendak M., Ratliff W., Sarro D., Alderton E., Futoma J., Gao M. et al.. Real-world integration of a sepsis deep learning technology into routine clinical care:

- implementation study. *JMIR Medical Informatics* 2020;8(7):e15182. doi.org/10.2196/15182
127. Scherer J., Pereira J., Debastiani M., & Bica C.. Beyond technology: can artificial intelligence support clinical decisions in the prediction of sepsis?. *Revista Brasileira De Enfermagem* 2022;75(5). doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0586
 128. Hou Y., Wu M., Chen Y., Liu T., Cheng R., Hsu P. et al.. Efficacy of a sepsis clinical decision support system in identifying patients with sepsis in the emergency department. *Shock* 2024;62(4):480-487. doi.org/10.1097/shk.0000000000002394
 129. Mu S., Yan D., Tang J., & Zheng Z.. Predicting mortality in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: a machine learning approach using the mimic-iii database. *Journal of Intensive Care Medicine* 2024;40(3):294-302. doi.org/10.1177/08850666241281060
 130. Liu S., He C., He W., & Jiang T.. Lactate-enhanced-qsofa (lqsofa) score is superior to the other four rapid scoring tools in predicting in-hospital mortality rate of the sepsis patients. *Annals of Translational Medicine* 2020;8(16):1013-1013. doi.org/10.21037/atm-20-5410
 131. Reddy V., Reddy H., Gemnani R., Kumar S., & Acharya S.. Navigating the complexity of scoring systems in sepsis management: a comprehensive review. *Cureus* 2024. doi.org/10.7759/cureus.54030
 132. Wu M., Du X., Gu R., & Wei J.. Artificial intelligence for clinical decision support in sepsis. *Frontiers in Medicine* 2021;8. doi.org/10.3389/fmed.2021.665464
 133. Mohr N., Young T., Vakkalanka J., Carter K., Shane D., Ullrich F. et al.. Provider-to-provider telehealth for sepsis patients in a cohort of rural emergency departments. *Academic Emergency Medicine* 2024;31(4):326-338. doi.org/10.1111/acem.14857
 134. Maffongelli G., Vita S., Benvenuto D., Chiriaco T., Spiga G., Ribaldi S. et al.. Telemedicine during covid-19 pandemic: lesson learned from the lazio region infectious diseases and emergency department network. *Journal of Medical Systems* 2022;46(12). doi.org/10.1007/s10916-022-01887-z

135. Pinyopornpanish K., Nantsupawat N., Buawangpong N., Pliannuom S., Vaniyapong T., & Jiraporncharoen W.. Concerns of home isolating covid-19 patients while receiving care via telemedicine during the pandemic in the northern thailand: a qualitative study on text messaging. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19(11):6591. doi.org/10.3390/ijerph19116591
136. Lazzarino R., Borek A., Honeyford K., Welch J., Brent A., Kinderlerer A. et al.. Views and uses of sepsis digital alerts in national health service trusts in england: qualitative study with health care professionals. *JMIR Human Factors* 2024;11:e56949. doi.org/10.2196/56949

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sepsis Tablosundaki Hastaların Mikrosirkülatuar ve Makrosirkülatuar Parametrelerinin Klinik Sonlanımı Göstermedeki Prediktif Değerlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULUNUN ADI	Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ	Şeker Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Blv. No:77 Kocasinan / Kayseri
TELEFON	
FAKS	
E-POSTA	

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Necmi BAYKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kayseri Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözlemsel İlaç Çalışması	☐			
	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç Dışı Klinik Araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/İmzası: Prof. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sepsis Tablosundaki Hastaların Mikrosirkülatur ve Makrosirkülatur Parametrelerinin Klinik Sonlanımı Göstermedeki Prediktif Değerlerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.09.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	12.09.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	25.09.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 13.09.2023		Araştırmacının kendisi tarafından karşılanıyor.
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No: 921	Karar Tarihi : 03.10.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilgili	Katılım *
Prof. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ	Nükleer Tıp	Kayseri Şehir Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. İbrahim Ethem ÖZSOY	Göğüs Cerrahisi	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Saliha KARAGÖZ EREN	Genel Cerrahi	Kayseri Şehir Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL	İç Hastalıkları/ Nefroloji	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Cem ARTAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	Erciyes Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Mustafa ARGUN	Çocuk Sağlığı Kardiyoloji	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Mehmet YAŞAR	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Mehmet KARA	Farmakoloji	Kayseri İl Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Mustafa Soner YILMAZ	Halk Sağlığı	Kayseri İl Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Uzm. Dr. Osman BAŞPINAR	İç Hastalıkları	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Sami BAHÇEBAŞI	İç Hastalıkları	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Av. Özlem UĞUR	Avukat	Kayseri İl Sağ. Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Müh. Emre SAVA	Biyomedikal Müh.	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Mehmet KESTİROĞLU	Sivil Öye	Kayseri Şehir Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

E
U
İ

Prof. Dr. Seyhan KARAÇAVUŞ

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**SEPSİS TABLOSUNDAKİ
HASTALARIN
MİKROSİRKÜLATUAR VE
MAKROSİRKÜLATUAR
PARAMETRELERİNİN KLİNİK
SONLANIMI GÖSTERMEDEKİ
PREDİKTİF DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

Yazar **Murat EŞLİK**

Gönderim Tarihi: 23-May-2025 02:01 PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2662965623
Dosya adı: TEZ_1 - Murat_EŞLİK.docx (199.46K)
Kelime sayısı: 9490
Karakter sayısı: 60061

Murat Eşlik

ORJİNALLIK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%7

İNTERNET KAYNAKLARI

%5

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRLİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

2

Şen, Hawva. "Acil Serviste Septik şok Hastalarının İzleminde Diyastolik şok İndeksi ve Vital Bulguların Karşılaştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024
Yayın

%1

3

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<%1

4

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

www.klimik.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

Submitted to Uludag University
Öğrenci Ödevi

<%1

8

Ali Fettah, Gokce Reis, Ibrahim Erten, Atilla Cayir. "The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature [Cocuklarda serum D vitamini düzeyinin anemi ve demir parametreleri üzerine etkisi ve literatur derlemesi]", Medicine Science | International Medical Journal, 2016
Yayın

<%1