



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE SEPSİS VEYA SEPTİK ŞOK ÖN
TANISIYLA YATIRILAN OLGULARDA
INTERLEUKİN-6 (IL-6), NEUROPİLİN-1 (Nrp-1) VE
AMPHIREGULİN (AREG) DÜZEYLERİNİN MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

FATMA KARAKOÇ ÖZÜDOĞRU
ORCID ID: 0009-0008-7732-160X

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BANU KARACA

İZMİR-2025

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE SEPSİS VEYA SEPTİK ŞOK ÖN
TANISIYLA YATIRILAN OLGULARDA
INTERLEUKIN-6 (IL-6), NEUROPILIN-1 (Nrp-1) VE
AMPHIREGULIN (AREG) DÜZEYLERİNİN MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

FATMA KARAKOÇ ÖZÜDOĞRU
ORCID ID: 0009-0008-7732-160X
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BANU KARACA

Bu tez çalışması, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Tıpta Uzmanlık Tez Projeleri kapsamında 2023-TDU-TIPF-0011 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	2
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis.....	4
2.1.1. Sepsisin Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. Sepsis Konsensus Konferansları	4
2.1.3. Sepsisten Kurtulma Kampanyası 2021 (Surviving Sepsis Campaign).....	7
2.1.4. Kritik Hastalarda Morbidite ve Mortalite Skolama Sistemleri.....	7
2.1.5. Sepsisin Risk Faktörleri	11
2.1.6. Sepsis Epidemiyolojisi ve İnsidansı	13
2.1.7. Sepsis Etiyolojisi.....	13
2.1.8. Sepsisin Fizyopatolojisi	14
2.1.9. Sepsisin Sistemik Belirti ve Bulguları	18
2.1.10. Sepsisin Tanısı	22
2.1.11. Sepsiste Biyobelirteçler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Araştırmanın Türü.....	39
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	39
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	39
3.4. Çalışma Materyali	39
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	40
3.6. Veri Toplama Araçları	41
3.7. İstatistiksel Analiz.....	41
3.8. Araştırma Takvimi	42
3.9. Etik İzinler.....	42

4. BULGULAR.....	43
4.1. Hastane İçi Mortalite Durumuna Göre Bulgular	45
4.2. 28. Gün Mortalite Durumuna Göre Bulgular	49
4.3. 90. Gün Mortalite Durumuna Göre Bulgular	52
4.4. Tüm Hasta Grubunda Korelasyon Analizleri	55
4.5. Multipl Enfeksiyon Odağı Olan Hastaların Bulguları.....	57
4.6. Multipl Enfeksiyon Odağı Olan Hasta Grubunda Korelasyon Analizleri.....	58
4.7. Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları.....	59
4.8. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi Sonuçları.....	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
7. KAYNAKLAR	86

TEŞEKKÜR

Başta güler yüzü ve sınırsız enerjisi ile desteklerini bir an olsun esirgemeyen, tez çalışma sürecimin ve asistanlığımın her aşamasında yanımda olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Banu KARACA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere cömertçe aktaran, engin bilgileri ve hoşgörülü yaklaşımları ile her daim desteklerini hissettiğimiz saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL ve Prof. Dr. Alper ŞENER başta olmak üzere tüm öğretim üyelerimiz ve uzmanlarımıza,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tez sürecimde emeği geçen tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp bugünlere getiren, tüm zorluklarda ve güzel anlarda beni asla yalnız bırakmayan, maddi manevi haklarını ödeyemeyeceğim sevgili anne babama ve doğduğum andan beri en yakın arkadaşlarım olan canım ablalarıma,

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, tanıdığımdan beri hayatıma güzellikler katarak her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Talha ÖZÜDOĞRU'ya,

Dünyaya geldiği andan itibaren varlığıyla hayatımıza neşe ve anlam katan, dünyalar güzeli biricik kızım Ayça'ma,

Teşekkür ederim.

Dr. Fatma KARAKOÇ ÖZÜDOĞRU

İzmir, 2025

ÖZET

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE SEPSİS VEYA SEPTİK ŞOK ÖN TANISIYLA YATIRILAN OLGULARDA INTERLEUKİN-6(IL-6), NEUROPILIN-1 (Nrp-1) VE AMPHIREGULIN (AREG) DÜZEYLERİNİN MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Fatma KARAKOÇ ÖZÜDOĞRU

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2025

Amaç: Sepsis veya septik şok tanısıyla takip edilen hastalarda güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen mortalite yüksektir. Erken tanı konulması ve tedavinin hızlı başlanması yanında mortalite riskinin öngörülmesi prognozu iyi yönde etkileyecektir. Bu çalışma sepsis veya septik şok ön tanısıyla yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda mortaliteyi öngörmede yeni biyobelirteçlerin değerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

Yöntem: Bu çalışmaya acil servise başvuruda Sepsis-3 tanı kriterlerine göre sepsis veya septik şok olarak değerlendirilerek yoğun bakım ünitelerine yatırılan 100 hasta dahil edildi. Hastalardan yoğun bakıma yatışlarının ilk 24 saati içinde kan örnekleri alındı. Kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 60 sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi ve kan örnekleri alındı. Hastaların demografik verileri, klinik parametreleri, laboratuvar bulguları, enfeksiyon odakları, komorbid hastalıkları, GKS, SOFA, APACHE II, NEWS, NEWS2, MEWS, CONUT skorları, IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeyleri; sağlıklı gönüllülerin ise bazal karakteristikleri, IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeyleri kaydedildi. Hastalarla sağlıklı gönüllüler arasındaki biyobelirteç düzeyleri karşılaştırıldı ve hastaların hastane içi, 28. gün ve 90. gün mortalite durumuna göre bağımsız değişkenleri ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların IL-6 ve Nrp-1 düzeyleri sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.002$). Hasta grubun ortalama AREG düzeyi ise diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$).

Hastane içi mortalite değerlendirildiğinde ölenlerin sağ kalanlara göre yaş, kan üre azotu (BUN) ve mekanik ventilatör (MV) süresi ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.022$, $p=0.005$); SOFA, APACHE II, NEWS, NEWS2, MEWS skoru ve Charlson Komorbidite İndeksi ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.004$); kronik hastalık varlığı, DM tanısı, vazopressör ihtiyacı, MV ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0.033$, $p=0.014$, $p=0.049$, $p=0.036$); PaO₂/FiO₂ ortalamalarının ve Glasgow Koma Skoru ortalamalarının anlamlı olarak düşük olduğu (sırasıyla; $p=0.018$, $p<0.001$) bulundu. Ölen olguların sağ kalanlara göre IL-6, Nrp-1 ve AREG ortalamaları daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.±9$, $p=0.506$, $p=0.769$).

Hastaların 28. gün mortalite durumuna bakıldığında ölen olguların sağ kalanlara göre Nrp-1 ortalama düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004$). Nrp-1'in en yüksek Youden indeksi 235 pg/mL kesim noktasında saptandı, bu nokta için pozitif prediktif değer %59.0, negatif prediktif değer %72.1 olarak hesaplandı. Nrp-1 değeri 235 pg/mL'nin üzerinde olan hastaların 28. gün mortalite oranı 235 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). Nrp-1 düzeyi, 28. gün mortalite durumunu öngörmede yüksek bir ayırt edici güce sahip olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0.650, $p=0.011$) ve 28. gün mortalite durumu için orta derecede başarılı diagnostik parametre olduğu bulundu. Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda da 28. gün mortalite durumu incelendiğinde ölen olguların hayatta kalanlara göre hastaneye yatış anında ölçülen Nrp-1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.018$).

Hastaların 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre yaş ortalamalarının ve KBY varlığının anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.030$); ürogenital odak sıklığı ve Glasgow Koma Skalası ortalama değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu (sırasıyla; $p=0.026$, $p=0.001$); SOFA, APACHE II, MEWS, Charlson Komorbidite İndeksi ve CONUT skoru ortalama değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.002$, $p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.034$); Nrp-1 ortalama değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.031$). Nrp-1'in en yüksek Youden indeksi 165 pg/mL kesim noktasında saptandı, bu nokta için pozitif prediktif değer %65.1, negatif prediktif değer %56.8 olarak hesaplandı. Nrp-1 değeri 165 pg/mL'nin üzerinde olan hastalarda 90. gün mortalite oranı 165 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti

($p=0.033$). Nrp-1, tüm hastaların 90. gün mortalitesini öngörmeye başarılı olup istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0.627, $p=0.031$) ve 90 günlük mortalite için orta derecede başarılı diagnostik parametre olduğu saptandı.

Hasta grubunun 90. gün mortalite durumu ile ilişkili değişkenler lojistik regresyon analizine alındığında, dört değişkenin 90. gün mortalitesinin anlamlı öngörücüleri olduğu bulundu: Nrp-1, yaş, SOFA skoru ve ürogenital sistem dışındaki odak tutulumu (sırasıyla; $p=0.045$, $p=0.004$, $p=0.005$, $p=0.018$). Nrp-1 düzeyinde 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1.004 kat; yaş 1.066 kat; SOFA skoru 1.227 kat, ürogenital sistem dışında odak tutulumu 4.416 kat artırmaktaydı. Lojistik regresyonda anlamlı çıkan 4 parametrenin predicted probability (tahmin edilen olasılık) değerleri ile ROC eğrisi çizildiğinde, AUC 0.793, anlamlılık değeri $p<0.001$ olarak saptandı. En yüksek Youden indeksi değerinin 0.43 olduğu durumda sensitivite %49.1, spesifitenin %95.0 olduğu görüldü. %80 sensitivite için spesifite %46.5, %80 spesifite için sensitivite %36.9 olarak hesaplandı.

IL-6 ve AREG hastane içi, 28. gün ve 90. gün mortalite durumuyla ilişkili bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: Sepsis veya septik şok nedeniyle acil servisten yoğun bakıma yatırılan hastalarda Nrp-1 28 günlük ve 90 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Nrp-1 kesim noktası 28. gün mortalite durumu için 235 pg/mL, 90. gün mortalite durumu için 165 pg/mL olarak belirlendi. Ayrıca bu hastalarda yaş, SOFA skoru, ürogenital dışı odak tutulumu ve Nrp-1 90 günlük mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak tanımlandı. Bu bulgulara dayanarak Nrp-1 gelecekte sepsisli hastalarda prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ve ileride bu dört parametrenin kombinasyonu kullanılarak sepsiste mortaliteyi öngörmek için bir skarlama sistemi geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: sepsis, septik şok, mortalite, biyobelirteç, IL-6, Nrp-1, AREG.

ABSTRACT

THE VALUE OF INTERLEUKIN-6 (IL-6), NEUROPILIN-1 (NRP-1) AND AMPHIREGULIN (AREG) LEVELS IN PREDICTING MORTALITY IN PATIENTS ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT WITH A PRE-DIAGNOSIS OF SEPSIS OR SEPTIC SHOCK

Fatma KARAKOÇ ÖZÜDOĞRU

Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2025

Aim: Sepsis and septic shock are conditions associated with high mortality despite current diagnostic and therapeutic approaches. Early diagnosis and prompt initiation of treatment can improve prognosis. This study aims to investigate the value of novel biomarkers in predicting mortality in patients admitted to the intensive care unit with a pre-diagnosis of sepsis or septic shock.

Methods: This study included 100 patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) based on Sepsis-3 diagnostic criteria, following a visit to the emergency department with suspected sepsis or septic shock. Blood samples were collected within the first 24 hours of ICU admission. Additionally, 60 healthy volunteers without chronic diseases or regular medication use were included as a control group, and blood samples were also taken from them. The demographic data, clinical parameters, laboratory findings, infection foci, comorbid diseases, Glasgow Coma Scale (GCS), SOFA, APACHE II, NEWS, NEWS2, MEWS, and CONUT scores, as well as IL-6, Nrp-1, and AREG levels of the patients, were recorded. The baseline characteristics, IL-6, Nrp-1, and AREG levels of the healthy volunteers were also documented. The biomarker levels were compared between patients and healthy volunteers, and the relationship between biomarker levels and in-hospital, 28-day, and 90-day mortality was examined based on independent variables.

Results: The IL-6 and Nrp-1 levels of the patients were significantly higher compared to the healthy volunteer group ($p<0.001$, $p=0.002$, respectively). The average AREG level in the patient group was significantly lower than in the control group ($p<0.001$).

When evaluating in-hospital mortality, deceased patients had significantly higher mean values for age, blood urea nitrogen (BUN), and mechanical ventilator (MV) duration compared to survivors ($p=0.013$, $p=0.022$, $p=0.005$, respectively). SOFA, APACHE II, NEWS, NEWS2, MEWS scores, and Charlson Comorbidity Index were significantly higher in the deceased patients ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.004$, respectively). Chronic disease presence, diabetes mellitus (DM) diagnosis, vasopressor use, and MV need were also significantly higher in deceased patients ($p=0.033$, $p=0.014$, $p=0.049$, $p=0.036$). The mean values of PaO₂/FiO₂ and GCS were significantly lower in the deceased group ($p=0.018$, $p<0.001$, respectively). The average levels of IL-6, Nrp-1, and AREG in deceased patients were higher compared to survivors, but no statistically significant difference was found ($p=0.199$, $p=0.506$, $p=0.769$, respectively).

When evaluating 28-day mortality, the Nrp-1 levels were significantly higher in deceased patients compared to survivors ($p=0.004$). The highest Youden index for Nrp-1 was found at a cut-off point of 235 pg/mL, with a positive predictive value of 59.0% and a negative predictive value of 72.1%. Patients with an Nrp-1 level above 235 pg/mL had a significantly higher 28-day mortality rate compared to those with lower levels ($p=0.002$). Nrp-1 had high discriminatory power for predicting 28-day mortality and was statistically significant (AUC: 0.650, $p=0.011$), showing moderate diagnostic accuracy for 28-day mortality. In patients with multiple infection foci, Nrp-1 levels at ICU admission were also significantly higher in those who died compared to survivors ($p=0.018$).

Regarding 90-day mortality, deceased patients had significantly higher mean values for age and the presence of chronic kidney disease (CKD) ($p=0.001$, $p=0.030$, respectively). The frequency of urogenital infection focus and the mean GCS values were significantly lower in deceased patients ($p=0.026$, $p=0.001$, respectively). SOFA, APACHE II, MEWS, Charlson Comorbidity Index, and CONUT scores were significantly higher in the deceased group ($p=0.015$, $p=0.002$, $p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.034$, respectively). The mean Nrp-1 levels were also significantly higher in deceased patients ($p=0.031$). The highest Youden index for Nrp-1 was found at a cut-off point of 165 pg/mL, with a positive predictive value of 65.1% and a negative predictive value of 56.8%. Patients with an Nrp-1 level above 165 pg/mL had a significantly higher 90-day mortality rate compared to those with lower levels

($p=0.033$). Nrp-1 was statistically significant in predicting 90-day mortality (AUC: 0.627, $p=0.031$), with moderate diagnostic accuracy.

Logistic regression analysis for the 90-day mortality predictors identified four significant variables: Nrp-1, age, SOFA score, and infection focus outside the urogenital system ($p=0.045$, $p=0.004$, $p=0.005$, $p=0.018$, respectively). A 1-unit increase in Nrp-1, age, SOFA score, and infection outside the urogenital system increased the 90-day mortality risk by 1.004, 1.066, 1.227, and 4.416 times, respectively. The predicted probability values for the four significant variables were used to plot the ROC curve, with an AUC of 0.793 and a p -value of <0.001 . The highest Youden index was 0.43, with sensitivity of 49.1% and specificity of 95.0%. For 80% sensitivity, specificity was 46.5%, and for 80% specificity, sensitivity was 36.9%.

IL-6 and AREG were not found to be related to in-hospital, 28-day, or 90-day mortality ($p>0.05$).

Conclusion: In patients admitted to the ICU with sepsis or septic shock, Nrp-1 was associated with 28-day and 90-day mortality. The Nrp-1 cut-off values for predicting 28-day and 90-day mortality were determined to be 235 pg/mL and 165 pg/mL, respectively. Furthermore, age, SOFA score, infection focus outside the urogenital system, and Nrp-1 were identified as independent predictors of 90-day mortality. These findings suggest that Nrp-1 could be used as a prognostic biomarker in septic patients, and a scoring system could potentially be developed for predicting mortality in sepsis using a combination of these four parameters.

Keywords: sepsis, septic shock, mortality, biomarker, IL-6, Nrp-1, AREG.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP: American College of Chest Physicians

ALT: Alanin Aminotransferaz

Ang: Anjiopoietin

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AREG: Amphiregulin

ART: Antiretroviral Tedavi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATS: American Thoracic Society

AUC: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CD: Farklılaşma Kümesi

CMV: Sitomegalovirüs

CONUT: Nütrisyonel Durum Kontrolü

CRP: C-reaktif protein

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili Protein-4

ĐİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen (Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi)

GKS: Glasgow Koma Skoru

GM-CSF: Granülosit-Monosit Koloni-Stimulan Faktör

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü

HSV: Herpes Simpleks Virüs

IFN- γ : İnterferon- γ

IL: İnterlökkin

INR: International Normalized Ratio

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LBP: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

LOD: Lojistik Organ Disfonksiyonu

LPS: Lipopolisakkarit

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

miRNA: MikroRNA

MODS: Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu

MR-proADM: Mid-Regional Pro-Adrenomedullin

MV: Mekanik Ventilatör

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru

NK: Doğal Öldürücü Hücre

Nrp-1: Neuropilin-1

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PD-1: Programlanmış Ölüm Reseptörü-1

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PD-L1: Programlanmış Ölüm Ligandı-1

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

qSOFA: Hızlı SOFA

ROC: Receiver Operating Characteristics

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SCCM: Society of Critical Care Medicine

sCD14-ST: Presepsin

SEMA3A: Sınıf 3 Semaforin

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SIS: Surgical Infection Society

sNRP-1: Çözünür Neuropilin-1

SOFA: Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SSC: Surviving Sepsis Campaign (Sepsiste Sağkalım Kampanyası)

sTREM-1: Miyeloid Hücrede Ekspresyon Gösteren Çözünür Tetikleyici Reseptör-1

suPAR: Çözünebilir Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü

Th2: T-helper 2

TLR: Toll-like Reseptör

TNFR: Tumor Necrosis Factor Reseptör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

Treg: T Regulatuar Hücre

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların enfeksiyon odakları	44
Şekil 2. Lojistik regresyonda anlamlı çıkan dört parametrenin predicted probability değerleri ile çizilen ROC eğrisi.....	61
Şekil 3. Lojistik regresyonda anlamlı çıkan dört parametrenin ROC eğrileri	61
Şekil 4. Hastalarda Nrp-1 ile 28. gün mortalite durumu ilişkisi	62
Şekil 5. Hastalarda Nrp-1 ile 90. gün mortalite durumu ilişkisi	64



TABLÖLAR

Tablo 1. SOFA kriterleri	8
Tablo 2a. Yapılarına göre önemli biyobelirteçler ve işlevleri.....	25
Tablo 2b. Yapılarına göre önemli biyobelirteçler ve işlevleri (devam)	25
Tablo 3. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaş dağılımları.....	43
Tablo 4. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin bazal karakteristikleri.....	43
Tablo 5. Hastalara ait komorbid durumlar	44
Tablo 6. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin karşılaştırması	45
Tablo 7. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri	46
Tablo 8. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları.....	47
Tablo 9. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri.....	47
Tablo 10. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 11. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri	49
Tablo 12. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları.....	50
Tablo 13. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri.....	50
Tablo 14. Nrp-1'in 28. gün mortalite durumu için tanısal değeri	51
Tablo 15. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 16. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri	52
Tablo 17. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları.....	53
Tablo 18. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri.....	53
Tablo 19. Nrp-1'in 90.gün mortalite durumu için tanısal değeri	54

Tablo 20. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 21. Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in klinik parametrelerle korelasyonları.....	56
Tablo 22. Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in sepsis skorlarıyla korelasyonları.....	57
Tablo 23. Multipl enfeksiyon odağı olan hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri	58
Tablo 24. Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in klinik parametrelerle ve sepsis skorlarıyla korelasyonları	59
Tablo 25. 90. gün mortalite durumuna göre lojistik regresyon modelinde anlamlı bulunan parametreler.....	60
Tablo 26. Nrp-1 ile 28. gün mortalitesi arasındaki ilişki (ROC analizi sonucu).....	63
Tablo 27. Nrp-1 kesim noktası 235 pg/mL için 28. gün mortalite durumu karşılaştırması	63
Tablo 28. Nrp-1 ile 90. gün mortalite arasındaki ilişki (ROC analizi sonucu)	64
Tablo 29. Nrp-1 kesim noktası 165 pg/mL için 90. gün mortalite durumu karşılaştırması	64

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sepsis, konakçının enfeksiyona karşı verdiği düzensiz yanıtın neden olduğu, hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu ile karakterize bir sendromdur (1). 2017 yılında dünyada 48,9 milyon olgu ve 11 milyon sepsis kaynaklı ölüm olduğu ve bunun dünyadaki tüm ölümlerin yaklaşık olarak %20'sini oluşturduğu tahmin edilmesine rağmen, sepsisin dünya çapındaki yükünü tespit etmek zordur (2). Türkiye’de sepsis olgu prevalansı konusunda yeterli veri olmamasına karşın, 2018 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve septik şokun mortalite oranı %55,7 ve %70,4 olarak saptanmıştır (3).

Sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastalarda karşılaşılan yüksek morbidite, mortalite ve uzun süreli yan etkilerle ilişkili tıbbi bir acil durumdur. Günümüzde sepsiste uygulanan çok sayıda yeni tedavi seçeneğine rağmen tanıda yaşanan gecikmeler nedeniyle hastalarda mortalite oranları hala yüksek seyretmektedir. Sepsis tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının özgüllüğü düşük olduğundan enfeksiyon dışı nedenlerden ayrımı zor olmaktadır. Bu nedenle sepsiste tanıyı destekleyen, mortalitenin öngörülmesine yardımcı olan, hızlı ve doğru sonuç veren biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır (4).

Biyobelirteçler, insanda olağan biyolojik, patolojik süreçleri ya da farmakolojik yanıtları değerlendirmeye yardımcı olan ve objektif şekilde ölçülebilen indikatörlerdir. Özellikle yaşlı popülasyonda ve komorbiditesi olan olgularda klinik semptomlar özgül olmadığından; bunun yanında tanı testleri kısıtlı olduğundan, biyobelirteçler, tanı konulurken, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve prognozun tespitinde popülaritesi ve kullanım sıklığı günden güne artan biyolojik moleküllerdir. Buna rağmen hala biyobelirteçlerin sepsis için referans aralıkları net değildir (5).

Sepsiste günümüzde en sık kullanılmakta olan biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) olup, bu parametreler sepsisi diğer inflamatuvar süreçlerden ayırmada ve prognozu belirlemede beklendiği kadar etkili değildirler (6).

Sepsiste inflamatuvar yanıtın şiddetinin izlenmesinde kullanılan ve sitokin ailesinde yer alan Interleukin-6 (IL-6), sepsis tanısında ve hastalığın prognozunu belirlemede en yaygın çalışılan sitokinlerdendir. Yapılan çalışmalarda, yüksek IL-6 düzeylerinin şiddetli sepsis ve septik şoku olan hastalarda kötü prognoz ve mortaliteyle

ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsisle ilişkili mortalitenin öngörülmesinde plazma IL-6 düzey ölçümleri, gelecekte sepsis mortalitesini azaltmaya yönelik stratejilerin planlanmasında yardımcı olabilir (7,8).

Neuropilin-1(Nrp-1), immün sistem, hücre migrasyonu, aksonal düzenleme, anjiyogenez ve tümöral büyümede çeşitli rolleri olan tek geçişli bir transmembran glikoproteindir. Hohlstein ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sepsis ve sepsis dışı nedenlerle yoğun bakıma yatırılan hastalarda çözünür Nrp-1 (sNRP-1) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Nrp-1'in immün sistem ve anjiyogenezdeki rolü bilinmektedir. Bunun yanında sepsisteki rolü ve bir biyobelirteç olarak potansiyelinin değerlendirilmesi için bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

Amphiregulin (AREG), çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ailesinin bir ligandı olarak kabul edilmektedir (10,11). AREG'in proinflamatuvar sitokinlerin dokularda aşırı ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir. İnflamasyon ve yaralanma durumunda farklı dokularda üretilen AREG immünite ve onarım mekanizmalarına eşlik etmektedir. Sepsisli preterm bebeklerde AREG'in sepsis hastalarını sepsiste olmayan hastalardan ayırt edici gücü yüksek bulunmuş ve inflamasyonla ilişkili kolay ölçülebilen çözünür bir faktör olarak tanımlanmıştır. AREG'in sepsisteki rolünün anlaşılması ve biyobelirteç olarak değerinin irdelenmesi için bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (12).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesine sepsis veya septik şok ön tanısıyla yatırılan olgularda Interleukin-6, Neuropilin-1 ve Amphiregulin düzeylerini değerlendirmek ve bu biyobelirteçlerin mortaliteyi öngörmedeki rolünü araştırarak literatüre katkı sağlamaktır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H0: Yoğun bakım ünitesine sepsis veya septik şok ön tanısıyla yatırılan olgularda Interleukin-6, Neuropilin-1 ve Amphiregulin düzeylerinin mortaliteyi öngörmede etkisi yoktur.

H1: Yoğun bakım ünitesine sepsis veya septik şok ön tanısıyla yatırılan olgularda Interleukin-6, Neuropilin-1 ve Amphiregulin düzeylerinin mortaliteyi öngörmeye etkisi vardır.

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

Sepsis, hayatı tehdit eden bir sendrom olarak, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4). Mevcut çalışmalarda sepsisi erken ve doğru şekilde tanımlayabilen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan spesifik bir biyobelirteç henüz mevcut değildir (5). Bu bağlamda, Interleukin-6, Neuropilin-1 ve Amphiregulin gibi biyobelirteçlerin, sepsis tanısını destekleme ve mortaliteyi öngörmedeki rolü, klinik uygulamalarda fayda sağlayabilir. Hızlı ve hassas biyobelirteçlerin klinik kullanıma girmesi, tedavi stratejilerinin optimize edilmesine ve prognozun iyileştirilmesine katkıda bulunarak sağlık sisteminin genel verimliliğini artıracaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Sepsisin Tanımı ve Tarihçesi

Sepsisin ilk tanımları antik çağlara dayanmaktadır. Sepsis kelimesini tıbbi anlamda ilk kez milattan önce 2700 yılında Homeros kullanmıştır. “Bitki, hayvan veya organik maddelerin bakteri varlığında ayrışması” anlamına gelen “sepsis” kelimesi, Yunanca “Çürüyorum.” anlamındaki “sepo” kelimesinden türemiştir. Bu terim aynı zamanda milattan önce 400 yılı civarında Hipokrat’ın “Corpus Hippocraticum” adlı eserinde de geçmektedir. Milattan sonra 190 yılında Galen irin oluşumunu “Yaralı dokuların iyileşmesi için gerekli.” olarak tanımlamıştır.

Marcus Terentius Varro, milattan önce 100 yılı civarında ilk kez gözle görülemeyen küçük yaratıkların nefes alma yoluyla tehlikeli hastalıklara yol açtığı fikrini öne sürerek bulaşıcı hastalık kavramını dile getirmiştir.

Sammelweiss, Koch, Pasteur ve Lister 19. yüzyılda yaptıkları çalışmalarla sepsisin kökeninin ortaya konmasına büyük katkılarda bulunmuşlardır. Mikrop teorisi tıp camiasınca kabul edildikten sonra, mikroorganizmaların eradikasyonunu hedefleyen tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Ancak antibiyotiklerin kullanıma girmesinden sonra halen sepsis nedeniyle mortalitenin devam etmesi, bilim insanlarını sepsis patogenezi araştırmaya yöneltmiştir.

1932 yılında Rich ve Lewis tarafından tüberkülin enjekte edilmiş dokuda nötrofil ve makrofaj göçünün antijen aracılı inhibisyonunun gözlemlenmesiyle sitokinlerle ilgili ilk modern araştırmalar başlamıştır. 1940’larda enfekte hastaların püylerindeki lökositlerden “çözünür faktörler” elde edilmiştir ve bu faktörlerin vücut üzerinde etkileri olduğu bulunmuştur. Cohen bu faktörler için "sitokin" terimini önermiştir. Sitokinlerin bağışıklık sisteminin aktivasyonundaki rolünün keşfi, klinisyenleri bu maddelerin sepsis ve septik şokun tanısında ve tedavisindeki yerini araştırmaya yöneltmiştir (13).

2.1.2. Sepsis Konsensus Konferansları

Sepsis ve organ yetmezliği tanımları ilk kez 1992 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) konsensus

konferansında ele alınmıştır. Burada sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS) için tanımlar ve sepsisin şiddetini değerlendirmek için puanlamalar sunulmuştur (14).

2001 yılında ACCP ve SCCM'ye ek olarak The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society (ATS) ve Surgical Infection Society (SIS) ikinci bir konsensus konferansı düzenlenmiştir. Bu konferansta sepsisle ilişkili tanımlar aynı kalmış, ancak enfeksiyona karşı konak yanıtının evrelemesinde veya hastalığın prognozunu belirlemede yeni bir sistem olan PIRO (predisposition, insult infection, response, organ dysfunction) önerilmiştir. SIRS tanı kriterleri aşırı hassas ve non-spesifik olarak nitelendirilmiş; sepsis belirti ve semptomlarının 1992 yılında belirlenenlerden daha fazla çeşitlilik gösterdiği vurgulanarak sepsis için yeni tanı kriterleri sunulmuştur. Klinik semptom ve bulgulara ek olarak inflamatuvar parametreler, hemodinamik değişkenler, doku perfüzyon parametreleri, hipoksemi, oligüri, hiperbilirubinemi, koagülopati gibi sepsis tanısında yol gösterici parametreler tanımlamalara eklenmiştir. İnflamasyonun tanımlanmış klinik belirteçlerine ek olarak gelecekte yeni biyokimyasal ve immünolojik belirteçler geliştirilmesinin önemine dikkat çekilmiştir (15).

2016 yılında, SCCM ve ESICM tarafından 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensus Kararları yayınlanmıştır. Burada inflamasyona aşırı odaklanma, sepsisin şiddetli sepsisten şoka kadar bir süreklilik izlediği modelinin yanıltıcı olduğu ve SIRS kriterlerinin sepsisi tanımlamada yeterli özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olmadığı bildirilmiştir. Sepsis, septik şok ve organ disfonksiyonu için birden fazla tanım ve terminoloji kullanılmasının, bildirilen insidans ve gözlenen ölüm oranlarında tutarsızlıklara yol açtığı ve şiddetli sepsis teriminin gereksiz olduğu belirtilmiştir. Organ disfonksiyonunu belirlemede Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skorunun (SOFA) veya yatak başı değerlendirme için Hızlı SOFA (qSOFA) skorunun kullanımı önerilmiştir. 2016 yılında önerilen yeni tanımın Sepsis-3 olarak isimlendirilmesi, bunun yanında 1992 ve 2001 yıllarındaki tanımların ise sırasıyla Sepsis-1 ve Sepsis-2 olarak tanımlanması önerilmiştir (16).

2016 yılında önerilen Sepsis-3 tanımlamaları aşağıda verilmiştir.

Sepsis: Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Bu tanım, enfeksiyona karşı homeostatik olmayan konak yanıtının varlığını, mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon durumunu

ve acil tanı ihtiyacını kapsar. Sepsisin klinik kriterleri; şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyonun varlığı ve organ disfonksiyonunun bir göstergesi olarak SOFA skorunda 2 veya daha fazla artış olmasıdır (16). İki veya daha yüksek SOFA skoruna sahip hastaların yaklaşık %10 oranında ölüm riski bulunmakta olup, SOFA skoru ikiden düşük olan hastalara kıyasla 2 ila 25 kat daha fazla ölüm riski olduğu belirtilmektedir (17).

SIRS: İlk kez 1992 yılında “sistemik inflamatuvar yanıt sendromu” olarak Sepsis-1 kılavuzunda tanımlanmıştır. Aşağıda belirtilen 4 kriterden en az 2 tanesinin pozitif saptanması SIRS pozitifliği olarak belirlenmiştir:

1. Vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
2. Kalp hızının dakikada 90 atımdan fazla olması
3. Solunum hızının dakikada 20'den fazla olması veya parsiyel karbondioksit basıncının 32 mmHg'nin (4,3 kPa) altında olması
4. %10 veya daha fazla segmente olmayan periferik kan nötrofili ile 12000/mm³'ün üzerinde nötrofili veya 4000/mm³'ün altında nötropeni(14).

SIRS tanımı Sepsis-3 rehberinde önerilmemektedir (16,18).

Şiddetli Sepsis: Sepsis tanısı alan olgularda organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon saptanmasıdır (14). Şiddetli sepsis tanımı güncel rehberde yer almamaktadır (16,18).

Septik Şok: Sepsiste görülen dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerin bulunduğu ve mortalite oranının %40'ın üzerinde olduğu klinik bir tablodur. Tanı kriterleri şunlardır:

1. Ortalama arter basıncının >65 mmHg olması için vazopressör tedavisi gerektiren hipotansiyonla giden sepsis
2. Yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen serum laktat düzeylerinin >2 mmol/L (>18 mg/dL) olması (16).

Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS): Akut septik hastalarda homeostazın kendiliğinden sağlanamadığı organ fonksiyon bozukluğu tanımlanmaktadır. Enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişebilir.

Birincil ve ikincil MODS olarak ikiye ayrılır. Birincil MODS; hasarlanan organın kendisinde görülen akut organ disfonksiyonudur (Örn, çoklu transfüzyonlara bağlı koagülopati). İkincil MODS; hasarlanan organın kendisinin etkilenmediği ancak konağın oluşturduğu inflamatuvar yanıtla bağlı olarak başka bir organ disfonksiyonu gelişmesidir (örneğin, sepsise bağlı olarak ARDS gelişmesi) MODS'taki bireysel organ disfonksiyonlarını ölçmek için evrensel kriterler olmamakla beraber, organ sistemi hasarının ciddiyetini değerlendirmek için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) skoru sürüm II ve III, Çoklu Organ Disfonksiyonu (MOD) skoru, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) ve Lojistik Organ Disfonksiyonu (LOD) skoru gibi çeşitli skorlar mevcuttur (14).

2.1.3. Sepsisten Kurtulma Kampanyası 2021 (Surviving Sepsis Campaign, SSC)

Yoğun bakım uzmanlarının septik hastaları tedavi etmede klinisyenlere rehberlik edebilecek Surviving Sepsis Campaign (SSC) rehberlerinde ana fikir, sepsise erken tanı koymak amacıyla küresel kriterleri belirlemek ve takip eden beş yıl içinde mortaliteyi %25 azaltmaktır. İlk orijinal rehber 2004'te yayınlanmış olup ardından 2008, 2012, 2016 ve 2018 yıllarında güncellenmiştir. En son 2021 yılında güncellenen bu rehber 2016'daki konsensustan farklı ve kanıtlar eşliğinde yeni öneriler içermekte olup sepsise erken tanı koyarak en uygun tedaviyi uygulamayı amaçlamaktadır. Bu rehber, Sepsis-3 kılavuzuna ek olarak 93 madde eşliğinde kanıt düzeyinde öneriler sunmaktadır (19).

2.1.4. Kritik Hastalarda Morbidite ve Mortalite Skorlama Sistemleri

2.1.4.1. Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) Skoru:

Organ disfonksiyonunu belirlemede kullanılan “Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi” skorlamasıdır (20) (Tablo 1). Daha yüksek bir SOFA skoru, artmış mortalite ile ilişkilidir (21). Önceden organ disfonksiyonu olduğu bilinmeyen hastalarda bazal SOFA skoru sıfır varsayılabilir. SOFA skorunda 2 veya daha fazla artış olması organ disfonksiyonunun göstergesi kabul edilir. Bu skor,

enfeksiyon şüphesi olan genel hastane popülasyonunda yaklaşık %10'luk bir ölüm riskini gösterir (16).

Tablo 1. SOFA kriterleri

Sistem	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4
Solunum (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂ > 400	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 400	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 ve mekanik ventilasyon desteğinde	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 ve mekanik ventilasyon desteğinde
Koagülasyon (10⁹/L)	Platelet > 150	Platelet ≤ 150	Platelet ≤ 100	Platelet ≤ 50	Platelet ≤ 20
Karaciğer (mg/dL)	Bilirubin < 1,2	Bilirubin 1,2 – 1,9	Bilirubin 2,0 – 5,9	Bilirubin 6,0 – 11,9	Bilirubin ≥ 12,0
Kardiyo-vasküler*	OAB ≥ 70 mmHg	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 veya Dobutamin (herhangi bir dozda)	Dopamin > 5 veya Epinefrin ≤ 0.1 veya Norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin > 15 veya Epinefrin > 0.1 veya Norepinefrin > 0.1
Merkezi Sinir Sistemi	GKS 15	GKS 13-14	GKS 10-12	GKS 6-9	GKS < 6
Renal	Kreatinin <1,2 mg/dL veya idrar çıkışı ≥ 500 mL/gün	Kreatinin 1,2 - 1,9 mg/dL veya idrar çıkışı < 500 mL/gün	Kreatinin 2,0 - 3,4 mg/dL veya idrar çıkışı < 500 mL/gün	Kreatinin 3,5 - 4,9 mg/dL veya idrar çıkışı < 200 mL/gün	Kreatinin ≥ 5,0 mg/dL veya idrar çıkışı < 200 mL/gün
FiO ₂ : alınan havanın oksijen yüzdesi PaO ₂ : parsiyel arteriyel oksijen basıncı OAB: ortalama arter basıncı GKS: Glasgow Koma Skalası *Katekolamin dozları en az 1 saat boyunca µg/kg/dk olarak verilmelidir. Altı organ sistemi için 0'dan 4'e kadar puanlanmıştır. Her sistemde daha yüksek puan daha kötü organ tutulumunu göstermektedir.					

quick SOFA (qSOFA): Hastane dışı, acil servis veya hastane içi yataklı servislerde, enfeksiyon şüphesi olan yetişkin hastalarda yatak başı değerlendirme için kullanılan skordur. Yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda tedavinin başlangıcında gecikmeleri önlemek için tasarlanan, SOFA ölçeğinin yeni ve basitleştirilmiş bir versiyonudur. Aşağıdaki klinik kriterlerden en az 2'sine sahip olmaları durumunda, sepsiste tipik olan kötüleşme riskinin daha yüksek olduğu hızlı bir şekilde belirlenebilir: dakikada 22 veya daha yüksek solunum hızı, değişen mental durum, 100 mmHg veya daha düşük sistolik kan basıncı (16). qSOFA'nın temel avantajları laboratuvar testi gerektirmemesi ve ölçülmesinin kolay olmasıdır. Bu sayede hızlıdır

ve tekrarlanabilir (18). Ancak Sepsis-3 rehberinde, bilinen veya şüphelenilen enfeksiyonu olan hastalarda kötü prognozun bir öngörücüsü olsa da sepsis veya septik şok için bir ön tanı aracı olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir (16,19).

2.1.4.2. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) Skoru II:

Knaus ve arkadaşları tarafından 1981 yılında APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorum sistemi ilk kez tanımlanmıştır. 1985'te aynı ekip tarafından sadeleştirilmiş ve APACHE II olarak güncellenmiştir (22). Orijinal skorum sisteminin yeni ve basitleştirilmiş halidir. Hastalık şiddetini değerlendirmek üzere rutin olarak ölçülen 12 farklı fizyolojik parametreye ek olarak yaş, önceki sağlık durumu ve operasyon öyküsü hesaplamaya dahil edilir. Hesaplanabilen en yüksek APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar yüksek mortalite ile korelasyon göstermektedir. Toplam puan 25 iken %25 olan mortalite, 35 puan ve üzeri için %80'e yükselmektedir (22).

2.1.4.3. Glasgow Koma Skoru (GKS):

Glasgow Koma Skoru (GKS) ilk olarak 1974 yılında Jennett ve Teasdale tarafından kullanılan, hastanın sözel ve fiziksel uyaranlara karşı verdiği göz açıklığı, motor ve sözel yanıtını değerlendiren bir skorum sistemidir. Başta kafa travmalı hastalar olmak üzere tüm yoğun bakım hastalarının nörolojik değerlendirilmesinde en sık kullanılan sistemdir (23). Bazı diğer skorum sistemlerinin de içinde değerlendirilen bu skor nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve 2 hafta içindeki mortaliteyi %85 oranında doğru tahmin eder. Bu skorum sisteminde 3-8 arası puan ağır hasarı, 9-13 arası puan orta hasarı ve 14-15 puan hafif hasarı yansıtmaktadır. Hastanın afazik, entübe veya sedatize olması nedeniyle sözel skor için yeterli değerlendirme yapılamaması ve beyin sapı hasarının derecelendirilememesi bu sistemin dezavantajlarıdır (23).

2.1.4.4. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS):

İngiltere'de Royal College of Physicians tarafından 2012 yılında geliştirilen Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS), hastaneye başvuran tüm hastalarda izlem sıklığının belirlenmesi ve klinik olarak kötüleşebilecek riskli hastaların erken öngörülmesi amacıyla kullanılan bir skorum sistemidir. Solunum sayısı, oksijen saturasyonu, oksijen desteği alma durumu, kan basıncı, kalp hızı, vücut sıcaklığı ve nörolojik durum değerlendirmesi ile hesaplanır (24). 2017 yılında bu skorum sistemi

kriterlerinden oksijen satürasyonu çıkarılarak yerine hiperkapnik solunum yetmezliği eklenmiş ve NEWS2 skoru olarak güncellenmiştir. Kritik hastaların tanınmasında bu skor değerlidir ancak tek başına kesin tanı koydurmamaktadır (25).

2.1.4.5. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS):

Erken uyarı skorları, genel durumu bozulan hastayı yatak başı gözlemleri ile erken dönemde fark edip daha hızlı müdahale edebilmek için geliştirilmiş skorlardır (26). Morgan ve arkadaşları 1997 yılında Erken Uyarı Skoru sistemini (Early Warning Score) tanımlamıştır (27). 1999 yılında ise Stenhouse ve arkadaşları bu skorlamada değişiklikler yaparak Modifiye Erken Uyarı Skorlama (MEWS) sistemini tanımlamışlardır. MEWS, hastanın vital değerleri (kalp hızı, solunum hızı, sistolik kan basıncı, ateş) ve bilinç durumu baz alınarak yatak başında hızlı değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu sistemde hastalar en düşük 0, en yüksek 14 puan alabilmektedir. Subbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MEWS puanı 5 ve üzerinde olan hastaların ölüm riski 5,4 kat; yoğun bakıma yatış insidansı 10,9 kat yüksek görülmüştür (26).

2.1.4.6. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI):

Charlson ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen Charlson Komorbidite İndeksi, komorbid hastalıkları olan hastaların uzun dönemde prognozunu ve sağkalımını tahmin etmede kullanılan bir yöntemdir (28). Konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, diyabetes mellitus ve buna bağlı son organ hasarı, renal hastalıklar, demans, hemipleji, inme, kronik akciğer hastalığı, bazı karaciğer hastalıkları, tümörler, lösemi, lenfoma gibi komorbidite yaratan durumlardan oluşur. Yaşla beraber toplam yirmi farklı parametre değerlendirilir. Puanlamada her parametreye bir ile altı arasında değerler verilerek indeks hesaplanır. İndekste elde edilen toplam puan arttıkça uzun dönemde sağ kalım kümülatif olarak azalmaktadır (29).

2.1.4.7. Nütrisyonel Durum Kontrolü (CONUT) Skoru:

Nütrisyonel Durum Kontrolü (CONUT) skoru, Ulibarri ve arkadaşları tarafından 2005 yılında hastaneye yatırılan hastaların beslenme durumlarının objektif ve basit bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir tarama aracı olarak geliştirilmiştir (30). Bu skorlama sisteminde albümin, lenfosit sayısı ve total kolesterol düzeyi dikkate alınır. CONUT skorunun 0-1 saptanması normal kabul edilirken; 2-4 arası hafif, 5-8 arası orta ve 9-12 arasındaki puanlar şiddetli malnütrisyonu yansıtır. Malnütrisyon ve inflamasyonu yansıtan bir belirteç olan albüminin düşük değerleri; devam eden

inflamasyonun, endotel yapısında hasarın ve trombojenik sürecin ilerlemesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (31). Düşük lipid seviyeleri ise şiddetli hastalık ve sistemik inflamasyonun yanında malnütrisyonun da bir göstergesi olabilir. Bağışıklık sisteminin bir göstergesi olan lenfosit sayısında azalma, nütrisyonel durumla ilişkili fizyolojik stresin varlığını işaret edebilir (32). Miano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek CONUT skoru hastanede yatış süresinde uzama ve sepsis prevalansında artışla ilişkili gösterilmiştir (33). Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada ise yüksek CONUT skoru sepsis için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (34).

2.1.5. Sepsisin Risk Faktörleri

Hastanın enfeksiyona yatkınlığı ve bunun yanında enfeksiyona sekonder organ veya organların disfonksiyonu sepsis gelişimi için risk faktörleridir (35).

Konak Genetiği: Konakçının genetik zemini muhtemelen enfeksiyona yakalanmaya ve enfeksiyon durumunda sepsis gelişimine katkıda bulunmaktadır (36). Sepsis patogenezinde rol oynayan doğal bağışıklığın yanında, sitokinler, pıhtılaşma ve fibrinolizde rol oynayan diğer mediatörler dahil olmak üzere proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler bu bağlamda araştırılmaktadır (37). Tek gen polimorfizmlerinin enfeksiyon ve sepsis gelişimi üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. En çok çalışılan polimorfizmler tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve Toll-like reseptörlerdir (TLR) (38). TLR1 ve TLR4'teki polimorfizmler, gram negatif enfeksiyonlar, bakteriyemi, kandidemi ve invaziv aspergilloza karşı duyarlılığı artırmaktadır (39). Sepsis karmaşık bir süreç olduğundan, sepsis gelişiminde ve klinik prezantasyonunda çok sayıda gen ve gen-çevre etkileşimi görülmektedir. Bireyin genetik profiline dayalı kişiselleştirilmiş tedavi henüz mümkün olmasa da gelecekte bireyselleştirilmiş tedavi yönetimi olasıdır (36).

Yaş: Erken veya ileri yaşta olmak enfeksiyona yatkınlığı ve sepsis gelişim riskini artırmaktadır (40). Şiddetli sepsis insidansı ileri yaşta orantısız bir şekilde artar ve vakaların yarısından fazlasını 65 yaş üstü erişkinler oluşturur (41). Yapılan çalışmalarda ileri yaş, enfekte hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür (3,42).

Cinsiyet: Farklı seks hormonlarının bağışıklık ve kardiyovasküler yanıt üzerindeki etkisi nedeniyle cinsiyet farklılıkları sepsis gelişiminde risk faktörü oluşturabilir. Erkeklerde sepsis gelişme riski kadınlardan daha yüksek olup bu durumun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir (40,43).

İrk: Epidemiyolojik çalışmalar, beyaz ırka göre siyah ırkta enfeksiyon, sepsis oranı ve akut organ disfonksiyonu riskinin daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Olası nedenler arasında sağlık hizmetlerine erişim kısıtlılığı, aşılama, yoksulluk, eşlik eden hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları sayılabilir. Ancak, bu faktörlerin birçoğu kontrol edildikten sonra bile farklılık devam etme eğilimindedir ve bu da genetik değişkenlerin varlığını düşündürmektedir (41).

İmmüsupresyon ve İmmün Disregülasyon: Kanseri, immüsupresif ilaçlar, HIV enfeksiyonu, diyabet, alkolizm, kalıcı kateter ve cilt bütünlüğünü bozan diğer durumlar sepsis için bilinen risk faktörleridir (36). HIV ile enfekte hastalarda sepsis epidemiyolojisi, zaman içinde antiretroviral tedavi (ART) ve *Pneumocystis jirovecii* profilaksi uygulamalarına bağlı olarak değişikliğe uğramıştır. ART öncesi dönemle karşılaştırıldığında, hastaneye yatırılan veya yoğun bakım ünitesine kabul edilen HIV ile enfekte hastaların çoğu, en sık sebep sepsis olmak üzere AIDS ile ilişkili olmayan hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir (44).

Komorbidite: Kronik hastalık varlığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi) sepsis için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda şiddetli sepsis geliştiren hastaların yarısından fazlasında en az bir kronik hastalık bulunduğu gösterilmiştir (41).

Obezite: Obezite diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi diğer morbid durumlarla ilişkilidir. Obezite ile şiddetli sepsis arasındaki ilişki iyi tanımlanmamış olup bu hasta grubunun enfeksiyonlara daha duyarlı oldukları ve ciddi komplikasyon geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (45).

Malignite: Yapılan çalışmalarda malignitelerin sepsis riskini diğer tüm eşlik eden hastalıklardan daha fazla arttırdığı ve genellikle enfeksiyon kaynağının kanser türüyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun yanında hematolojik malignitelerde şiddetli sepsis riski solid tümörlere göre 8 kat daha yüksek bulunmuştur (46).

Diabetes Mellitus: İnsülin bağımlı diyabette doğuştan gelen immünsupresyon, tip 2 diyabette ise glisemik kontroldeki zorluklar sepsis için risk oluşturmaktadır (47).

Hastane Yatış Öyküsü: Yapılan çalışmalarda son 90 gün içinde hospitalizasyon öyküsü bulunan hastaların sepsis geliştirme riskinin 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durumun hastanede yatan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının konak florasını önemli ölçüde etkilemesine ve dirençli mikroorganizmalarla daha fazla karşılaşmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir (48).

Mevsim: Şiddetli sepsis, soğuk aylarda daha yaygın görülmekte olup mortalite oranı da kış aylarında daha yüksektir. Bu durum solunum yolu enfeksiyonlarının kış aylarında daha fazla görülmesiyle ilişkilendirilebilir (49).

Diğer önemli risk faktörleri arasında ise; nötropeni, malnütrisyon, travma, yanıklar, invaziv tedaviler, prostetik cihazların kullanımı, hemodiyaliz ve büyük cerrahi girişimler sayılabilir. Sonuç olarak konağın enfeksiyona uygun bağışıklık yanıtı oluşturamaması konakta enfeksiyon ve sepsis gelişme riskini artırmaktadır (50).

2.1.6. Sepsis Epidemiyolojisi ve İnsidansı

Literatürde, sepsis ve şiddetli sepsis için insidans ve mortalite oranlarına ilişkin çalışma sayısı az olup özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler için veri bulunmamaktadır. Bu bölgelerde bulaşıcı hastalık prevalansının daha yüksek olması nedeniyle sepsis yükünün daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde ise sepsis çalışmalarında, tanımlama farklılıkları, metodolojik farklılıklar ve çalışmaların retrospektif olması nedeniyle sonuçlar heterojendir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde güvenilir nüfusa dayalı veri eksikliği nedeniyle, küresel sepsis yükünü tam olarak değerlendirmek zordur (51).

2.1.7. Sepsis Etiyolojisi

Şiddetli sepsis, toplum kaynaklı veya nozokomiyal kaynaklı olabilir. Odak olarak akciğer enfeksiyonları tüm vakaların yarısını oluşturur, bunu intraabdominal enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonları izler (40,52,53). 1979-1987 yılları arasında etken olarak gram negatif bakteriler baskın iken, daha ileriki dönemde gram pozitif

bakterilerin de görülme sıklığı artmıştır (54). Sepsis üzerine yapılan çalışmalarda etken olarak gram negatif bakterilerin halen yaygın olduğu belirtilmiştir (53).

Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı sepsiste en sık *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* ve bunu takiben koagülaz negatif stafilokoklar, grup B streptokoklar, *Streptococcus pyogenes* ve enterokoklar etkindir. Gram negatif mikroorganizmalardan ise *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* öne çıkmaktadır. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak koagülaz negatif stafilokokları gram negatif basiller izlemektedir. Febril nötropenik sepsisli hastalarda ise hem gram negatif bakteriler (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*) hem de gram pozitif bakteriler (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar) sık izole edilmektedir (50,54,55).

Sepsis ve septik şok vakalarının yaklaşık %5'inde mantarlar etken olarak bildirilmiştir. Fungal sepsis vakalarında en sık görülen etken *Candida* türleri olup yoğun bakım hastalarında hastane kaynaklı sepsisemilerin üçüncü en yaygın nedenidir ve %40'ın üzerinde bir mortalite oranına sahiptir (56).

Geniş bir meta-analizde 510 çalışma incelenmiş, gram negatif bakteriyemilerin gram pozitif bakteriyemilere göre daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık etkenler koagülaz negatif stafilokoklar ve *E. coli* olarak saptanmış olup, bu patojenlerin mortalite oranları *Acinetobacter* türleri ve *Candida* türlerine göre daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Pnömoni olgularında mortalitenin, *S. aureus* enfeksiyonlarında *S. pneumoniae* enfeksiyonlarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. *P. aeruginosa* pnömonilerinde ise mortalite oranı %77 olarak bildirilmiştir (57,58).

2.1.8. Sepsisin Fizyopatolojisi

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, sepsis sırasında meydana gelen patolojik olayların daha iyi anlaşılmasını sağlasa da patogenezinde hala açıklanamayan pek çok durum bulunmaktadır. Sepsis patogenezi üzerine yapılan araştırmalar tanı, takip ve tedavi süreçlerinde yeni gelişmelerin önünü açmıştır (59).

Sepsiste sistemik inflamatuvar yanıt ve immün disfonksiyonun yanında vücuttaki birden fazla organda fonksiyon bozukluğu gelişir. Patogenez moleküler ve

hücresel düzeylerde oldukça karmaşıktır ve inflamatuvar cevapta dengesizlik, immün disfonksiyon, koagülopati, mitokondriyal hasar, nöroendokrin anormallikler, endoplazmik retikulum stresi, otofaji ve diğer patofizyolojik süreçleri içerir ve sonuçta organ disfonksiyonu gelişir.

Konağın immün mekanizmalarının bozulması enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu immün mekanizmalar üç gruba ayrılmaktadır, bunlar: anatomik bariyer, hücresel immünite (fagositik hücreler, lenfositler) ve humoral immünitedir (60).

Sepsis fizyopatolojisinde mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşim önemlidir. Antijene karşı konakta endojen inflamatuvar mediatörlerin salgılandığı, bunu yanında humoral immünitenin de aktive olduğu bildirilmektedir. Bunu takiben konakta sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı gerçekleşmektedir (61).

İnflamasyon gram negatif bakterilerde endotoksinlerin lipopolisakkarid yapısındaki lipid A bölümü; gram pozitif bakterilerde hücre duvarı bileşenleri, kapsül antijenleri, ekzotoksinler; mantarlarda hücre duvarında bulunan antijenler; virüs ve parazitlerde antijenler ile tetiklenebilir. Bu antijenik yapılar ve toksinler, CD14 reseptörüne bağlanarak mononükleer hücreleri uyarak tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınmasını indükler. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek γ -interferon (IFN- γ), IL-2, IL-4 ve granülosit-monosit koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlar (62). Bu sitokinler, lokal enfeksiyonun kontrol altına alınmasında yararlıdır ancak daha büyük miktarlarda sentezlendiğinde yaygın endotel hasarı, hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliğine sebep olur (59).

Lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive eden TNF, nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu proteazlar ve toksik oksijen radikalleri ortaya çıkar ve endotel hücrelerinde hasar gelişir. Ayrıca endotoksinin doğrudan etkisi veya sitokinlerin uyarılarak araşidonik asit metabolitlerinin (tromboksan, prostaglandin ve lökotrienler gibi) salınması nedeniyle kapiller geçirgenlik artar. Endotel hasarı, kanın mikrodolaşımda göllenmesi ve makrodolaşımdaki kan hacminin azalması, şok ve organ yetmezliği ile sonuçlanır (59).

Endotoksinler kompleman sistemini de aktive ederek C3a ve C5a, bazofil ve mast hücrelerini uyarır ve başta histamin olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına yol açar. C5a nötrofilleri de aktive ederek endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Endotel hücrelerinden salgılanan nitrik oksit (NO) ise yaygın vazodilatasyona neden olur (59,61).

Endotoksin etkisiyle aktive olan koagülasyon sistemi de sepsiste önemli bir rol oynar. Sitokinlerin çoğu, trombin yapımını uyarmakta, ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aracılığıyla intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Mikrovasküler yatakta oluşan fibrin trombüsleri organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta ve hastalarda hem kanama hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolize neden olur. Sepsiste kötü prognozun en önemli nedenlerinden biri olan bu tablo dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak tanımlanır. Yukarıda anlatılan tüm bu olayların özeti olarak sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinoliz sepsis triadını oluşturur (59,60,62).

Sepsiste meydana gelen aşırı inflamatuvar yanıt, anti-inflamatuvar etkili molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye çalışılır. Anti-inflamatuvar sitokinler IL-10, çözünebilir TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleridir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede artış, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, prostanoidler ve PAF salınımı da görülür (62).

Septik hastalarda immünsupresyonun önemli bir sebebi de lenfosit apoptozudur. Bu olgularda genellikle lenfopeninin yanında B ve CD4 lenfosit subgruplarında azalma görülür. Birçok septik hastada görülen T-hücre yanıtındaki azalma ve anerji, başlangıçta ortaya çıkan pro-inflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik bir regülasyondur. Bu durum organ yetmezliğine de neden olabilir (59,62). Araştırmacılar, sepsis tedavisinde immünsupresyonu önlemenin faydası olabileceğini öne sürmüşlerdir. Deney hayvanlarında çekal ligasyon ve perforasyon sonrası ortaya çıkan sepsiste lenfosit apoptozunun önlenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İnterferon gama tedavisinin kullanıldığı küçük bir çalışmada ise septik hastalarda nispeten daha iyi bir sağkalım elde edilmiştir (61).

Lipopolisakkarit (LPS) yapısının septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gereklidir. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımda da görülebilir.

Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan hücreler solubl CD14 (sCD14) ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. LPS-LBP kompleksi, Toll-like reseptörler (TLR) ile hücreleri aktive eder. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüken, TLR-2 esas gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanımaktadır. Tek bir TLR, birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görebileceğinden farklı olgular belli bir enfeksiyöz etkene karşı farklı yanıtlar verebilir (62,63).

Konakçının mikroorganizmayla ilk karşılaşmasından sonra doğal bağışıklık sistemi aktive olur. Bu noktada mononükleer hücreler, IL-1, IL-6 ve TNF gibi klasik pro-inflamatuar sitokinleri salarak kilit rol oynar. TNF ve IL-1 ile başlayan inflamatuvar yanıt, IL-6, IL-8, PAF ve diğer sitokinlerin üretimi ile artar. İnterlökinler, hematopoetik kök hücrelerde spesifik kolonileri stimüle eder. Lökosit aktivasyonu, konakçıya karşı humoral immün yanıtın sorumlu olan trombositlerin, kompleman sisteminin ve koagülasyon kaskadının da aktifleşmesine neden olur (61,62).

Pro-inflamatuar sitokinler tarafından aktive edilen endotel hücreleri, lökositlerin, trombositlerin, kompleman proteinlerinin ve mikroorganizmaların adezyonuna neden olur. TNF ve IL-1, endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunu, von Willebrand faktör de trombositlerin adezyonunu sağlar. TNF ve IL-1 ayrıca endotel hücrelerinden prostaglandin ve NO salınmasını stimüle eder (64).

Septik hastaların büyük çoğunluğunda görülen çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) sepsiste mortalite nedenidir. MODS gelişiminde mikro ve makrodolaşım bozuklukları, dokuların yetersiz oksijenlenmesi, mitokondriyal disfonksiyon, apoptozis ve nekroz gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar. Organizmadaki bu değişiklikler, hemodinamik instabilite, doku hipoperfüzyonu ve oksijen ekstraksiyonunun bozulması ile klinik olarak olgularda hipotansiyon, laktat artışı, oligüri, koagülopati ve karaciğer enzimlerinde artış görülür. MODS gelişimi, sepsisli hastalarda kötü prognozun en önemli belirleyicisidir. Hastalar erken dönemde tedavi edilmezlerse MODS'a ilerleyerek yüksek mortalite riski ile karşı karşıya kalırlar (65).

2.1.9. Sepsisin Sistemik Belirti ve Bulguları

2.1.9.1. Hematolojik Sistem

Sepsisli hastalarda sıklıkla nötrofili, nötropeni, trombositopeni ve DİK tablosu, nadiren de eozinofili görülebilmektedir. Enfeksiyona bağlı olarak lenfositlerden, makrofajlardan ve diğer dokulardan koloni stimule edici faktör (CSF) salınımı kemik iliğini uyararak granülosit yapımını artırmaktadır ve immatür granülositlerle nötrofilik lökositoz gelişmektedir. Bakteri ve mantar enfeksiyonlarında beklenen nötrofilik lökositozun görülmemesi kötü prognozla ilişkilidir. Bazı sepsis vakalarında lökomoid reaksiyon geliştiği, lökosit sayısının 50.000 ila 100.000 /mm³ düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir. Nötropeni nadiren görülmekte olup yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu duruma nötrofil kullanımının artmasının, bakteriyel toksin hasarının veya kemik iliğinin supresyonunun sebep olabileceği düşünülmektedir (66).

Sepsis süresince eritrosit üretimi baskılansa da genelde anemi beklenmez. Az sayıda hastada inflamasyona sekonder anemi gelişebilir ancak çoğunlukla hemoglobin 8 g/dL'nin üzerindedir. İnflamasyon anemisi, sitokinlere bağlı kemik iliği supresyonu, eritropoetin üretiminde azalma, eritropoetine karşı bozulmuş kemik iliği yanıtı, eritrosit sağkalımında azalmaya bağlı olabilir. Şiddetli sepsiste genellikle serum demiri, transferrin saturasyonu ve demir bağlama kapasitesinde azalma; ferritin düzeyinde artma beklenir. Sepsis mediatörleri sayesinde demir hızlı bir şekilde karaciğer ve retiküloendotelial sisteme geçerek bakteri detoksifikasyonunda kullanılır. Ayrıca serum demiri mikroorganizmaların çoğalmasında yararlı olduğundan düzeylerinin azalması konağın savunmasını güçlendirmektedir (66).

Trombositopeni, izole şekilde görülebildiği gibi çoğunlukla sepsiste gelişen DİK'in bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Trombositopeni gelişmesi bakteriyeminin erken bir göstergesi olabilir ve tedavi yanıtını izlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir. Trombositlerin endotel adhezyonunun sepsiste indüklenmesi ve bunun sonucunda mikrovasküler sekestrasyon ve trombosit yıkımı, DİK'e sekonder tüketim koagülopatisi, nadiren trombosit spesifik otoantikorlar (IgG) ile immün aracılı yıkım, üretimin baskılanması trombositopeni nedenlerinden bazılarıdır. Masif kan transfüzyonu, heparin gibi bazı ilaçlar, travma ve cerrahi müdahaleler de trombositopeniye neden olabilecek iatrojenik durumlardır (66).

2.1.9.2. Koagülasyon Sistemi

Hemostatik sistem mikroorganizmalar ve toksinleri dahil olmak üzere birçok kaynak tarafından tetiklenebilir. DİK'in gram negatif bakteri enfeksiyonlarında gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına göre daha hızlı tetiklendiği gösterilmiştir. Sepsisin erken fazında doku plazminojen aktivatörü salınarak fibrinolitik sistem aktive olur ve mikrodolaşımda fibrin depolanması kısıtlanır. Sepsis ilerledikçe, bu kez plazminojen aktivatör inhibitör 1'in salınması ile plazmin üretimi bloke olur ve mikrodolaşımda fibrin depolanır (66).

DİK kompanse ve dekompanse olarak iki şekilde görülebilir. Kompanse DİK'te hemostatik sistem yavaş bir şekilde aktive olur. Trombosit ve koagülasyon faktörleri normalden daha hızlı tüketilse de karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin üretimi artırılarak ve trombositlerin depolandığı diğer bölgelerden salınması ile kanama önlenir. Dekompanse DİK'te ise kanama veya tromboz, bazen de her ikisi birlikte gözlenir. Trombositopeni, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması, fibrinojen ve antitrombin 3 düzeylerinin azalması, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin artışı durumunda DİK mutlaka akla gelmelidir (66). Klinik olarak DİK gelişen hastalarda mukozalarda ve yara yerinde kanama, hemorajik bül, kateter ve enjeksiyon sahasında sızıntı, cilt altı hematoma, doku içine kanama, gastrointestinal kanama, uç ekstremitelerde siyanoz ve gangren gibi bulgular görülebilir (67).

2.1.9.3. Kardiyovasküler Sistem

Sepsisin erken döneminde öncelikle miyokard disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, diyastol sonu volümde artma, taşikardi ve kardiyak debide artış gözlenir. Hiperdinamik faz geliştiğinde periferik vazodilatasyon gelişir, arteriyel kan basıncı düşer, doku perfüzyonu çoğunlukla normaldir. Bunu izleyen dönemde ise şok gelişir. Şokun ilk aşamasında cilt sıcakken (sıcak şok), sürecin uzaması ile beraber periferik vazokonstriksiyon gelişerek cilt soğuk ve soluk bir hal alır (soğuk şok). Perfüzyon bozulduktan sonra hipoksi, çoklu organ yetmezliği, anüri ve ölüm gelişir (66).

2.1.9.4. Respiratuar Sistem

Sepsiste en sık enfeksiyon odağı akciğerlerdir. Akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'nin en sık sebebi sepsistir. Yaygın mikrovasküler hasar alveolar ve kapiller geçirgenlikte artışa ve akut akciğer ödeme neden olur. Arteriyel hipoksemi ile beraber pnömoni veya kalp yetmezliği olmaksızın

akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi ile akut akciğer hasarı tanısı konur. Ağır hipoksemi durumunda çok hızlı bir şekilde ARDS gelişebilir (66).

2.1.9.5. Hepatobiliyer Sistem

Kolestatik sarılık sepsiste en sık görülen hepatobiliyer bozukluktur. Ciddi sepsis durumunda transaminazlarda, bilirubinde (genellikle 10 mg/dl'yi geçmez) ve alkalen fosfatazda artış (normalin 1-3 katı) beklenir ancak ağır karaciğer yetmezliği nadirdir. Hepatosellüler disfonksiyon, sitokinler, bakteriyel endotoksinler veya immün kompleks hastalıkları eritrositlerin yıkımına, hemolize ve buna bağlı sarılığa neden olur. Ciddi hipotansiyon sonucu transaminazlarda yükselme ve hepatosellüler hipoksik nekroz ile akut karaciğer hasarı gelişebilir (66).

2.1.9.6. Gastrointestinal Sistem

Ciddi enfeksiyon durumunda mide ve duodenumda 1-2 mm derinliğinde mukozal ağrısız erozyonlar ve ülserler oluşabilir. Bu ülserlerin hipoksiye, mukoza hasarına, bakteriyel ürünlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin toksik etkilerine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu erozyonlardan ve ülserlerden minör kanamalar meydana gelebilir. Sepsiste yaygın görülen ileus tablosu septik şok kliniği düzelse de günlerce devam edebilir (66).

2.1.9.7. Genitoüriner Sistem

Septik hastada böbrek hasarı; hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstrüksiyon ve ilaçlar gibi nedenlere bağlı gelişir. Sıklıkla akut tübüler nekroz ve oligüri görülür. Patojen mikroorganizmalar veya antimikrobiyallere sekonder olarak mikroalbuminüriden ciddi böbrek hasarına kadar değişen farklı spektrumda tübülointerstisyel hastalık gelişebilir. Renal yetmezliğin patogenezinde majör faktör hipoperfüzyona sekonder iskemik hasardır. İmmün cevap sonucu meydana gelen toksik ürünler, endotel hasarı, mikrovasküler trombozlar ve reperfüzyon hasarı da renal yetmezliği şiddetlendirir. Antibiyotiklere karşı gelişen alerjik reaksiyonlara bağlı akut interstisyel nefrit görülebilir, bu duruma eozinofili ve eozinofilürinin eşlik etmesi beklenir. Sepsise bağlı oluşan böbrek hasarı genellikle geri dönüşümlüdür; ancak ciddi böbrek yetmezliği sonucu kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı veya mortalite görülebilmektedir (14,66).

2.1.9.8. Endokrin Sistem

Hipoglisemi sepsiste sık görülmemekle birlikte çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Sepsisin ciddiyeti arttıkça hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın inhibisyonu nedeniyle kalıcı veya geçici adrenal yetmezlik gelişir. Hipoperfüzyon, hipofizer veya adrenal hemoraji, sitokin hasarına bağlı adrenal bez disfonksiyonu, hücresel düzeyde glukokortikoid duyarsızlaşması, steroid yapımı inhibisyonu adrenal yetmezliğe katkıda bulunabilir. İnatçı hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperpotasemisi olan sepsisli hastalarda adrenal yetmezlik akla gelmelidir. Ciddi metabolik stres durumlarında bu aksın aktivasyonu hayat kurtarıcı olabilir (68).

Hiperglisemi sepsiste sık gözlenmekte olup glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz, sitokin aracılı insülin direnci gibi mekanizmalarla geliştiği düşünülmektedir. Hiperglisemi, sepsisin ciddiyetinin bir göstergesidir ve etkili glisemik kontrol prognozu iyi yönde etkileyebilir.

ACTH, büyüme hormonu, leptin, kortizol gibi bazı hormonların pulsatil salgısında bozulma, tiroid hormonlarında baskılanma, hasta ötiroid sendromu gibi diğer endokrin disfonksiyonlar da sepsisli hastalarda görülebilmektedir (68).

2.1.9.9. Nöromüsküler Sistem

Sepsis ilişkili ensefalopati, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya yapısal bir anomali olmadan, enfeksiyona sekonder mental değişikliklerin görüldüğü ve diğer ensefalopati türlerinin dışlandığı beyin fonksiyon bozukluğudur. Yoğun bakım ünitelerinde ciddi sepsisli olguların %70'inde hafif deliryumdan derin komaya kadar görülebilen geniş bir skalada sepsis ilişkili ensefalopatiye rastlanır. Sepsisli hastalarının %20-50'sinde ise deliryum kliniği görülmektedir (69).

Uzun süreli yoğun bakım yatışlarında hastalarda polinöropati ve miyopati gelişebilir. Ekstremitelerde kas kaybı mekanik ventilatör süresini uzatabilir (70).

2.1.9.10. Kutanöz Tutulum

Sepsisli hastalarda subkutan dokuların doğrudan bakteriyel invazyonu ile selülit, erizipel, fasiit; hematogen yayılımla selülit, peteşi, püstül, eritema gangrenozum; hipotansiyon ve DİK nedeniyle periferik dokularda nekroz ve akrosiyanoz; damar içi enfeksiyona bağlı olarak immün kompleks vaskülit ve mikroemboli; toksinler nedeni ile toksik şok sendromu gibi bulgular görülebilir (66).

2.1.9.11. İmmün Sistem

Sepsise bağılı gelişen immünsupresyon sonucunda olguların yaklaşık üçte birinde latent sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları reaktifte olmaktadır. Ciddi sepsis kliniğindeki hastalarda bağışık yanıtın baskılanması sonrası sekonder enfeksiyon insidansında da artış mevcuttur (71).

2.1.9.12. Kan pH Dengesinde Değişiklikler

Sepsisin erken döneminde hastadaki dispne ve takipneye bağılı olarak kan gazında sıklıkla respiratuar alkaloz saptanır. Sepsisin evresi ilerledikçe bozulan doku perfüzyonu, hücrelerde glikoliz artışı, pirüvat ve laktatın karaciğer klirensinde bozulma gibi olayların sonucunda metabolik asidoz görülür.

Septik hastalarda laktat seviyelerinde yükselme şok varlığından bağımsız olarak sıklıkla gözlenmektedir. Bu artışın fagositlerde, kaslarda ve diğere bazı hücrelerde uyarılmış glukoz kullanımıyla ve katekolaminlerin uyarıcı etkisiyle artan aerobik glikolize bağılı olarak görüldüğü düşünülmektedir. Respiratuar alkaloz da laktatın hücre içine alımını azaltarak septik hastada laktat seviyesinin yükselmesine katkıda bulunmaktadır (66).

2.1.10. Sepsisin Tanısı

Sepsis tanısında kullanılan spesifik ve standart bir test bulunmamaktadır. Tanıda esas ayrıntılı anamnez ve dikkatle yapılan bir fizik muayenedir. Hastalar öncelikle sepsis nedenleri açısından değerlendirilmeli, yapılan cerrahi operasyonlar, transplantasyon, alınan immünsupresif tedavi veya kemoterapiler ve seyahat öyküsü varlığı araştırılmalıdır. İmmünsuprese bireylerde enfektif odağın belirlenmesi ve sepsis tanısının konulması daha güçtür (72).

Sepsisin en sık görülen belirtisi ateştir. Vücut sıcaklığının genellikle 38,3°C ve üzerinde olması (bazı tanımlamalarda 38,0°C ve üzeri) ateş olarak tanımlanmaktadır. Komorbid hastalığı olan, nütropenik ya da immünosuprese hastalarda zayıf inflamatuvar cevap nedeniyle klinik tablo atipik seyredebileceğinden ve bazen ateş yanıtı görülemeyeceğinden daha düşük vücut ısısı veya hipotermide de sepsis olasılığı akla gelmelidir. Benzer şekilde ileri yaş, antipiretik veya anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, ciltte açık yara veya geniş yanık

varlığında vücut sıcaklığı normal veya hipotermik seyredebilir. Bu hastalarda taşikardi, lökositoz, reaktif lenfadenopati, bölgesel ısı artışı gibi inflamatuvar belirtiler gözlenmeyebilir (5,15).

Laboratuvar incelemesinde hemogramda genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı genelde 12000/mm³'ün üstünde olsa da nadiren lökomoid reaksiyon geliştiği durumda 50000/mm³'ün üstüne çıkabilir. İnflamasyona bağlı anemi, erken dönemde trombositoz, şiddetli sepsiste ise trombositopeni görülebilir (73).

Karaciğer fonksiyon testlerinde ve bilirubin seviyesinde 3 kata kadar yükselme, hipoalbuminemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve kreatinin progresyonu saptanabilir. DİK tablosunda PT ve aPTT uzaması, fibrinojen düşüşü, trombositopeni olabilir. Hastalar hipoglisemi veya hiperglisemiyle seyredebilir. Laktat seviyesi 3 ile 5 kat arası artabilir. Kan gazında erken dönemde respiratuvar alkaloz, ilerleyen dönemde metabolik asidoz beklenir (66).

Sepsis tanısı alan hastaların en fazla %50-60'ında kan kültür pozitifliği saptanmaktadır. Kan kültürlerinde etken izolasyon ihtimali, devamlı ve düşük dereceli bakteriyemide, geçici veya aralıklı bakteriyemiye göre daha yüksektir (74). Ancak kan kültüründe üreme olmaması sepsisi dışlamaz, klinik belirtiler ile kültür pozitifliği aynı zamanda saptanmayabilir. Çoklu kan kültürü alınması ve inkübasyon süresinin uzatılması kültürde üreme ihtimalini arttırmaktadır (4).

Sonuç olarak sepsis tanısında yaygın kullanılan klinik ve laboratuvar parametrelerin özgüllüğü ve duyarlılığı çok yüksek olmadığından tanıda kullanılabilecek, sepsisi ve mortalite riskini erken dönemde saptayabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (4).

2.1.11. Sepsiste Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, insanda olağan biyolojik ve patolojik süreçleri ya da farmakolojik yanıtları değerlendirmede kullanılan, objektif şekilde ölçülebilen indikatörlerdir. Biyobelirteçler potansiyel olarak, hastalığın prognozunu, sepsis komplikasyonlarını ve organ disfonksiyonlarını öngörmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı olabilir. Biyobelirteçler özellikle ileri yaşta ve komorbiditesi

olan hastalarda, klinik semptomlar nonspesifik olduğundan ve tanıda kullanılan testlerin kısıtlılıkları nedeniyle, tanıda, tedaviye yanıt ve prognozun belirlenmesinde giderek daha yaygın şekilde kullanım alanı bulmaktadır.

Sepsiste erken tanı koymada ve tedaviye yanıtı izlemede referans aralıkları kesin olarak belirlenmiş bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Sepsiste kullanılabilen birçok biyobelirteç olmasına rağmen klinik rutinde kullanılan hem duyarlılığı hem özgüllüğü yüksek bir biyobelirteç yoktur. Bundan dolayı birkaç biyobelirtecini bir arada kullanımıyla tanı, tedavi ve prognozu değerlendirmede daha iyi sonuç alınabilir (75).

Günümüzde 200'e yakın biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu biyobelirteçler kullanım amacına göre tanı, hastalık izlemi, derecelendirme ve prognostik amaçlı olarak dört gruba ayrılabilir. Tanısal amaçla kullanılan biyobelirteçlerin plazmada yüksek saptanması hastalığın varlığını gösterir. Hastalık izleminde kullanılan biyobelirteçler, hastalığın gelişimini ve terapötik müdahalelere cevabı, plazma düzeylerindeki dinamik değişiklikler ile gösterir. Hastalık şiddetini sınıflandırmak için derecelendirme belirteçlerinin belirli eşik seviyeleri ve plazma konsantrasyonları kullanılabilir. Prognostik biyobelirteçler ise hastalık sürecinin sonunda gelişebilecek önemli komplikasyonları veya mortaliteyi öngörmeye kullanılmaktadır (76). Yapılarına göre sınıflanan önemli biyobelirteçler ve işlevlerinden bazıları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 2a ve 2b) (77).

Birçok yeni molekülün biyobelirteç amacıyla kullanımı araştırılmaktadır. Ancak henüz hiçbir tanısal, prognostik ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonine (PCT) üstün bulunamamıştır (78). CRP ve PCT pratikte en yaygın kullanılan sepsis biyobelirteçleri olmalarına karşın sepsis ile diğer inflamatuvar patolojilerin ayrımında ve prognostik olarak yeterince spesifik değildir (6). Dolayısıyla bu alanda kullanılacak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Tablo 2a. Yapılarına göre önemli biyobelirteçler ve işlevleri

Biyobelirteç	İşlev
Akut faz proteinleri	
CRP	Enfeksiyona ve diğer inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak üretilir Sepsisli hastalarda 28 günlük mortalitede artışın öngörücüsüdür Hiperinflamatuvar fenotipteki sepsisi gösterir
Kompleman proteinleri	
C5a	DİK için öngörücü olabilir Hastalık şiddetini gösterir
Sitokinler ve kemokinler	
IL-10	Hipoinflamatuvar fenotipteki sepsisi gösterir
MCP-1	Septik şoklu hastaları sepsisli hastalardan ayırır 30 günlük ve altı aylık mortaliteyi öngördürür
TNF- α , IL-1 β , IL-6	IL-6, 30. günde ve altıncı ayda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi gösterir IL-1 β ve IL-6 sepsisin akut fazını gösterir Hiperinflamatuvar fenotipteki sepsiste artar Organ disfonksiyonunun prognozunu gösterir
Endotel hücreleri ve kan-beyin bariyeri belirteçleri	
Ang-1	Endoteli stabilize eder ve Tie-2 reseptörünü sürekli aktive ederek ekstrasvazasyonu engeller Ang-2/Ang-1, Ang-1/Tie-2 oranının yoğun bakım ünitesinde sepsis ve septik şokta 90 günlük mortaliteyi öngörme gücü PCT ve SOFA skorundan daha yüksektir SOFA skor değişikliklerinden bağımsız ve etkili mortalite öngörücüsüdür
Ang-2	Tie-2 reseptörünü bloke ederek mikrovasküler bütünlüğü bozabilir ve bu da ekstrasvazasyona neden olur Septik şokta Ang-2 düzeyleri sepsisten daha yüksek bulunmuştur
mikroRNA	
miR-125a, miR-125b	Hastalık şiddetini ve prognozunu gösterir Sepsisi sepsis dışı nedenlerden ayırır miR-125a: sepsis riski ve artmış mortalite miR-125b: sepsisli hastalarda artmış mortalite riski
Ang-1: anjiyopietin-1, Ang-2: anjiyopietin-2, CRP: C-reaktif protein, DİK: yaygın damar içi pıhtılaşma, IL: interlökin, MCP-1: monosit kemotaktik protein-1, miR-125a: mikro RNA-125a, miR-125b: mikro RNA-125b, MODS: çoklu organ disfonksiyonu sendromu, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi, TNF- α : tümör nekrozis faktör alfa.	

Tablo 2b. Yapılarına göre önemli biyobelirteçler ve işlevleri (devam)

Biyobelirteç	İşlev
Membran reseptörleri, hücre proteinleri ve metabolitler	
CD64 (FcγR1)	Hastalık şiddetini ve prognozunu gösterir 28 günlük mortalite öngörücüsü Enfeksiyonun erken tanısı
Presepsin (sCD14-ST)	Sepsis tanısı ve risk sınıflandırması Gram (+) ve Gram (-) bakteriyel enfeksiyonu ayırt etmede potansiyel belirteç
TREM-1	Sepsis göstergesi Sepsis ve SIRS arasındaki erken ayrımı sağlar Septik şokun öngörücüsü
Hormon ve hormon peptid öncüsü	
MR-proADM	Mortalitenin öngörücüsü Organ disfonksiyonu belirteci
PCT	Sepsis tanısı Bakteriyel enfeksiyon öngörücüsü
Hücrel biyobelirteçler	
Laktat	Mortalitenin öngörücüsü Şüpheli enfeksiyonda risk sınıflandırması
Çözünbilir reseptörler	
sPD-L1	Hastalık şiddetini ve prognozunu gösterir 28 günlük mortalitenin öngörücüsü İmmünsupresyonu gösterir
suPAR	7 ve 30. günlerdeki mortalitenin öngörücüsü Enfeksiyon riskini gösterir
CD: farklılaşma kümesi, FcγR1: Fc gama reseptör 1, TREM-1: miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör-1, MR-proADM: midregional pro-adrenomedullin, PCT: prokalsitonin, SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sPD-L1: çözünür programlanmış ölüm ligandı 1, suPAR: ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün çözünür formu.	

2.1.11.1. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda yükselen bir akut faz proteindir. TNF, IL-6 ve IL-1β gibi sitokinlerin uyarısı ile karaciğerde sentezlenmektedir. Serum düzeyi 3 mg/L'nin altındaki değerler normal kabul edilir, sağlıklı bireylerde ortalama değeri 1 mg/L'nin altındadır. İnflamasyon durumunda 1000 kattan fazla artabilir. Klinik olarak 10 mg/L üzerindeki CRP değerinin anlamlı inflamasyonu gösterdiği kabul edilmektedir (79).

Düşük dereceli inflamasyon; obezite, prehipertansiyon, hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, insülin direnci, üremi, obstrüktif uyku apnesi, uyku bozukluğu, sigara, alkol, yaşlılık, düşük fiziksel aktivite, sosyal izolasyon, kronik yorgunluk,

depresyon gibi birçok metabolik stres faktöründen kaynaklanabilir ve bu durumda inflamasyonun klasik belirtileri görülmeyebilir. Kortikosteroidler ya da siklosporin gibi immünsupresif tedavi alan hastalarda oluşan immünsupresyon durumunda ise CRP düzeylerinde baskılanma görülmektedir (80). Belirgin CRP artışı ve enfeksiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bakteriyel enfeksiyondaki artış düzeyinde olmasa da viral enfeksiyonlarda da CRP yükselebilir (79).

CRP bakteri, parazit ve mantar hücre duvarında bulunan polisakkaritlere bağlanarak CRP-ligand kompleksi oluşturur. Bu sayede klasik kompleman sistemi aktive olur, fagositlerin hücrelere bağlanmasıyla inflamasyon tetiklenerek anti-inflamatuvar etki sağlanabilir. Bununla beraber proinflamatuvar etkisi ile de doku hasarına neden olabilir (81). Enfeksiyon veya inflamasyonu takiben yaklaşık 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 8 saatte bir ikiye katlanır ve 24-48 saatte pik yapar. Serumda yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. İnflamasyon bitiminden 3-7 gün sonra normal değerlere döner. Benzer şekilde antibiyotiğe yanıtın da 48 saat içinde görülmesi beklenir (81,82). Katabolizması sabittir, bu nedenle CRP düzeyini belirleyen esas değişken karaciğerde sentezlenme hızıdır (82,83).

CRP klinik pratikte sık kullanılmasına karşın birçok çalışma enfeksiyon ve enfeksiyon dışı patolojileri ayırt etme gücünün düşük olduğunu ortaya koymuştur. Sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda duyarlılığının yüksek, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle çoğunlukla klinik şüpheyi desteklemede veya tanısı konulmuş hastalığın takibinde kullanılır. Bunun dışında bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede, bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotikle tedavi yanıtını değerlendirmede, komplikasyon ve prognozu belirlemede faydalıdır. Hastalığın prognozunu öngörmede seri CRP ölçümleri tek bir ölçüme göre daha iyi fikir vermektedir (84).

2.1.11.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), tiroid bezindeki C hücrelerince hiperkalsemiye yanıt olarak sentezlenen ve kalsitoninin prohormonu olarak salgılanan 116 aminoasitten oluşan bir moleküldür (85). İnflamasyon sırasında PCT'nin bakteriyel endotoksinler, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α uyarısı ile başta karaciğer olmak üzere akciğer, böbrek, bağırsaklar, pankreas, nöroendokrin hücreler, kaslar, yağ dokusu ve periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından sentezlendiği düşünülmektedir. Kalsitoninin 10 dakikalık yarılanma ömrü olmasına karşın, prokalsitonin 25-30 saatlik uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyon, sepsis, septik şok ve

organ yetmezliği durumlarında artmaktadır. Sepsiste kanda bulunan yüksek konsantrasyonları mortalite ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (86).

Bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle önce TNF- α yükselerek 90. dakikada pik yapar, ardından IL-6 3. saatte pik yapar. PCT ise 2-4. saatlerde yükselmeye başlayarak 6-8 saat içerisinde pik seviyesine ulaşır. İnflamasyonun sonlanmasıyla beraber IL-6 düzeyinin azalması ile PCT seviyeleri de düşmeye başlar. PCT'nin yarılanma ömrü 24 saattir (87).

Lokal bakteriyel enfeksiyonlar ve bakteri kaynaklı olmayan sistemik inflamasyon durumlarında anlamlı düzeyde PCT artışı beklenmez. Viral enfeksiyonlarda PCT yüksekliği görülmemesinin nedeni artan IFN- γ 'nın PCT salınımını baskılaması olabilir. Vücuttan hangi yolla atıldığı tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerde PCT değeri 0.01 ng/ml altında olup 0.5 ng/ml üzerindeki değerler patolojik durumları düşündürür. 0.5-2 ng/ml arası hafif yükselme olarak değerlendirilse de 2 ng/ml üzeri sepsis, 10 ng/ml'nin üzeri şiddetli sepsis ve septik şoku akla getirir. Lokal bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, küçük cerrahi işlemler, otoimmün hastalıklar ve diğer inflamatuvar durumlarında 1 ng/ml üzerindeki değerler beklenmez. 2 ng/ml üzeri değerler sepsisi düşündürür ve bu olgularda 1000 kata kadar yükseklik görülebilir. Yapılan çalışmalarda düşük prokalsitonin düzeylerinin bakteriyemiye dışlamak için kullanılabileceği ve gram negatif bakteriyemide PCT düzeylerinin gram pozitif bakteriyemilerden anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (88,89). Ancak PCT'nin enfeksiyon ve sepsis biyobelirteci olarak kullanımında bazı kısıtlılıklar vardır. Akut graft-versus-host hastalığı, anti-lenfosit globülin, granülosit transfüzyonu, anti-CD3 gibi tedavilerin sonucunda, yenidoğanda stres ve sıcaklık şokunda, Kawasaki hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ve paraneoplastik hastalıklarda da PCT düzeylerinde artış görülebilmektedir (90).

CRP, PCT ile karşılaştırıldığında; immünosupresif tedavilerden etkilenmesi, enfeksiyona daha geç yanıt vermesi ve yarılanma ömrünün daha uzun olması dezavantajdır (91). Serum PCT düzeyi, CRP'den daha erken ve hızlı yükselerek kısa zamanda pik yapar; ayrıca normal aralığa daha çabuk dönerek tedaviye yanıtı ve antibiyotik cevabının takibini daha iyi sağlar ve bu nedenle sepsiste daha kullanışlı bir biyobelirteçtir (92). Sepsisin ilerleyen aşamalarında CRP belli bir düzeyde kalıp daha fazla artmamasına rağmen, PCT sepsisin şiddeti ile orantılı biçimde yükselerek septik

şokta en yüksek düzeye ulaşır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre de PCT enfeksiyon tanısında, sistemik inflamasyonun enfektif, non-enfektif sebeplerinin ayrımında, sepsisin ciddiyeti ve prognozunu öngörmede CRP'den daha üstün bulunmuştur (93).

2.1.11.3. Interleukin-6 (IL-6)

IL-6, sepsis tanısında, inflamatuvar yanıt seviyesini değerlendirmede ve hastalığın prognozunu belirlemede en sık çalışılan sitokinlerdendir. Sepsiste IL-6 düzeylerinin artışı ve prognostik açıdan değeri ilk kez 1989 yılında Hack ve arkadaşları tarafından yoğun bakıma yatırılan sepsis ve septik şoklu hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (94). IL-6, T lenfositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, keratinositler ve fibroblastlardan sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir (7,95). IL-1, IFN- γ , TNF α , PDGF (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü) ve virüsler tarafından sentezi indüklenirken; IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilmektedir (96).

IL-6, hücre tipine göre farklı etkiler göstermektedir. Proinflamatuvar olduğu gibi anti-inflamatuvar özellikleri de vardır. En iyi bilinen etkileri B lenfositler ve hepatositler üzerinedir. α 1-antitripsin, fibrinojen ve kompleman faktörleri gibi akut faz proteinlerinin karaciğerde sentezini uyarmaktadır. IL-1 ile sinerjistik etki göstererek T hücre proliferasyonu, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) aktivasyonu ve timosit proliferasyonunu sağlamaktadır (97).

Septik hastalarda sitokin düzeyleri sepsis şiddetinin nicel bir değerlendirmesini sağlamaktadır. IL-6 düzeyleri, enfeksiyöz komplikasyonları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve SIRS'ı sepsisten ayırt etmek için kullanılmıştır. Bir çalışmada IL-6 ve PCT düzeyleri, konvansiyonel inflamasyon parametreleriyle karşılaştırıldığında, sepsis ile nonenfeksiyöz SIRS'ı ayırt etmede daha güvenilir bulunmuştur (98). Sitokinlerden hiçbiri septik hastalarda PCT veya CRP'den daha duyarlı veya özgül bulunmamıştır (99). Bununla beraber, sitokin düzeylerinin belirlenmesi inflamatuvar yanıt yoğunluğunun izlenmesinde değerli olabilir (95).

IL-6'nın yarılanma ömrü 15 saattir. Glikolize bir sitokin olduğundan biyolojik yarı ömrü uzundur. Çoğu insanda IL-6'ya karşı bulunan antikorlar, inhibitör gibi değil, şaperon proteinler gibi davranarak IL-6'nın yarı ömrünün uzattığı düşünülmektedir (100).

Akut enfeksiyon durumunda IL-6 serum düzeylerinin ilk 1 saat içinde yükseldiği, 2 saat içerisinde zirveye ulaştığı, 10 gün boyunca dolaşımda bulunduğu gösterilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı IL-6 prognozu belirlemede biyobelirteç olarak kullanılabilir (101).

IL-1 veya TNF- α 'ya göre serumda daha uzun süre yüksek kaldığından, IL-6 düzeyleri daha kolay bir şekilde ölçülebilmektedir. Akut faz proteinlerinin sentezini indüklemesiyle kortikosteroid yapımı ve ateş gelişmektedir. Aynı zamanda TNFR (Tumor Necrosis Factor Reseptor) ve IL-1 reseptör antagonistlerinin salınımını artırarak proinflatuar yanıtta da rol oynamaktadır, bunun yanında T hücre yapımını, aktivasyonunu, farklılaşmasını uyarmaktadır. Ayrıca doğal öldürücü hücreleri (NK) ve özellikle nötrofiller olmak üzere polimorfonükleer lökositleri uyarmakta, nötrofil apoptozunu ise inhibe etmektedir (102).

IL-6'nın normal serum konsantrasyonu 5 pg/mL'nin altındadır. Sepsis hastalarında, IL-6 değerleri genellikle 500 pg/mL'nin üzerinde bulunmuş olup, genellikle PCT, CRP ve ateşten daha erken yükseldiği belirtilmiştir (103).

Yapılan çalışmalarda, IL-6 düzeylerinin şiddetli sepsis ve septik şoku olan hastalarda kötü prognozla ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,104). FDA onaylı IL-6 testleri geliştirilmiş olmasına rağmen, plazma IL-6 ölçümleri klinik pratikte henüz kullanılmamaktadır. Yapılan fare deneylerinde erken IL-6 düzeylerinin mortalite ve tedavi yanıtını belirlediği gösterilmiş olmakla birlikte, bu alanda prospektif insan çalışmalarına da ihtiyaç vardır. Plazma IL-6 düzey ölçümleri, sepsisle ilişkili mortalite oranını azaltmak için gelecekteki stratejilerin planlanmasında yardımcı olabilir (8).

2.1.11.4. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

TNF- α , pro-inflatuar bir sitokin olup sepsisin fizyopatolojisinde incelenmiştir. TNF- α , endotel hücrelerini aktive etmeye yardımcı olarak nötrofillerin toplanmasına neden olur. Enfeksiyondan 30 dakika sonra makrofajlardan TNF- α salınır. TNF- α düzeylerindeki artış, inflamasyonun şiddetlenmesine yol açarak, sepsis hastalarında mortaliteyi artıran organ hasarına da sebep olur. Bu etki mekanizması göz önüne alındığında, TNF- α sepsis için kritik bir prognostik biyobelirteç görevi görebilir (105).

2.1.11.5. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)

MCP-1, CC kemokin ailesine ait küçük bir sitokindir. İnflamasyon sırasında monositler, makrofajlar, vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar MCP-1 salgılayarak monositler/makrofajlar üzerinde spesifik kemotaktik aktivite gösterirler. Sepsis için prognostik biyobelirteçleri belirleme amacıyla yapılan prospektif bir kohort çalışmasında sağ kalan gruplarda, sağ kalamayanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük plazma MCP-1 konsantrasyonları ölçülmüş ve bu da MCP-1'in sepsis sonuçlarını öngörmeye biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (106).

2.1.11.6. Programlanmış Ölüm Reseptörü-1 ve Programlanmış Ölüm Ligandı-1 (PD-1/PD-L1)

PD-1'in aktive edilmiş T hücreleri, NK hücreleri, B hücrelerinde ve ayrıca hematopoietik ve non-hematopoietik hücrelerde eksprese edildiği bilinmektedir. PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun sepsis hastalarının T hücrelerinde ve monositlerinde ve hayvan modellerinde arttığı bildirilmiştir. Giderek artan sayıda çalışmada, PD-1/PD-L1 blokajının sepsisin tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. PD-1/PD-L1 blokajının sepsis sağkalımı üzerindeki etkisi yalnızca hayvan çalışmalarında gösterilmiş olup bu konuda yapılacak insan çalışmalarına ihtiyaç vardır (105).

2.1.11.7. Miyeloid Hücrelerde Eksprese Edilen Çözünür Tetikleyici Reseptör-1 (sTREM-1)

İmmünglobulin süper ailesinin bir üyesi olan TREM-1'in çözünür formu sTREM-1 esas olarak polimorfonükleer hücrelerin ve olgun monositlerin yüzeyinde bulunur. TLR2 veya TLR4 ligandına bağlandığında, TREM-1 ve sTREM-1'in artışı, TNF- α , IL-8 ve IL-1 β 'nin ekspresyonunu ve nötrofil degranülasyonunu indükler. Eş zamanlı olarak, anti-inflamatuar sitokin IL-10'un ekspresyonu azalır. Salınan sTREM-1, TREM-1 ligandına bağlanır ve TREM-1 aracılı inflammatuar yanıt zayıflar. Sepsiste, sTREM-1 düzeylerindeki dinamik değişikliklerin prognozu öngörmeye faydalı olduğu gösterilmiştir (107).

2.1.11.8. Kompleman Sistemi Proteinleri

Kompleman sistemi, pro-inflamatuar sitokin üretimi ve kaspaz-1'e bağlı hücre ölümü için temel bir yolaktır. Bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste kompleman proteinleri, kompleman protein 3 (C3) ile etkileşime girerek mikroorganizmaların fagositozunda önemli bir rol oynar. Kompleman sisteminin aktivasyonu, kompleman

protein 5a (C5a) gibi pro-inflamatuar peptitlerin salınmasıyla sonuçlanır. Hem fare modelleri hem de klinik çalışmalar, kompleman proteinlerinin sepsis hastalarında inflammatuar süreci artırdığını ve C5a'nın kritik bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ek olarak, son çalışmalar Cpb1–C3–C3aR yolunun erken evre sepsis için yeni bir tanı belirteci ve etkili bir terapötik hedef olabileceğini bildirmektedir (108).

2.1.11.9. Nötrofil Yüzey Reseptörü (CD64)

Fc- γ reseptör-1 (Fc γ R1) veya sık kullanılan adıyla CD64, esas olarak makrofajlar ve monositler üzerinde eksprese edilen immünglobulin ailesine ait önemli bir immünmodülatördür. Sağlıklı gönüllülerde oldukça düşük seviyelerde eksprese edilirken inflamasyon veya enfeksiyondan sonra önemli ölçüde yükselir. Nötrofillerdeki CD64 ekspresyonunun sepsis şiddetiyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Septik hastalarda yapılan bir meta-analizde, CD64'ün erken tanı için iyi bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (109).

2.1.11.10. MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar (miRNA), yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda, gen ekspresyonunun transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev alan ve kodlanmayan küçük RNA molekülleridir. MikroRNA (miR)-125a, bir çalışmada sepsis hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş; APACHE-II skoru, SOFA skoru, serum kreatinin, CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 ile pozitif korelasyon göstermiştir. miR-125a, aynı zamanda 28 günlük artmış mortalitenin öngörücüsü olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, miR-125a ve miR-125b ekspresyonlarının sağlıklı kontrollere göre sepsis hastalarında yükseldiği ve sepsis riskini öngördüğü gösterilmiştir (110,111).

2.1.11.11. Presepsin (sCD14-ST)

Presepsin; monosit, makrofaj, nötrofil, B hücreleri, dendritik hücreler gibi çeşitli hücrelerin yüzeyinden eksprese edilen CD14'ün bir alt türüdür. CD14'ün mCD14 ve sCD14 olmak üzere iki alt tipi vardır. İnflamasyon sırasında, sCD14'ün kanda proteazlar tarafından parçalanmasıyla sCD14 alt tipi (sCD14-ST) oluşur ve presepsin olarak da bilinir. Sağlıklı bir insanda neredeyse tespit edilemez seviyede olan presepsin, bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalarla enfeksiyon sonrası ciddi bir artış gösterir. Yapılan çalışmalar, presepsinin enfeksiyonun başlangıcından itibaren 2 saat içinde artabileceğini ve 3 saatte pik değerine ulaşabileceğini göstermiştir. Sepsis

tanısında ve hastalık şiddetini ve prognozunu değerlendirmede duyarlılık ve özgüllüğüyle PCT, CRP ve IL-6'ya göre avantajlara sahip olduğu belirtilen umut verici bir biyobelirteçtir (112,113).

2.1.11.12. Anjiyopoietin (Ang)

Anjiopoietin (Ang) ailesi neovaskülarizasyonla yakından ilişkilidir. Bakteriyel endotoksinin Ang ailesini düzenlediği, vasküler endotel hücrelerinin işlevini bozarak ekstrasvazasyona neden olduğu, hücrelerin çevre dokulara göçünü uyarak inflamasyon ve pıhtılaşma yollarını aktive ettiği ve sonuçta organ işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Ang-1, endotel hücrelerini stabilize ederek Tie-2 reseptörünü aktive eder ve ekstrasvazasyonu engeller. Ang-2 ise, Tie-2 reseptörünü bloke ederek mikro damarların bütünlüğünü bozar, böylece ekstrasvazasyona ve organ işlev bozukluğuna neden olur. Sepsiste yapılan klinik çalışmalarda, hem yüksek Ang-2 seviyesi hem de düşük Ang-1 seviyesi veya yüksek Ang-2/Ang-1 ve düşük Ang-1/Tie-2 oranlarının sepsiste kötü prognoz ve organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114,115).

2.1.11.13. Çözünabilir Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü (suPAR)

Membrana bağlı bulunan ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) monositler, lenfositler, nötrofil yüzeyi ve endotel hücrelerinden ayrılarak çözünür forma geçmesi ile suPAR oluşur. İnflamasyon durumunda kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında saptanabilen suPAR immünolojik aktivasyonun ve inflamasyonun yeni bir biyobelirtecidir. suPAR düzeyleri akut enfeksiyonlarda artsa da tanı değeri CRP, PCT veya sTREM-1 gibi diğer biyobelirteçlerden üstün bulunmamıştır (75,116).

2.1.11.14. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM)

Adrenomedullin (ADM); adrenal korteks, böbrek, akciğer ve kalp dahil olmak üzere farklı dokularda sentezlenen immünomodülatör etkili 52 aminoasit uzunluğunda bir peptittir. Vazodilatasyon, diürez, natriürez ve bronkodilatasyon gibi farklı özelliklere sahip ADM'nin arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, kronik renal yetmezlik ve sepsis gibi çeşitli tıbbi durumlarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda dolaşımdaki ADM yerine, yarı ömrü daha kısa, plazma proteinlerine bağlanma oranı daha yüksek, %85'i inaktif prekürsörler halinde bulunan, daha kararlı ve ölçümü kolay olan prekürsörü MR-proADM kullanılmaktadır. Sepsis ve septik şok tanısı olan 1119 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada,

sepsis tanısı konulduktan sonra ilk 24 saat içindeki MR-proADM düzeyi, 7 günlük mortalite ve 90 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada PCT düzeyleri düşen ancak 1. veya 4. günde MR-proADM düzeyleri sürekli yüksek olan hastalarda ise daha yüksek bir mortalite oranı bildirilmiştir (75,117,118).

2.1.11.15. Neuropilin-1 (Nrp-1)

Neuropilin-1 (Nrp-1) 120-140 kDa moleküler ağırlığa sahip tek geçişli bir transmembran glikoproteindir. Hücre metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olup VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) proteinleri, FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü), HGF (Hepatosit Büyüme Faktörü), PDGF, TGF- β ve sınıf 3 semaforinler gibi ligandlar için koreseptördür (119).

Nrp-1'in immün sistem, aksonal regülasyon, kardiyovasküler gelişim, anjiyogenez, revaskülarizasyon ve tümöral büyümede çeşitli rolleri tanımlanmıştır (120). Arteriyel endotel, keratinositler, dentritik hücreler ve lenfoid dokuda T regülatuar (Treg) hücrelerin yüzeyinde yer alırlar (121). Treg hücreleri, CD4+ T hücresi alt grubu olup immün homeostazda önemli roller oynamaktadır (122). Sepsiste Treg'ler inflamasyonu ve doku hasarını baskılar. Ayrıca bu hücreler anti-inflamatuar sitokinler (IL-10 ve TGF- β) gibi özellikle CTLA-4 (Sitotoksik T-lenfosit İlişkili Protein-4) ve TGF- β m+ ekspresyonu yoluyla immünparalizi yapabilir (123). Bunun sonucunda primer hiperinflamatuvar yanıt oluşumunun ardından immünsüpresyona progresyon görülebilir (124).

İnsanlarda ve hayvanlarda immünolojik yanıtın önemli bir bileşeni olan Nrp-1'in, CD4+ CD25+ Treg'ler için güçlü bir yüzey belirteci olduğu ortaya konmuştur (125). Bunun yanında Treg'ler üzerindeki Nrp-1 ekspresyonu, Foxp-3 ekspresyonu ve immünsüpresyon ile ilişkili bulunmuştur (126). Yapılan bir çalışmada, Nrp-1'in tipik ligandı olan tuftsin kaynaklı T-peptidin septik farelerin sağkalımını artırdığı, Treg'lerin negatif immünregülasyonun baskılanmasında ve hücrel immünsüpresyonun iyileştirilmesinde etkili olduğu da bildirilmiştir (127).

Nrp-1, başlangıçta sınıf 3 semaforin (SEMA3A) için bir reseptör olarak tanımlansa da yapılan çalışmalarda VEGF-A, PlGF-2, SEMA3A ve SEMA3B'ye bağlandığı görülmüştür (128). Endotel ve tümör hücreleri üzerindeki Nrp-1'in, aynı zamanda VEGF'ye de bağlanıp artmış ekspresyonuyla hipervaskülarizasyona yol açarak anjiyogenezi artırdığı ve vasküler geçirgenlikte rol alabileceği belirtilmektedir

(129). Anjiyogenez, çok sayıda fizyolojik ve patolojik sürecin başlıca parçasıdır. İnsanlarda hipoksi durumu Nrp-1 ve VEGF sentezini indükleyerek anjiyogenezi tetiklemektedir (130,131).

Nrp-1, dendritik hücreler ile T lenfositler arasındaki etkileşimlerde mediyatör olarak görev yapar ve primer bağışık yanıtın başlatılmasında önemli rol oynar (132). Nrp-1, SEMA3A reseptörü ile homotipik etkileşimler aracılığı ile hücreler arası iletişimi düzenler. Bu bağlanma, Plexin A ve SEMA3A kompleksinin oluşmasını, sinyal iletimini ve SEMA3A'nın aktivitesini artırır (133).

Nrp-1'in immünoregülatuar fonksiyonları arasında, T hücre anerjisini indükleme ve IL-10 salgılama, VEGF2 aracılığıyla dokuya özgü bağışıklık yanıtlarını baskılama, T efektör hücrelerinin direkt inhibisyonu ve Nrp-1 eksprese eden CD4+ T hücrelerini Treg'lere dönüştürme gibi işlevleri vardır (134).

Son zamanlarda, Nrp-1'in SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hücrelere girişi ve enfeksiyonu kolaylaştırıcı bir rol oynadığı belirlenmiştir ve bu nedenle potansiyel bir tedavi hedefi olarak önerilmiştir (135). Ayrıca, kanser ve lösemide prognostik biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak kapsamlı bir şekilde araştırıldığı bilinmektedir (134). Nrp-1'in karaciğer hücrelerinde de eksprese edildiği ve çeşitli hepatik patolojilerde arttığı bulunmuştur (136). Böbrek hasarı, otoimmün hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda da çalışmalar mevcut olmasına rağmen sepsis üzerindeki rolü hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (127,137).

Hohlstein ve arkadaşları tarafından yoğun bakımda sepsis ve sepsis dışı nedenlerle izlenen hastalarda yapılan güncel çalışmada, Nrp-1 ligandlarına bağlanan ve bunların antagonistleri gibi hareket ederek Nrp-1 aktivitesini inhibe eden, transmembran veya sitoplazmik alanlardan yoksun çözünür Nrp-1 (sNRP-1) düzeyleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrol grubuna göre sepsis ve sepsis dışı nedenlerle yoğun bakıma yatan hastalarda daha yüksek sNrp-1 seviyeleri saptanmıştır. sNrp-1'in böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu belirteçleriyle pozitif korelasyon gösterdiği ve bir yıllık sağkalımı olmayan kritik hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış anında daha yüksek sNRP-1 konsantrasyonları ölçüldüğü belirtilmiştir. Bu hastalarda dolaşımdaki sNRP-1'in serum konsantrasyonlarındaki yüksekliğin organ yetmezliğiyle, özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ancak yüksek duyarlılık göstermesine rağmen, özgüllüğü oldukça düşük bulunmuştur.

Ayrıca sNRP-1, kritik hastalıkta SOFA veya APACHE II skorları gibi bilinen mortalite öngörücüleri ile karşılaştırıldığında üstün bulunmamıştır (9).

Nrp-1'in immün sistemdeki ve vasküler geçirgenliğin düzenlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, sepsisteki rolü ve bir biyobelirteç olarak potansiyelinin değerlendirilmesi için bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

2.1.11.16. Amphiregulin (AREG)

Amphiregulin (AREG), farklı hücre tiplerinde eksprese edilen Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ailesinin bir ligandı olarak kabul edilmektedir. AREG, EGFR'ye bağlanarak hücrenin hayatta kalmasını, hareketliliğini ve çoğalmasını yöneten hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder (10,11).

Fizyolojik olarak oositlerin, meme bezlerinin ve kemik dokusunun gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli bir rolü vardır. AREG ekspresyonunun kronik artışı, çoğunlukla inflamatuvar veya neoplastik patolojik süreçlerle ilişkilidir (10,11,138).

AREG gen ekspresyonu ve salınımı, sitokinler, büyüme faktörleri, inflamatuvar lipidler, hormonlar ve ksenobiyotikler gibi çok sayıda uyaran tarafından indüklenmektedir (10,11). AREG, epitel hücreleri, fibroblastlar ve immün sistem hücreleri (dendritik hücreler, lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri) gibi farklı hücre tiplerinin çoğalmasını, göçünü ve apoptozunu düzenler. Plasenta, kan, kemik iliği, over, testis, kalp, akciğer, dalak, pankreas, böbrek, kolon ve meme dahil olmak üzere birçok normal dokuda AREG ekspresyonu tespit edilmiştir. Ayrıca kolostrumda ve sağlıklı insanların serumunda da bulunmaktadır (139–142).

AREG'in proinflamatuvar sitokinlerin dokularda aşırı ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir (143). İnflamasyon ve yaralanma durumunda AREG üretilerek doku savunma ve onarım mekanizmalarında rol alır. Ancak, bu üretim inflamatuvar yanıtın şiddeti ve süresini artırabilir. Kronik hava yolu hastalıkları, karaciğerde fibrozis ile giden hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda AREG inflamasyona eşlik etmektedir. Astımlı hastaların balgamında, hava yolu epitelinde ve bazofillerde anlamlı ölçüde yüksek AREG seviyesi saptanmıştır (144,145). AREG'in solunum yolu epiteli ve düz kas hücrelerinde proliferasyonu artırdığı ve epitel hücrelerinde müsin gen ifadesini indüklediği gösterilmiştir (146,147). Sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarında hasar gören akciğer epitelinde ve

ağız epitel hücrelerinde AREG ekspresyonunu ve düzeylerini artırır (148,149). Kronik akciğer hastalıklarında görülen yoğun fibrozis ve ekstraselüler matriks birikimiyle AREG'in, pulmoner fibrozis gelişimini de etkileyebileceği düşünülmektedir (150).

Kronik karaciğer parankim hasarında da akciğerlerde olduğu gibi aşırı ekstraselüler matriks birikimi görülür. İnsanlarda ve deneysel karaciğer hastalığında karaciğerde AREG ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. AREG eksikliği olan ve kronik karaciğer hasarına maruz bırakılan farelerin karaciğerlerinde fibrozisin azaldığı görülmüştür (151,152). Benzer şekilde sistemik lupus eritematozus, idiopatik trombositopenik purpura, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıklarda da kan ve doku örneklerinde AREG düzeylerinde artış görülmektedir (143,153).

AREG'in tümör gelişiminde ve kanser hücre biyolojisindeki etkisi bilinmektedir. Kolon, akciğer, karaciğer, safra, pankreas, mide, meme, prostat, over, mesane, baş, boyun ve cilt tümörleri dahil olmak üzere birçok neoplazm tipinde doku örneklerinde AREG düzeyinde artış görülmektedir. Bazı çalışmalarda AREG'in proonkogenik bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (154,155). Neoplazm öncüsü bir durum olan hepatik sirozda AREG gen ifadesinin artmasından dolayı, karaciğer karsinogenezinde etkili olduğu düşünülebilir (152). Güncel bir çalışmada, tümörle ilişkili mast hücrelerince yüksek miktarlarda üretilen AREG'in, tümör çevresindeki alanlarda inflamatuvar koşullar altında EGFR eksprese eden Treg hücreleri aktivitesini artırarak immunsupresyon yoluyla tümöral gelişime katkıda bulunduğu belirtilmiştir (156).

Literatürde, doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğunluğunun, çeşitli inflamatuvar veya fizyolojik koşullar altında AREG ürettiği gösterilmiştir. Eozinofil ve nötrofillerden IL-33 uyarısı ile salınan AREG, doku hasarının onarılmasında etkilidir (157). T hücreleri tarafından da üretilen önemli bir sitokin olarak tanımlanan AREG, önceleri farelerde bağırsakta nematod enfeksiyonunun temizlenmesinde rol oynayan T-helper 2 (Th2) sitokini olarak sınıflandırılmış; son yapılan çalışmalarda ise AREG'in insan T hücrelerinden de üretildiği gösterilmiştir (158,159). Bazofiller ve mast hücrelerinden salınan AREG, Treg'i indükleyerek inflamatuvar yanıtı ve Th1 hücrelerinin işlevlerini baskılar. Edinilmiş bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salınan AREG ise Treg hücreleriyle doku onarımına yardımcı olurken; Th17 ile hücrelerin diferansiyasyonuna, proliferasyonuna ve invazyonuna

katkı sağlamakta; sitotoksik CD8+ T hücreleri ile tümör büyümesine neden olmaktadır (157).

Sepsisli preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada erken preterm inflamasyonun temel özelliği olarak NK hücrelerinin AREG ürettiği, bunun yanında monositler, B hücreleri, CD4+ T hücreleri ve CD8+ T hücreleri tarafından AREG üretiminin indüklendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sepsis tanısında CRP'si yüksek olan olgularda AREG, IL-6 ve IL-10 tanısız özellik gösterirken; CRP'si düşük veya normal olan olgularda ise sadece AREG'in sepsisi ayırt edebildiği gösterilmiştir. CRP ve AREG düzeylerinin her ikisinin de düşük olduğu hasta grubunda ise sepsisi dışlamada maksimum güçte olduğu belirtilmiştir. Sepsiste gelişen inflamasyona bağlı AREG'in erken dönemde indüksiyonunun organları aşırı doku hasarından koruduğu düşünülmektedir. Çalışma sonucunda AREG; sepsisi ayırt edici gücü yüksek, preterm bebeklerde inflamasyonla ilişkili kolay ölçülebilen bir çözünür faktör ve preterm lökositlerin bugüne kadar tanımlanmamış sağlam bir ürünü olarak bildirilmiştir (12).

Septik farelerle yapılan bir çalışmada ise sepsis ilişkili akciğer hasarı gelişen farelerin Treg hücrelerinin arttığı; bu sayede hem anti-inflamatuar faktörler olan IL-10 ve TGF- β üretilerek akciğer ve bağırsakta immün-inflamatuar hasarın azaltıldığı hem de AREG ekspresyonu ile inflamasyona sekonder alveoler epitel proliferasyonunu ve doku onarımını destekleyebileceği vurgulanmıştır (160). AREG'in sepsisteki rolünün anlaşılması ve biyobelirteç olarak değerinin irdelenmesi için bu alanda insanlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma prospektif, kesitsel ve analitik bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu çalışmaya 1 Nisan 2023 – 31 Ağustos 2024 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakımlarına acil servisten sepsis veya septik şok ön tanısıyla yatırılan hastalar ve bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dahil olma kriterleri;

1. Son 24 saat içinde acil servise başvurmuş olması
2. Acil serviste ilgili klinik hekimleri tarafından “Sepsis-3” tanı kriterlerine göre sepsis veya septik şok olarak değerlendirilmiş olması
3. Son 24 saatte sepsis veya septik şok ön tanısıyla yoğun bakım ünitelerine yatırılmış olması
4. 18 yaş ve üzerinde olması

Dışlama kriterleri;

1. 18 yaşın altında olması
2. Yanık, travma, intrakraniyal hemoraji vs. gibi sepsis dışındaki nedenlerle yoğun bakıma yatış endikasyonu bulunması
3. Yoğun bakım yatışının üzerinden 24 saatten fazla süre geçmesi
4. Gebelik veya emzirme döneminde olması
5. Sitokin düzeylerini etkileyebilecek malignite, inflamatuvar romatizmal hastalık tanısı olması veya immünoterapi alıyor olması

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma süresince acil servise başvurduktan sonra Sepsis-3 tanı kriterlerine göre sepsis veya septik şok ön tanısıyla yoğun bakıma yatırılan hastalar belirlendi. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yoğun bakıma yatışlarının ilk 24 saati içerisinde alınan rutin kan örneklerinden iki tüp kan ayrılarak santrifüj edildi ve çalışılmak üzere -80°C’de

saklandı. Ayrıca bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun ve bilinen kronik hastalığı, ilaç kullanım öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerden ikişer tüp kan örneği alındı. Aynı şekilde santrifüj edilerek -80°C’de saklandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan çalışma için toplanan kan örnekleri sandwich ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi. Çalışılması planlanan biyobelirteçlere karşı antikor ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlenerek inkübe edildi. Bunun ardından her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendikten sonra 1 saat 37°C’de inkübe edilip 350 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli Horseradishperoxidase (HRP) enzimi eklenerek yarım saat 37°C’de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solüsyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C’de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. BioTek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELISA cihazında plate okuyucuda 450 nm’de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. Hasta serum örneklerinde prokalsitonin düzeyleri Beckman Coulter DXI 800 hormon otoanalizörü (Beckman Coulter Inc., CA, USA) ile aynı marka kitler kullanılarak kemilüminesans yöntemi ile, CRP düzeyleri ise Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü (Beckman Coulter Inc., CA, USA) ile aynı marka kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişken; sepsisli hastaların mortalite durumu

Bağımsız değişken; yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, enfeksiyon odakları (pulmoner enfeksiyon, ürogenital enfeksiyon, abdominal enfeksiyon, kan dolaşımı enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, multipl enfeksiyon odağı), IL-6, Nrp-1, AREG, yaş, lökosit, lenfosit, platelet, CRP, PCT, laktat, INR, AST, ALT, total bilirubin, albümin, BUN, kreatinin, MV süresi, PaO₂/FiO₂, FiO₂, Glasgow Koma Skalası, SOFA skoru, APACHE II, NEWS, NEWS2, MEWS, Charlson Komorbidite İndeksi, CONUT skoru, vazopressör ihtiyacı, invaziv MV ihtiyacı.

3.6. Veri Toplama Araçları

Belirlenen dışlama ve dahil etme kriterlerine uygun 100 hasta ile kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 60 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar sonuçlarına ek olarak; hastalara ait demografik, klinik ve patolojik veriler, hasta dosyalarından ve Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi'nden (HBYS) taranarak önceden hazırlanmış Excel dosyalarına aktarıldı. Verilerin çapraz kontrolleri yapılarak veri hataları minimize edildi. Elde edilen veriler, analiz edilmek üzere hazırlanan SPSS veri tabanına yüklendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri, çarpıklık-basıklık değerleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart hata olarak verildi. İki grubun normal dağılıma uyması halinde bağımsız gruplarda T test, normal dağılıma uymaması halinde Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Araştırma kapsamında sağlıklı gönüllü grubu ve hasta grup demografik ve klinik parametreler (IL-6, AREG ve Nrp-1 düzeyleri) açısından tek değişkenli analizlerle karşılaştırıldı. Hasta grubu için hastane içi mortalite (hayatta/ölen), 28. gün mortalite (hayatta/ölen) ve 90. gün mortalite durumu (hayatta/ölen) ile ilişkili faktörleri belirlemek için analizler yapıldı. Sosyodemografik özellikler ve klinik özellikler tek değişkenli analizler ile incelendi. Tek değişkenli analizler sonucunda Nrp-1 ile 90. gün mortalite durumu arasında anlamlı ilişki bulunması üzerine 90. gün mortalite için prediktörlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon modeli kuruldu. Oluşturulan modele gruplar arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ sınır değerinin altında anlamlı farklılık gösteren değişkenler (yaş, SOFA skoru, Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE-II skoru, Nrp-1, KBY durumu, ürogenital odak tutulumu) dahil edildi. Glasgow koma skoru APACHE II skoru ile, MEWS skoru SOFA skoru ile yüksek korelasyon ($\rho > 0.60$) göstermesi nedeniyle modele dahil edilmedi. Son durumda oluşturulan modelde çoklu bağımlılık (multicollinearity) durumu VIF değerleri ile kontrol edildi ve modelde de en yüksek VIF değerinin 2'nin altında olduğu bulundu. Oluşturulan regresyon modelleri Backward LR yöntemi kullanılarak test edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Programı) for Windows versiyon 22.0 paket programı kullanıldı ve

tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca Nrp-1 ve AREG değerlerinin hastane mortalitesindeki, 28. gün mortalite durumundaki ve 90. gün mortalite durumundaki tanısal karar verdirici değerleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi ile incelendi. Ayrıca 90. gün mortalite durumunun anlamlı prediktörleri olan değişkenler ile oluşturulan modelin doğruluğu, tahmin edilen olasılıkların (predicted probabilities) kullanılarak ROC eğrisinin çizilmesiyle değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın (AUC - Area Under the Curve) değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlarda testin tanısal değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırma Takvimi

Ağustos – Ekim 2022: Olası konular için literatür taraması ve araştırmalar yapıldı.

Ekim – Ocak 2023: Belirlenen tez konusu hakkında literatür taraması yapıldı.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23/02/2023 tarihinde 17 no'lu karar sayısı ile onay alındı.

Nisan 2023 – Ağustos 2024: Çalışma için örnekler toplanarak analiz yapıldı ve veriler kayda geçirildi.

Eylül 2024 – Aralık 2024: Tez yazıldı.

3.9. Etik İzinler

Çalışmamız İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 23/02/2023 tarihinde 17 no'lu karar sayısı ile onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 100 hasta ve 60 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya alınan 100 hastanın ortalama yaşı 73,47 yıl, 60 sağlıklı gönüllünün ortalama yaşı ise 27,22 yıldır. Hastaların yaş ortalaması sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaş dağılımları

	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Hastaların yaşı*	31	95	73,47	1,26	p<0.001
Sağlıklı gönüllülerin yaşı*	21	49	27,22	0,67	

*Bağımsız gruplar T testi

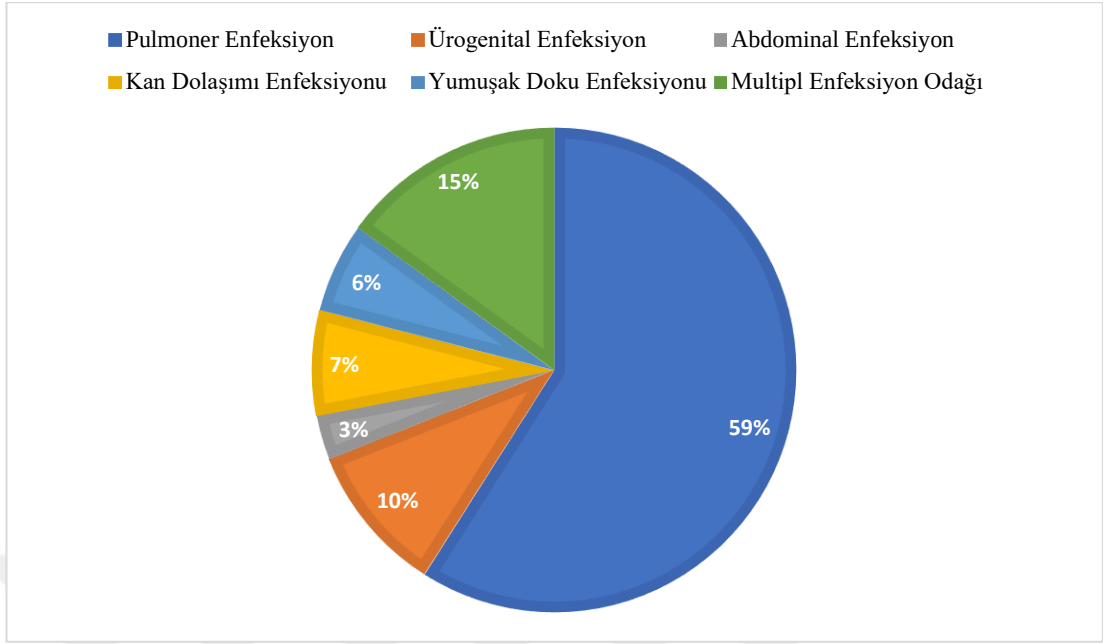
Sağlıklı gönüllü grubu ile hasta grubunun cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark vardı ve hasta grubunun erkek cinsiyette olma sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.041$) (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin bazal karakteristikleri

	Toplam		Hastalar		Sağlıklı Gönüllüler		p
Cinsiyet*	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kadın	82	51,2	45	45	37	61,7	0.041
Erkek	78	48,8	55	55	23	38,3	

*Pearson ki-kare testi. n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi gösterilmiştir.

Hastaların enfeksiyon odakları arasında 59 hasta (%59) ile en sık görülen odak pulmoner enfeksiyonlardı. Bunu takiben odak olarak ikinci sıklıkta ürogenital enfeksiyon (%10), üçüncü sıklıkta ise kan dolaşımı enfeksiyonu (%7) vardı. Yumuşak doku enfeksiyonu 6 hastada (%6), abdominal enfeksiyon ise 3 hastada (%3) gözlemlendi. Tüm hastaların %15'inde multipl enfeksiyon odağı mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların enfeksiyon odakları

Hastalara ait komorbid durumlar Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Hastalara ait komorbid durumlar

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Herhangi Bir Kronik Hastalık	Var	85	85
	Yok	15	15
Diabetes Mellitus	Var	44	44
	Yok	56	56
Hipertansiyon	Var	58	58
	Yok	42	42
Koroner Arter Hastalığı	Var	33	33
	Yok	67	67
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	22	22
	Yok	78	78
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Var	24	24
	Yok	76	76
Karaciğer Hastalığı	Var	10	10
	Yok	90	90

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi gösterilmiştir.

Hasta grubunun IL-6 ve Nrp-1 düzeyleri sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.002$). Hasta grubunun ortalama AREG düzeyi ise diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin karşılaştırması

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
IL-6* (pg/mL)	Hasta	4,88	2406,85	293,68	54,92	p<0.001
	Sağlıklı gönüllü	1,93	889,19	56,51	22,02	
Nrp-1* (pg/mL)	Hasta	53,30	819,20	231,25	13,82	0.002
	Sağlıklı gönüllü	65,40	514,60	170,79	11,07	
AREG* (ng/mL)	Hasta	0,25	22,61	3,88	0,35	p<0.001
	Sağlıklı gönüllü	0,23	34,21	9,56	0,93	

*Mann-Whitney U testi. IL-6: Interleukin-6, Nrp-1: Neuropilin-1, AREG: Amphiregulin.

Hastaların yoğun bakımda kalış günleri ortalaması $21,66\pm3,65$ gün, hastanede kalış günü ortalaması $23,62\pm3,69$ gün, ölen hastaların ölüm günü ortalaması $29,84\pm4,50$ gündü.

Hastaların verileri hastane içi, 28. gün ve 90. gün mortalite durumuna göre incelendi.

4.1. Hastane İçi Mortalite Durumuna Göre Bulgular

Hastane içi mortalite değerlendirildiğinde ölenlerin sağ kalanlara göre yaş, kan üre azotu (BUN) ve mekanik ventilatör (MV) süresi ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.022$, $p=0.005$) (Tablo 7).

Ölen olguların sağ kalanlara göre PaO₂/FiO₂ ortalamalarının anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p=0.018$) (Tablo 7).

Ölen olguların sağ kalanlara göre SOFA, APACHE II, NEWS, NEW2, MEWS skoru ve Charlson Komorbidite İndeksi ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.004$) (Tablo 8).

Ölen olguların sağ kalanlara göre Glasgow Koma Skoru ortalamalarının anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p<0.001$) (Tablo 8).

Ölen olguların sağ kalanlara göre CONUT skoru ortalamaları daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.130$) (Tablo 8).

Tablo 7. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Yaş* (yıl)	Hayatta	31	91	70,52	1,79	0.013
	Ölen	43	95	76,19	1,71	
Lökosit* (10 ⁶ /L)	Hayatta	1300,00	33760,00	14699,58	1076,48	0.144
	Ölen	3460,00	54820,00	17425,38	1338,98	
Lenfosit* (10 ⁶ /L)	Hayatta	260,00	5410,00	1095,42	127,19	0.918
	Ölen	180,00	4740,00	1164,23	132,29	
Platelet† (10 ⁶ /L)	Hayatta	30000,00	688000,00	242791,67	19547,94	0.063
	Ölen	42000,00	670000,00	292384,62	17823,16	
CRP† (mg/L)	Hayatta	7,00	494,00	160,21	16,49	0.136
	Ölen	3,00	378,00	128,90	13,01	
PCT* (ug/L)	Hayatta	0,04	102,00	18,84	4,49	0.315
	Ölen	0,17	97,70	15,09	3,24	
Laktat* (mmol/L)	Hayatta	0,50	11,40	3,18	0,34	0.462
	Ölen	0,40	19,00	4,26	0,57	
INR*	Hayatta	0,96	4,26	1,40	0,07	0.344
	Ölen	0,87	14,22	1,92	0,30	
AST* (U/L)	Hayatta	3,00	1741,00	119,46	44,95	0.858
	Ölen	8,00	9563,00	268,56	183,59	
ALT* (U/L)	Hayatta	4,00	1321,00	68,73	28,05	0.243
	Ölen	3,00	3803,00	114,65	73,19	
Total Bilirubin* (mg/dL)	Hayatta	0,10	6,49	1,13	0,17	0.514
	Ölen	0,12	9,67	1,20	0,24	
Albumin† (g/L)	Hayatta	15,00	53,00	32,04	0,96	0.975
	Ölen	20,00	48,00	32,00	0,88	
BUN* (mg/dL)	Hayatta	7,00	156,00	43,88	4,71	0.022
	Ölen	13,00	199,00	64,12	6,57	
Kreatinin* (mg/dL)	Hayatta	0,27	6,58	2,05	0,23	0.057
	Ölen	0,53	13,60	2,79	0,34	
MV Süresi* (gün)	Hayatta	0,00	91,00	11,70	2,99	0.005
	Ölen	0,00	136,00	19,25	4,04	
PaO ₂ /FiO ₂ † (mmHg)	Hayatta	51,00	480,00	197,54	15,55	0.018
	Ölen	63,00	456,00	153,73	9,40	
FiO ₂ †	Hayatta	0,21	1,00	0,49	0,03	0.096
	Ölen	0,25	1,00	0,57	0,03	

*Mann-Whitney U testi, †Bağımsız gruplar T testi. CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, INR: International Normalized Ratio, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen), MV: Mekanik ventilatör, PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of Inspired Oxygen).

Tablo 8. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Glasgow Koma Skalası*	Hayatta	4,00	15,00	11,52	0,53	p<0.001
	Ölen	3,00	15,00	7,38	0,53	
SOFA*	Hayatta	1,00	15,00	7,50	0,48	p<0.001
	Ölen	3,00	17,00	10,35	0,44	
APACHE II*	Hayatta	6,00	34,00	21,06	0,98	p<0.001
	Ölen	9,00	45,00	27,52	1,02	
NEWS*	Hayatta	0,00	16,00	9,17	0,54	0.009
	Ölen	3,00	17,00	11,02	0,44	
NEWS2*	Hayatta	0,00	17,00	9,40	0,57	0.009
	Ölen	3,00	17,00	11,35	0,44	
MEWS*	Hayatta	0,00	12,00	5,90	0,44	0.003
	Ölen	1,00	13,00	7,69	0,37	
Charlson Komorbidite İndeksi*	Hayatta	0,00	9,00	4,90	0,29	0.004
	Ölen	2,00	11,00	6,13	0,30	
CONUT*	Hayatta	3,00	11,00	5,81	0,42	0.130
	Ölen	2,00	12,00	7,09	0,70	

*Bağımsız gruplar T testi. SOFA: Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score), MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (Modified Early Warning Score), CONUT: Nutrisyonel Durum Kontrolü Skoru (The Controlling Nutritional Status Score).

Ölen olguların sağ kalanlara göre IL-6, Nrp-1 ve AREG ortalamaları daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; p=0.199, p=0.506, p=0.769) (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
IL-6* (pg/mL)	Hayatta	5,60	1887,81	224,96	61,13	0.199
	Ölen	4,88	2406,85	357,14	88,98	
Nrp-1* (pg/mL)	Hayatta	53,30	511,80	210,81	14,98	0.506
	Ölen	74,00	819,20	250,13	22,54	
AREG* (ng/mL)	Hayatta	0,37	10,35	3,25	0,24	0.769
	Ölen	0,25	22,61	4,48	0,64	

*Mann-Whitney U testi. IL-6: Interleukin-6, Nrp-1: Neuropilin-1, AREG: Amphiregulin.

Hastane içinde ölen olgularda sağ kalanlara göre kronik hastalık görülme sıklığı, DM sıklığı, vazopressör ihtiyacı, MV ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; p=0.033, p=0.014, p=0.049, p=0.036) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm hastaların hastane içi mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Hayatta (n=48)		Ölmüş (n=52)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet*	Kadın	18	37,5	27	51,9	0.148
	Erkek	30	62,5	25	48,1	
Kronik Hastalık Varlığı*	Yok	11	22,9	4	7,7	0.033
	Var	37	77,1	48	92,3	
Diyabetes Mellitus*	Yok	33	68,8	23	44,2	0.014
	Var	15	31,3	29	55,8	
Hipertansiyon*	Yok	23	47,9	19	36,5	0.249
	Var	25	52,1	33	63,5	
Koroner Arter Hastalığı*	Yok	34	70,8	33	63,5	0.433
	Var	14	29,2	19	36,5	
Kronik Böbrek Yetmezliği*	Yok	41	85,4	37	71,2	0.085
	Var	7	14,6	15	28,8	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*	Yok	34	70,8	42	80,8	0.245
	Var	14	29,2	10	19,2	
Karaciğer Hastalığı*	Yok	43	89,6	47	90,4	0.894
	Var	5	10,4	5	9,6	
Enfeksiyon Odağı*	Tek	44	91,7	41	78,8	0.073
	Multipl	4	8,3	11	21,2	
Pulmoner Enfeksiyon*	Yok	20	41,7	21	40,4	0.896
	Var	28	58,3	31	59,6	
Ürogenital Enfeksiyon*	Yok	36	75,0	44	84,6	0.230
	Var	12	25,0	8	15,4	
Abdominal Enfeksiyon*	Yok	44	91,7	48	92,3	0.906
	Var	4	8,3	4	7,7	
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu †	Yok	44	91,7	45	86,5	0.529
	Var	4	8,3	7	13,5	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu†	Yok	45	93,8	47	90,4	0.717
	Var	3	6,3	5	9,6	
Vazopressör İhtiyacı*	Yok	25	52,1	17	32,7	0.049
	Var	23	47,9	35	67,3	
İnvaziv Mekanik Ventilator İhtiyacı*	Yok	16	33,3	8	15,4	0.036
	Var	32	66,7	44	84,6	

*Pearson ki-kare testi, †Fisher-Freeman-Halton testi. n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi gösterilmiştir.

4.2. 28. Gün Mortalite Durumuna Göre Bulgular

Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna bakıldığında ölen olguların sağ kalanlara göre Nrp-1 ortalama düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004$) (Tablo 11). Diğer değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 11-15).

Tablo 11. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Yaş* (yıl)	Hayatta	31	95	72,78	1,74	0.508
	Ölen	45	94	74,50	1,78	
Lökosit* ($10^6/L$)	Hayatta	1300,00	34580,00	17043,50	1029,51	0.063
	Ölen	1790,00	54820,00	14727,25	1534,57	
Lenfosit* ($10^6/L$)	Hayatta	270,00	5410,00	1217,83	125,88	0.204
	Ölen	180,00	4480,00	1001,25	128,61	
Platelet† ($10^6/L$)	Hayatta	30000,00	670000,00	269750,00	16778,74	0.915
	Ölen	42000,00	688000,00	266825,00	22203,83	
CRP† (mg/L)	Hayatta	6,00	378,00	145,05	13,14	0.897
	Ölen	3,00	494,00	142,25	17,46	
PCT* (ug/L)	Hayatta	0,08	99,78	17,52	3,51	0.545
	Ölen	0,04	102,00	15,94	4,37	
Laktat* (mmol/L)	Hayatta	0,40	16,00	3,68	0,44	0.678
	Ölen	0,60	19,00	3,83	0,55	
INR*	Hayatta	0,87	14,22	1,63	0,22	0.670
	Ölen	1,01	9,00	1,73	0,23	
AST* (U/L)	Hayatta	3,00	858,00	89,70	21,36	0.795
	Ölen	8,00	9563,00	357,93	241,73	
ALT* (U/L)	Hayatta	3,00	419,00	46,77	10,38	0.717
	Ölen	4,00	3803,00	161,38	99,16	
Total Bilirubin* (mg/dL)	Hayatta	0,12	8,40	1,08	0,16	0.855
	Ölen	0,10	9,67	1,30	0,28	
Albumin† (g/L)	Hayatta	20,00	53,00	32,65	0,87	0.237
	Ölen	15,00	44,00	31,08	0,96	
BUN* (mg/dL)	Hayatta	7,00	199,00	49,78	5,08	0.230
	Ölen	9,00	184,00	61,33	7,17	
Kreatinin* (mg/dL)	Hayatta	0,27	13,60	2,42	0,27	0.800
	Ölen	0,58	9,93	2,46	0,33	
MV Süresi* (gün)	Hayatta	0,00	132,00	15,56	3,19	0.606
	Ölen	0,00	136,00	15,72	4,28	
PaO ₂ /FiO ₂ † (mmHg)	Hayatta	63,00	471,00	179,30	11,71	0.400
	Ölen	51,00	480,00	167,95	14,76	
FiO ₂ †	Hayatta	0,21	1,00	0,55	0,03	0.439
	Ölen	0,21	1,00	0,51	0,03	

*Mann-Whitney U testi, †Bağımsız gruplar T testi. CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, INR: International Normalized Ratio, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen), MV: Mekanik ventilatör, PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of Inspired Oxygen).

Tablo 12. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Glasgow Koma Skalası*	Hayatta	3,00	15,00	9,38	0,55	0.970
	Ölen	3,00	15,00	9,35	0,67	
SOFA*	Hayatta	1,00	16,00	9,13	0,44	0.598
	Ölen	3,00	17,00	8,75	0,58	
APACHE II*	Hayatta	6,00	39,00	24,53	0,94	0.860
	Ölen	9,00	45,00	24,25	1,35	
NEWS*	Hayatta	0,00	17,00	10,27	0,45	0.643
	Ölen	2,00	16,00	9,93	0,58	
NEWS2*	Hayatta	0,00	17,00	10,55	0,46	0.646
	Ölen	2,00	17,00	10,20	0,61	
MEWS*	Hayatta	0,00	13,00	6,92	0,36	0.737
	Ölen	0,00	12,00	6,70	0,53	
Charlson Komorbidite İndeksi*	Hayatta	0,00	11,00	5,30	0,29	0.184
	Ölen	1,00	11,00	5,90	0,33	
CONUT*	Hayatta	2,00	12,00	6,17	0,53	0.620
	Ölen	3,00	12,00	6,56	0,57	

*Bağımsız gruplar T testi. SOFA: Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score), MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (Modified Early Warning Score), CONUT: Nutrisyonel Durum Kontrolü Skoru (The Controlling Nutritional Status Score).

Tablo 13. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
IL-6* (pg/mL)	Hayatta	5,47	2406,85	337,60	76,75	0.578
	Ölen	4,88	2077,64	227,82	74,77	
Nrp-1* (pg/mL)	Hayatta	53,30	401,60	193,85	10,78	0.004
	Ölen	62,70	819,20	287,36	28,54	
AREG* (ng/mL)	Hayatta	0,29	22,61	4,07	0,47	0.950
	Ölen	0,25	22,31	3,62	0,54	

*Mann-Whitney U testi. IL-6: Interleukin-6, Nrp-1: Neuropilin-1, AREG: Amphiregulin.

Nrp-1'in en yüksek Youden indeksi 235 pg/mL kesim noktasında saptandı, bu nokta için pozitif prediktif değer %59.0, negatif prediktif değer %72.1 olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14. Nrp-1'in 28. gün mortalite durumu için tanısal değeri

Kriter	Kesim Noktası (pg/mL)	Sensivite (%)	Spesifite (%)
En yüksek Youden İndeksi (0.32)	235	57.5	75.0
%80 sensitivite	145	80	33.3
%80 spesifite	255	50.0	80

Tablo 15. Tüm hastaların 28. gün mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Hayatta (n=60)		Ölmüş (n=40)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet*	Kadın	29	48,3	16	40,0	0.412
	Erkek	31	51,7	24	60,0	
Kronik Hastalık Varlığı*	Yok	11	18,3	4	10,0	0.253
	Var	49	81,7	36	90,0	
Diyabetes Mellitus*	Yok	34	56,7	22	55,0	0.869
	Var	26	43,3	18	45,0	
Hipertansiyon*	Yok	28	46,7	14	35,0	0.247
	Var	32	53,3	26	65,0	
Koroner Arter Hastalığı*	Yok	42	70,0	25	62,5	0.435
	Var	18	30,0	15	37,5	
Kronik Böbrek Yetmezliği*	Yok	45	75,0	33	82,5	0.375
	Var	15	25,0	7	17,5	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*	Yok	46	76,7	30	75,0	0.848
	Var	14	23,3	10	25,0	
Karaciğer Hastalığı*	Yok	54	90,0	36	90,0	0.999
	Var	6	10,0	4	10,0	
Enfeksiyon Odağı*	Tek	51	85,0	34	85,0	0.999
	Multipl	9	15,0	6	15,0	
Pulmoner Enfeksiyon*	Yok	27	45,0	14	35,0	0,319
	Var	33	55,0	26	65,0	
Ürogenital Enfeksiyon*	Yok	47	78,3	33	82,5	0.610
	Var	13	21,7	7	17,5	
Abdominal Enfeksiyon*	Yok	55	91,7	37	92,5	0.880
	Var	5	8,3	3	7,5	
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu †	Yok	52	86,7	37	92,5	0.518
	Var	8	13,3	3	7,5	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu†	Yok	54	90,0	38	95,0	0.471
	Var	6	10,0	2	5,0	
Vazopressör İhtiyacı*	Yok	22	36,7	20	50,0	0.186
	Var	38	63,3	20	50,0	
İnvaziv Mekanik Ventilator İhtiyacı*	Yok	14	23,3	10	25,0	0,848
	Var	46	76,7	30	75,0	

*Pearson ki-kare testi, †Fisher-Freeman-Halton testi. n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi gösterilmiştir.

4.3. 90. Gün Mortalite Durumuna Göre Bulgular

Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre yaş ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre bazal parametrik karakteristikleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Yaş* (yıl)	Hayatta	31	91	68,81	2,03	0.001
	Ölen	45	95	76,98	1,44	
Lökosit* ($10^6/L$)	Hayatta	1300,00	33760,00	15269,07	1148,86	0.402
	Ölen	3460,00	54820,00	16756,67	1266,06	
Lenfosit* ($10^6/L$)	Hayatta	260,00	5410,00	1150,47	149,23	0.978
	Ölen	180,00	4740,00	1116,67	115,76	
Platelet† ($10^6/L$)	Hayatta	30000,00	688000,00	239674,42	20985,48	0.060
	Ölen	42000,00	670000,00	290385,96	16861,58	
CRP† (mg/L)	Hayatta	7,00	494,00	158,05	18,23	0.244
	Ölen	3,00	378,00	133,28	12,15	
PCT* (ug/L)	Hayatta	0,04	99,78	17,93	4,57	0.480
	Ölen	0,08	102,00	16,10	3,35	
Laktat* (mmol/L)	Hayatta	0,50	11,4	3,06	0,36	0.246
	Ölen	0,40	19,00	4,26	0,53	
INR*	Hayatta	0,96	4,26	1,38	0,08	0.095
	Ölen	0,87	14,22	1,89	0,27	
AST* (U/L)	Hayatta	3,00	1741,00	129,63	49,99	0.856
	Ölen	6,00	9563,00	247,81	167,58	
ALT* (U/L)	Hayatta	4,00	1321,00	73,42	31,28	0.311
	Ölen	3,00	3803,00	107,09	66,79	
Total Bilirubin* (mg/dL)	Hayatta	0,10	6,49	1,14	0,19	0.878
	Ölen	0,12	9,67	1,19	0,21	
Albumin† (g/L)	Hayatta	19,00	53,00	32,40	0,93	0.619
	Ölen	15,00	48,00	31,74	0,90	
BUN* (mg/dL)	Hayatta	7,00	199,00	48,23	6,30	0.072
	Ölen	9,00	184,00	59,05	5,61	
Kreatinin* (mg/dL)	Hayatta	0,27	13,60	2,32	0,36	0.208
	Ölen	0,53	9,93	2,53	0,25	
MV Süresi* (gün)	Hayatta	0,00	136,00	20,32	5,45	0.265
	Ölen	0,00	62,00	12,08	1,72	
PaO2/FiO2 (mmHg)†	Hayatta	51,00	480,00	191,04	17,19	0.619
	Ölen	63,00	456,00	162,47	9,27	
FiO2†	Hayatta	0,21	1,00	0,51	0,03	0.508
	Ölen	0,25	1,00	0,54	0,03	

*Mann-Whitney U testi, †Bağımsız gruplar T testi. CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, INR: International Normalized Ratio, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen), MV: Mekanik ventilatör, PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO2: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of Inspired Oxygen).

Hastaların 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre Glasgow Koma Skalası ortalama değerlerinin anlamlı olarak düşük; SOFA, APACHE II, MEWS, Charlson Komorbidite İndeksi ve CONUT skoru ortalama değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.015$, $p=0.002$, $p=0.017$, $p=0.004$, $p=0.034$) (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre yatış anında sepsis skorlamaları

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
Glasgow Koma Skalası*	Hayatta	3,00	15,00	10,91	0,626	0.001
	Ölen	3,00	15,00	8,21	0,537	
SOFA*	Hayatta	1,00	15,00	8,00	0,512	0.015
	Ölen	3,00	17,00	9,72	0,465	
APACHE II*	Hayatta	6,00	34,00	21,67	0,977	0.002
	Ölen	8,00	45,00	26,49	1,082	
NEWS*	Hayatta	0,00	16,00	9,33	0,561	0.051
	Ölen	3,00	17,00	10,74	0,454	
NEWS2*	Hayatta	0,00	17,00	9,58	0,594	0.052
	Ölen	3,00	17,00	11,04	0,458	
MEWS*	Hayatta	0,00	12,00	6,00	0,464	0.017
	Ölen	1,00	13,00	7,46	0,383	
Charlson Komorbidite İndeksi*	Hayatta	0,00	9,00	4,81	0,320	0.004
	Ölen	2,00	11,00	6,09	0,284	
CONUT*	Hayatta	3,00	11,00	5,55	0,429	0.034
	Ölen	2,00	12,00	7,23	0,636	

*Bağımsız gruplar T testi. SOFA: Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score), MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (Modified Early Warning Score), CONUT: Nutrisyonel Durum Kontrolü Skoru (The Controlling Nutritional Status Score).

Ölen olguların sağ kalanlara göre Nrp-1 ortalama değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.031$) (Tablo 18).

Tablo 18. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
IL-6* (pg/mL)	Hayatta	5,60	1886,81	225,88	64,772	0.295
	Ölen	4,88	2406,85	344,84	82,915	
Nrp-1* (pg/mL)	Hayatta	53,30	401,60	191,62	14,319	0.031
	Ölen	74,00	819,20	261,15	20,974	
AREG* (ng/mL)	Hayatta	0,45	22,31	3,77	0,511	0.741
	Ölen	0,25	22,61	3,97	0,499	

*Mann-Whitney U testi. IL-6: Interleukin-6, Nrp-1: Neuropilin-1, AREG: Amphiregulin.

Nrp-1'in en yüksek Youden indeksi 165 pg/mL kesim noktasında saptandı, bu nokta için pozitif prediktif değer %65.1, negatif prediktif değer %56.8 olarak hesaplandı (Tablo 19).

Tablo 19. Nrp-1'in 90.gün mortalite durumu için tanısal değeri

Kriter	Kesim Noktası (pg/mL)	Sensivite (%)	Spesifite (%)
En yüksek Youden İndeksi (0.23)	165	49.1	74.4
%80 sensitivite	130	80	28.0
%80 spesifite	290	24.6	80

Tablo 20. Tüm hastaların 90. gün mortalite durumuna göre kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Hayatta (n=43)		Ölmüş (n=57)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet*	Kadın	19	44,2	26	45,6	0.887
	Erkek	24	55,8	31	54,4	
Kronik Hastalık Varlığı*	Yok	8	18,6	7	12,3	0.381
	Var	35	81,4	50	87,7	
Diyabetes Mellitus*	Yok	28	65,1	28	49,1	0.111
	Var	15	34,9	29	50,9	
Hipertansiyon*	Yok	20	46,5	22	38,6	0.427
	Var	23	53,5	35	61,4	
Koroner Arter Hastalığı*	Yok	31	72,1	36	63,2	0.347
	Var	12	27,9	21	36,8	
Kronik Böbrek Yetmezliği*	Yok	38	88,4	40	70,2	0.030
	Var	5	11,6	17	29,8	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*	Yok	31	72,1	45	78,9	0.427
	Var	12	27,9	12	21,1	
Karaciğer Hastalığı*	Yok	38	88,4	52	91,2	0.741
	Var	5	11,6	5	8,8	
Enfeksiyon Odağı*	Tek	40	93,0	45	78,9	0.051
	Multipl	3	7,0	12	21,1	
Pulmoner Enfeksiyon*	Yok	19	44,2	22	38,6	0,574
	Var	24	55,8	35	61,4	
Ürogenital Enfeksiyon*	Yok	30	69,8	50	87,7	0.026
	Var	13	30,2	7	12,3	
Abdominal Enfeksiyon*	Yok	40	93,0	52	91,2	0.743
	Var	3	7,0	5	8,8	
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu †	Yok	39	90,7	50	87,7	0.753
	Var	4	9,3	7	12,3	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu†	Yok	41	95,3	51	89,5	0.460
	Var	2	4,7	6	10,5	
Vazopressör İhtiyacı*	Yok	20	46,5	22	38,6	0.427
	Var	23	53,5	35	61,4	
İnvaziv Mekanik Ventilator İhtiyacı*	Yok	14	32,6	10	17,5	0,082
	Var	29	67,4	47	82,5	

*Pearson ki-kare testi, †Fisher-Freeman-Halton testi. n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi gösterilmiştir.

90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölen olgularda sağ kalanlara göre KBY tanısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.030$) (Tablo 20).

Ölen olguların ürogenital odağı olma sıklığının sağ kalanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p=0.026$) (Tablo 20).

4.4. Tüm Hasta Grubunda Korelasyon Analizleri

Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin klinik parametrelerle korelasyonları incelendi (Tablo 21).

IL-6 ile lenfosit ve platelet sayısı düşük düzeyde negatif korelasyon gösterdi (sırasıyla; $\rho=-0.211$ $p=0.035$, $\rho=-0.224$ $p=0.025$). IL-6 ile prokalsitonin, laktat ve total bilirubin seviyesi arasında ise düşük düzeyde pozitif korelasyon vardı (sırasıyla; $\rho=0.288$ $p=0.004$, $\rho=0.244$ $p=0.014$, $\rho=0.251$ $p=0.012$).

Nrp-1 ile FiO₂ değeri düşük düzeyde negatif korele idi ($\rho=-0.200$ $p=0.046$). Nrp-1 ile kreatinin ve PaO₂/FiO₂ değerleri düşük düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla; $\rho=0.208$ $p=0.038$, $\rho=0.201$ $p=0.045$).

AREG ile diğer klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin sepsis skorlarıyla korelasyonları incelendiğinde (Tablo 22); IL-6 ile SOFA skoru düşük düzeyde pozitif korele idi ($\rho=0.208$ $p=0.038$).

Nrp-1 ile Charlson Komorbidite İndeksi orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdi ($\rho=0.321$ $p=0.001$).

AREG ile sepsis skorları arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin birbirleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Tablo 21. Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in klinik parametrelerle korelasyonları

Klinik Parametreler	IL-6, Nrp-1 ve AREG					
	IL-6		Nrp-1		AREG	
Yaş	rho	-0,019	rho	0,196	rho	-0,036
	p	0,853	p	0,051	p	0,724
Lökosit	rho	-0,116	rho	0,012	rho	0,083
	p	0,252	p	0,903	p	0,413
Lenfosit	rho	-0,211*	rho	0,049	rho	-0,002
	p	0,035	p	0,627	p	0,982
Platelet	rho	-0,224*	rho	0,127	rho	0,040
	p	0,025	p	0,207	p	0,691
C-reaktif protein	rho	0,123	rho	0,094	rho	0,180
	p	0,222	p	0,354	p	0,074
Prokalsitonin	rho	0,288**	rho	-0,008	rho	0,127
	p	0,004	p	0,940	p	0,209
Laktat	rho	0,244*	rho	0,021	rho	0,163
	p	0,014	p	0,834	p	0,105
INR	rho	0,101	rho	0,114	rho	0,168
	p	0,318	p	0,260	p	0,096
AST	rho	-0,033	rho	0,002	rho	0,123
	p	0,742	p	0,980	p	0,224
ALT	rho	-0,145	rho	-0,051	rho	0,013
	p	0,151	p	0,616	p	0,895
Total Bilirubin	rho	0,251*	rho	-0,017	rho	-0,036
	p	0,012	p	0,867	p	0,722
Albumin	rho	-0,064	rho	-0,143	rho	-0,118
	p	0,524	p	0,156	p	0,241
BUN	rho	-0,173	rho	0,122	rho	0,194
	p	0,086	p	0,225	p	0,054
Kreatinin	rho	0,013	rho	0,208*	rho	0,146
	p	0,895	p	0,038	p	0,147
MV Süresi	rho	-0,020	rho	-0,045	rho	0,017
	p	0,845	p	0,659	p	0,870
PaO2/FiO2	rho	-0,167	rho	0,201*	rho	-0,002
	p	0,097	p	0,045	p	0,981
FiO2	rho	0,080	rho	-0,200*	rho	0,078
	p	0,431	p	0,046	p	0,443

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. rho: Spearman korelasyon katsayısı. INR: International Normalized Ratio, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen), MV: Mekanik ventilatör, PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO2: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of Inspired Oxygen).

Tablo 22. Tüm hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in sepsis skorlarıyla korelasyonları

Sepsis Skorları	IL-6, Nrp-1 ve AREG					
	IL-6		Nrp-1		AREG	
Glasgow Koma Skalası	rho	-0,039	rho	0,096	rho	-0,121
	p	0,703	p	0,342	p	0,229
SOFA	rho	0,208*	rho	0,014	rho	0,178
	p	0,038	p	0,888	p	0,077
APACHE II	rho	-0,019	rho	-0,009	rho	0,171
	p	0,852	p	0,929	p	0,090
NEWS	rho	0,051	rho	-0,039	rho	0,052
	p	0,615	p	0,700	p	0,605
NEWS2	rho	0,084	rho	-0,023	rho	0,033
	p	0,407	p	0,818	p	0,748
MEWS	rho	0,177	rho	0,013	rho	0,038
	p	0,078	p	0,895	p	0,708
Charlson Komorbidite İndeksi	rho	-0,089	rho	0,321**	rho	-0,030
	p	0,381	p	0,001	p	0,770
CONUT	rho	0,206	rho	0,038	rho	0,065
	p	0,132	p	0,784	p	0,637

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. rho: Spearman korelasyon katsayısı. SOFA: Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score), MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (Modified Early Warning Score), CONUT: Nutrisyonel Durum Kontrolü Skoru (The Controlling Nutritional Status Score).

4.5. Multipl Enfeksiyon Odağı Olan Hastaların Bulguları

Multipl enfeksiyon odağına sahip olan hastalar tüm hastaların %15'ini oluşturmaktaydı (Şekil 1). Bu hastalara subgrup analizi yapıldığında hastane içi mortalite durumu açısından FiO2 değerinin ölen olgularda sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (p=0.040). Diğer bazal parametrik karakteristikler, sepsis skorları ve IL-6, Nrp-1, AREG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Bu hastaların 28. gün mortalite durumu incelendiğinde ölen olguların sağ kalanlara göre platelet sayılarının anlamlı olarak daha yüksek, prokalsitonin ve kreatinin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla; p=0.026, p=0.018, p=0.049). Diğer bazal parametrik karakteristikler, sepsis skorları ve IL-6, AREG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda 28. gün mortalite durumu incelendiğinde ölen olguların hayatta kalanlara göre hastaneye yatış anında ölçülen Nrp-1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.018$) (Tablo 23).

Tablo 23. Multipl enfeksiyon odağı olan hastaların 28. gün mortalite durumuna göre yatış anında IL-6, Nrp-1 ve AREG değerleri

Değişken	Grup	Min	Maks	Ortalama	Std. Hata	p
IL-6* (pg/mL)	Hayatta	39,84	2111,59	474,97	267,13	0.529
	Ölen	4,88	2077,64	403,78	336,36	
Nrp-1* (pg/mL)	Hayatta	99,90	235,30	183,73	16,98	0.018
	Ölen	149,60	539,90	300,48	52,99	
AREG* (ng/mL)	Hayatta	0,29	14,63	6,65	1,69	0.607
	Ölen	0,37	22,31	6,76	3,34	

*Fisher-Freeman-Halton testi. IL-6: Interleukin-6, Nrp-1: Neuropilin-1, AREG: Amphiregulin.

Multipl enfeksiyon odağı olan hasta grubunun 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölen olguların sağ kalanlara göre ALT düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek, MV sürelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.048$, $p=0.031$). Diğer bazal parametrik karakteristikler, sepsis skorları ve IL-6, Nrp-1, AREG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.6. Multipl Enfeksiyon Odağı Olan Hasta Grubunda Korelasyon Analizleri

Multipl enfeksiyon odağı olan hasta grubunda IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeylerinin klinik parametreler ve sepsis skorlarıyla korelasyonu incelendi (Tablo 24).

IL-6 ile klinik parametreler ve sepsis skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Nrp-1 ile MV süresi arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon ($\rho=-0.718$ $p=0.003$), PaO₂/FiO₂ değeri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($\rho=0.592$ $p=0.020$), NEWS skoru arasında orta düzeyde negatif korelasyon ($\rho=-0.558$ $p=0.031$) bulundu.

AREG ile total bilirubin düzeyi ve Glasgow Koma Skalası arasında orta düzeyde negatif korelasyon (sırasıyla; $\rho=-0.557$ $p=0.031$, $\rho=-0.661$ $p=0.007$), APACHE II skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($\rho=0.559$ $p=0.030$) bulundu.

Tablo 24. Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda IL-6, Nrp-1 ve AREG'in klinik parametrelerle ve sepsis skorlarıyla korelasyonları

Klinik Parametreler	IL-6, Nrp-1 ve AREG					
	IL-6		Nrp-1		AREG	
Total Bilirubin	rho	0,361	rho	-0,304	rho	-0,557*
	p	0,187	p	0,271	p	0,031
MV Süresi	rho	0,130	rho	-0,718**	rho	0,106
	p	0,645	p	0,003	p	0,706
PaO2/FiO2	rho	0,070	rho	0,592*	rho	-0,059
	p	0,804	p	0,020	p	0,834
Glasgow Koma Skalası	rho	0,081	rho	0,098	rho	-0,661**
	p	0,773	p	0,729	p	0,007
APACHE II	rho	-0,020	rho	-0,107	rho	0,559*
	p	0,945	p	0,704	p	0,030
NEWS	rho	-0,430	rho	-0,558*	rho	0,356
	p	0,110	p	0,031	p	0,193

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. rho: Spearman korelasyon katsayısı. MV: Mekanik ventilatör, PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO2: Alınan havanın oksijen yüzdesi (Fraction of Inspired Oxygen). APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (National Early Warning Score).

4.7. Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

Hasta grubunun 90. gün mortalite durumu ile ilişkili değişkenler lojistik regresyon analizine alındı. Oluşturulan regresyon modelinde dört değişkenin 90. gün mortalitesinin anlamlı öngörücüleri olduğu bulundu, bunlar: Nrp-1, yaş, SOFA skoru ve ürogenital sistem dışındaki odak tutulumu (sırasıyla; $p=0.045$, $p=0.004$, $p=0.005$, $p=0.018$) (Tablo 25).

Nrp-1: B=0.004, $p=0.045$

Nrp-1 düzeyi, 90. gün mortalite üzerinde anlamlı bir öngördürücü etkiye sahipti ($p=0.045$). $\text{Exp}(B)=1.004$: Nrp-1 düzeyinde 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1.004 kat artırmaktaydı (%95 CI for Exp (B): 1.000 – 1.009) (Tablo 25). Nrp-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulundu.

Yaş: B=0.064, p=0.004

Hasta yaşı, 90. gün mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti ($p=0.004$). $\text{Exp}(B)=1.066$: Hasta yaşında 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1.066 kat artırmaktaydı (%95 CI for Exp (B): 1.020 – 1.114) (Tablo 25). İleri yaş, sepsisli hastalarda daha yüksek 90. gün mortalitesiyle ilişkili bulunmuş olup bu hastalarda klinik durum ve mortalite riskini değerlendirmede önemli olabileceğini gösterdi.

SOFA Skoru: B=0.205, p=0.005

SOFA skoru, 90. gün mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti ($p=0.005$). $\text{Exp}(B)=1.227$: SOFA skorunda 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1.227 kat artırmaktaydı (%95 CI for Exp (B): 1.064 – 1.415) (Tablo 25). Sepsisli hastalarda SOFA skorunun yüksek olması 90. gün mortalite riskinde artışla ilişkili bulundu. Bu bulgu, SOFA skorunun prognoz ve mortalite riskini değerlendirmede klinik olarak faydalı olabileceğini gösterdi.

Ürogenital Sistem Dışı Odak Tutulumu: B=1.485, p=0.018

Ürogenital sistem dışındaki odak tutulumu, 90. gün mortalite üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti ($p=0.018$). $\text{Exp}(B)=4.416$: Ürogenital sistem dışında odak tutulumu olması 90. gün mortalite riskini 4.416 kat artırmaktaydı (%95 CI for Exp (B): 1.296 – 15.041) (Tablo 25). Bu bulgu ürogenital enfeksiyon dışında odağı olan sepsisli hastalarda 90. günde daha yüksek mortalite ile ilişkili bulundu.

Tablo 25. 90. gün mortalite durumuna göre lojistik regresyon modelinde anlamlı bulunan parametreler

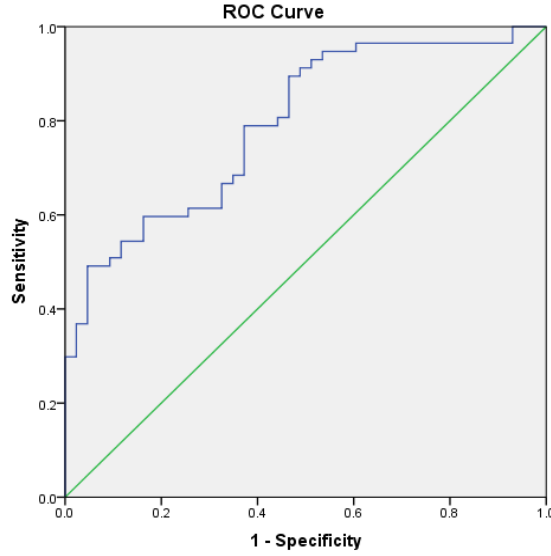
	B	Std. Hata	Wald	p	Exp(B)	%95 CI	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Nrp-1	0,004	0,002	4,020	0,045*	1,004	1,000	1,009
Yaş	0,064	0,022	8,104	0,004*	1,066	1,020	1,114
SOFA skoru	0,205	0,073	7,881	0,005*	1,227	1,064	1,415
Ürogenital Dışı Odak Tutulumu	1,485	0,625	5,641	0,018*	4,416	1,296	15,041

-2Log likelihood:106.844, Cox&Snell R Square:0.258, Nagelkerke R Square:0.346.

B: Katsayı, CI: Güven Aralığı, Nrp-1: Neuropilin-1, SOFA: Sepsis ile İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment).

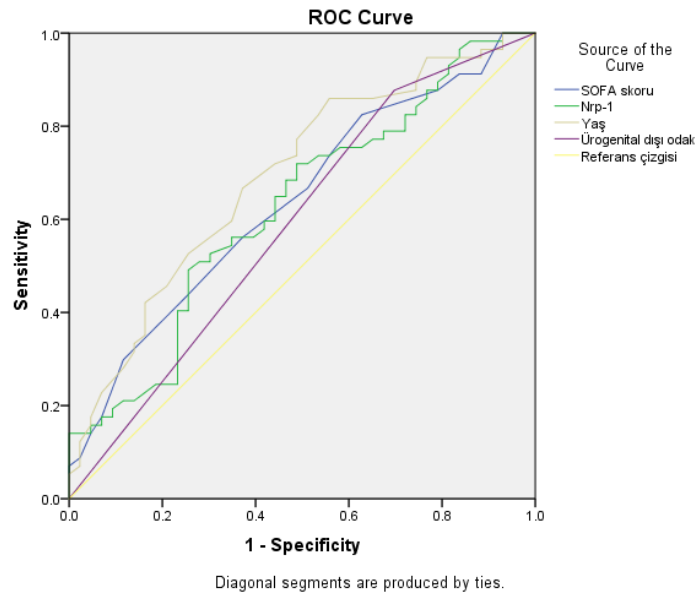
Lojistik regresyonda anlamlı çıkan 4 parametrenin predicted probability (tahmin edilen olasılık) değerleri ile ROC eğrisi çizildiğinde, AUC 0.793, anlamlılık değeri $p<0.001$ olarak görüldü (Şekil 2).

En yüksek Youden indeksi değerinin 0.43 olduğu durumda sensitivite %49.1, spesifitenin %95.0 olduğu görüldü. %80 sensitivite için spesifite %46.5, %80 spesifite için sensitivite %36.9 olarak hesaplandı.



Şekil 2. Lojistik regresyonda anlamlı çıkan dört parametrenin predicted probability değerleri ile çizilen ROC eğrisi

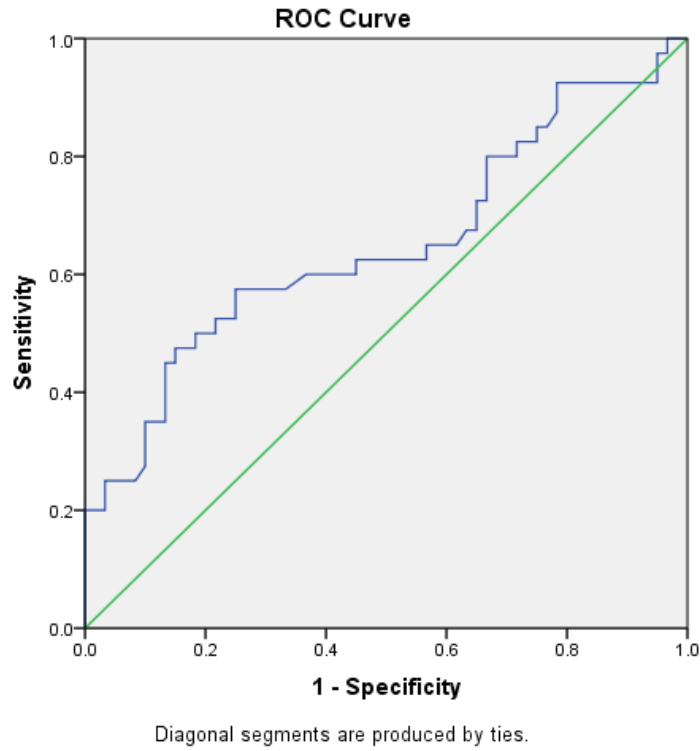
Şekil 3'te hasta grubunun 90. gün mortalite durumuna göre lojistik regresyonda anlamlı bulunan parametrelerin ROC eğrisi ayrı ayrı gösterilmektedir.



Şekil 3. Lojistik regresyonda anlamlı çıkan dört parametrenin ROC eğrileri

4.8. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi Sonuçları

Bu ROC eğrisi, tüm hasta grubunda Nrp-1'in 28. gün mortalite durumunu öngörme performansını göstermektedir. Tamamen rastgele bir modelin performansını gösteren referans çizgisine en uzak ve AUC değeri tüm parametreler içinde en yüksek olan Nrp-1, tüm hastaların 28. gün mortalitesini öngörmeye en başarılı idi (Şekil 4).



Şekil 4. Hastalarda Nrp-1 ile 28. gün mortalite durumu ilişkisi

Nrp-1 düzeyi, 28. gün mortalite durumunu öngörmeye yüksek bir ayırt edici güce sahipti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (AUC: 0.650, $p=0.011$). Yapılan analizde Nrp-1'in, 28. gün mortalite durumu için orta derecede başarılı diagnostik bir parametre olduğu bulundu (Tablo 26).

Tablo 26. Nrp-1 ile 28. gün mortalitesi arasındaki ilişki (ROC analizi sonucu)

Değişken	AUC	Std. Hata	p	Sensitivite† (Duyarlılık)	Spesifite† (Özgüllük)	Güven Aralığı (%95)	
						En düşük	En yüksek
Nrp-1	0,650	0,59	0,011 †	57.5	75.0	0,534	0,765

†En yüksek Youden indeksine göre belirlenmiştir. AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve), Nrp-1: Neuropilin-1.

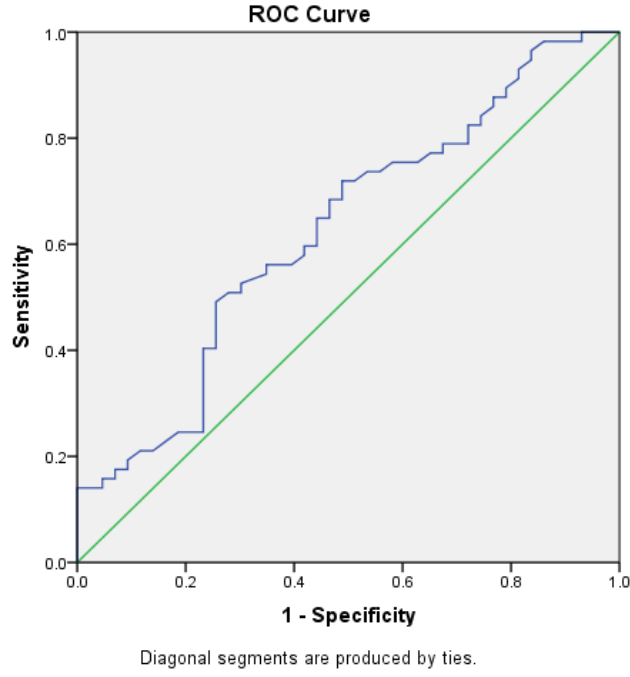
Yapılan analizlerde Nrp-1 kesim noktası 28. gün mortalite durumu için en yüksek Youden indeksine göre 235 pg/mL olarak belirlendi. Nrp-1 değeri 235 pg/mL'nin üzerinde olan hastaların 28. gün mortalite oranı 235 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.002) (Tablo 27).

Tablo 27. Nrp-1 kesim noktası 235 pg/mL için 28. gün mortalite durumu karşılaştırması

Değişken		Hayatta (n=60)		Ölmüş (n=40)		p
		n	%	n	%	
Nrp-1 (pg/mL)	<235†	44	72,1	17	27,9	0.002
	>235	16	41,0	23	59,0	

†En yüksek Youden indeksine göre belirlenmiştir. n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi gösterilmiştir. Nrp-1: Neuropilin-1.

Referans çizgisine en uzak ve AUC değeri en yüksek olan Nrp-1, tüm hastaların 90. gün mortalitesini öngörmede başarılı bulundu (Şekil 5) ve istatistiksel olarak anlamlı idi (AUC: 0.627, p=0.031). Yapılan analizde Nrp-1'in 90 günlük mortalite için orta derecede başarılı diagnostik bir parametre olduğu saptandı (Tablo 28).



Şekil 5. Hastalarda Nrp-1 ile 90. gün mortalite durumu ilişkisi

Tablo 28. Nrp-1 ile 90. gün mortalite arasındaki ilişki (ROC analizi sonucu)

Değişken	AUC	Std. Hata	p	Sensitivite† (Duyarlılık)	Spesifite† (Özgüllük)	Güven Aralığı (%95)	
						En düşük	En yüksek
Nrp-1	0,627	0,56	0,031 †	49.1	74.4	0,516	0,737

†En yüksek Youden indeksine göre belirlenmiştir. AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve), Nrp-1: Neuropilin-1.

Yapılan analizlerde Nrp-1 kesim noktası 90. gün mortalite durumu için en yüksek Youden indeksine göre 165 pg/mL olarak belirlendi. Nrp-1 değeri 165 pg/mL'nin üzerinde olan hastalarda 90. gün mortalite oranı 165 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.033$) (Tablo 29).

Tablo 29. Nrp-1 kesim noktası 165 pg/mL için 90. gün mortalite durumu karşılaştırması

Değişken		Hayatta (n=43)		Ölmüş (n=57)		p
		n	%	n	%	
Nrp-1 (pg/mL)	<165 †	21	56,8	16	43,2	0.033
	>165	22	34,9	41	65,1	

†En yüksek Youden indeksine göre belirlenmiştir. n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi gösterilmiştir. Nrp-1: Neuropilin-1.

5. TARTIŞMA

Sepsis, konakçının enfeksiyona karşı verdiği düzensiz yanıtın neden olduğu, hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu ile karakterize bir sendromdur (1). Dünyadaki tüm ölümlerin yaklaşık %20'sinin nedeni olduğu tahmin edilmesine karşın, sepsisin dünya çapındaki yükünü tespit etmek zordur (2). Sepsis, özellikle yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastalarda karşılaşılan yüksek morbidite, mortalite ve uzun süreli yan etkilerle ilişkili tıbbi bir acil durumdur. Günümüzde yeni tedavi seçeneklerine rağmen tanıda yaşanan gecikmeler nedeniyle mortalite oranları hala yüksek seyretmektedir. Bu nedenle sepsiste tanıyı destekleyen, mortalitenin öngörülmesine yardımcı olan, hızlı ve doğru sonuç veren biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (4).

Çalışmamız, sepsis veya septik şok ön tanısıyla yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda yeni biyobelirteçlerin mortaliteyi öngörmedeki rolünün araştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Literatür incelendiğinde benzer tasarıma sahip araştırma makalesine rastlanmadı. Çalışmamızda sepsis veya septik şok nedeniyle acil servisten yoğun bakıma yatırılan 100 hastanın yatışlarının ilk 24 saati içinde alınan serum örnekleri, klinik ve laboratuvar verileri prospektif olarak incelendi. Bilinen kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 60 sağlıklı gönüllüden de kontrol grubu oluşturmak amacıyla serum örnekleri alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, enfeksiyon odakları, solunum ve vazopressör desteği, sepsis skorları gibi değişkenler; hastane içi, 28. gün ve 90. gün mortalite durumları ve yatışlarında alınan kanlardaki IL-6, Nrp-1 ve AREG düzeyleri analiz edildi. Bulgularımız bu biyobelirteçlerin mortaliteyi öngörmedeki rolünü ve diğer parametrelerle ilişkisini gösterdi.

Çalışmaya alınan 100 hastanın ortalama yaşı 73,47 yıl, 60 sağlıklı gönüllünün ortalama yaşı 27,22 yıldır. Tüm gruba bakıldığında hastaların yaş ortalaması sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Literatürdeki çalışmalarda ileri yaştan enfeksiyona yatkınlığı ve sepsis gelişim riskini artırdığı belirtilmekte olup bizim çalışmamızdaki bulgularla tutarlıydı (40,41). Aynı zamanda çalışmamızda yaş hastane içi ve 90. gün mortalite durumuyla ilişkili bulundu ancak 28. gün mortalitesiyle anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.001$, $p=0.508$). Benzer şekilde Garland ve arkadaşları tarafından yoğun bakımlarda yapılan bir çalışmada da ileri yaşta olmak 30. ve 90. gün mortalitesiyle ilişkili bulunmuştu (161). Çalışmamızda 28 günlük mortalite ile yaş arasında ilişki bulunmaması çalışma

yapılan örneklem sayısının azlığına bağlı olabilir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü. Literatürde ileri yaş, enfekte hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (3,42). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, yapılan lojistik regresyon analizinde de yaş, 90. gün mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olup ($p=0.004$) 90 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı. Hasta yaşında 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1,066 kat artırmaktaydı ($\text{Exp}(B)=1.066$, %95 CI for Exp (B): 1.020 – 1.114).

Çalışmamızda sağlıklı gönüllü grubu ile hasta grubunun cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark vardı ve hasta grubun erkek cinsiyette olma sıklığı sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (%55'e karşı %38,3; $p=0.041$). Moss ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamıza paralel şekilde erkeklerde sepsis gelişme olasılığı kadınlardan daha yüksek bildirilmiş olup ortalama yıllık göreceli risk 1,28 olarak bildirilmiştir (162). Farklı seks hormonlarının bağışıklık ve kardiyovasküler yanıt üzerindeki etkisi nedeniyle cinsiyet farklılıklarının sepsis gelişiminde risk faktörü oluşturabileceği tahmin edilse de bu durumun altında yatan mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır (40,43).

Araştırmalar kronik hastalık varlığının sepsis için risk faktörü olduğunu ve şiddetli sepsis geliştiren hastaların yarısından fazlasında en az bir kronik hastalık bulunduğunu göstermiştir (41,163). Çalışmamızdaki sonuçlar da bununla tutarlı olup sepsisli hastaların %85'inde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Aynı zamanda kronik hastalık varlığı hastane içi mortalite durumu ile ilişkili bulundu ($p=0.033$). Torvik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da kronik hastalık varlığının sepsisli hastalarda hastane içi mortalite ile ilişkisi bildirilmiştir (164). Bu durumun nedeni kronik hastalıkların, bağışıklık sistemiyle organ fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler oluşturması ve konağın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatarak sepsis gelişimini kolaylaştırması ve sepsisin şiddetini artırması olabilir. Bunun yanında çalışmamızda 28. gün ve 90. gün mortalite durumu ile kronik hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0.253$, $p=0.381$). Bu bulgular, sepsisli hastaların uzun dönem mortalite oranlarının, sadece kronik hastalık varlığı ile doğrudan ilişkili olmamasıyla; hastaların tedaviye yanıtı, sepsis tedavisindeki yaklaşımlar, hastaların genel sağlık durumu ve yaşam tarzı faktörleri gibi faktörlerin de bu durumu etkileyebilmesiyle açıklanabilir.

Diyabetli hastalarda immünsupresyon ve kontrolsüz gliseminin sepsis için risk oluşturduğu bilinmektedir (47). Çalışmaya dahil ettiğimiz sepsisli hasta grubumuzun %44'ünde diyabet tanısı vardı. Diyabetes mellitus tanısı olan olgularda hastane içi mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.014$) ancak 28. gün ve 90. gün mortaliteyle anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla; $p=0.869$, $p=0.111$). Literatürdeki diğer çalışmalarda da bizim bulgularımıza benzer şekilde, bazı çalışmalarda diyabet varlığının sepsisli hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu belirtilirken (165,166); bazı çalışmalarda ilişkisi gösterilmemiştir (167,168). Bu çelişkili bulgular, diyabetin sepsis üzerindeki etkisinin kişiden kişiye değişmesinden veya diyabet yönetimiyle ilgili farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, farklı popülasyonlar, kullanılan tedavi yöntemleri ve çalışmalarda uygulanan protokoller de bu sonuçların farklılık göstermesine yol açabilir. Bu durumun nedenlerini açıklayabilmek için bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki sepsisli hasta grubunun %22'sinde KBY tanısı mevcuttu. 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre KBY tanısı anlamlı olarak yüksekti ($p=0.030$), ancak hastane içi ve 28. gün mortalite durumuyla anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla; $p=0.085$, $p=0.375$). Literatür incelendiğinde diğer araştırmacıların bulgularının bizim sonuçlarımızla benzer olduğu görüldü. Mansur ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yaptığı bir çalışmada KBY 90 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (169). Maizel ve arkadaşlarının çalışmasında ise KBY sepsis mortalitesinde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (170). KBY'li hastalarda görülen mortalite artışı; üremi, lökosit disfonksiyonu, böbrek klirensinin azalması nedeniyle immüniteyi zayıflatan inflamatuvar sitokinlerin birikimleri gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilebilir (171,172). Bizim bulgularımızda görülen 28. ve 90. gün mortalite durumları arasındaki farklılık, sepsisin akut etkilerinin zamanla değişmesi veya tedaviye yanıtın uzun dönemde daha belirgin hale gelmesi gibi nedenlerle ortaya çıkmış olabilir. Bu bulgular, KBY'li hastaların özellikle uzun dönem izlemlerinde daha dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, daha geniş popülasyonlarda yapılan prospektif çalışmalarda, KBY'li hastaların sepsisle ilgili mortalite oranlarının farklı zaman dilimlerinde değişim paterni araştırılabilir.

Çalışmamızda KBY dışındaki diğer komorbid hastalıklar ile hastane içi, 28. ve 90. gün mortalite durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak literatüre

bakıldığında bizimkinden farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar olduğu görüldü. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında sepsisli hastalarda KOAH 28. gün mortalite durumu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (173). Sepsis ve kronik hastalık durumu üzerine bir derlemede diyabet, kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı nedeniyle azalmış akciğer fonksiyonu, bilişsel bozukluklar ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çoğu kronik sağlık durumunun pnömosepsis nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığı; bu durumlar arasında en önemlilerin ise akciğer fonksiyonunda ciddi azalma ve diyabet olduğu bildirilmiştir (174). Çalışma popülasyonumuzdaki heterojenlik, komorbid hastalıkların şiddeti, metodolojik farklılıklar ve analiz yöntemleri, bizim bulgularımızla literatürdeki farklılıklara neden olmuş olabilir. Örneğin, bazı çalışmalarda KOAH ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma gibi belirli komorbid durumlar üzerine odaklanılmışken, bizim çalışmamızda genel hasta popülasyonu üzerine odaklanılmış ve bu da komorbid hastalıkların etkisinin daha az belirgin olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde en sık görülen %59 oran ile pulmoner enfeksiyonlardı. Bu bulgu literatür verileriyle paraleldi (175,176). Birden fazla enfeksiyon odağı mevcut olan %15 hasta dışında, ikinci sıklıktaki enfeksiyon odağı %10 oranıyla ürogenital enfeksiyonlardı. Bu oranın literatürdeki epidemiyolojik çalışmalarla benzer olduğu bulunmuştur. Dreger ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede, ürosepsisin tüm sepsis vakalarının %9-31'ini oluşturduğuna dair bulgular (177), bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Yaptığımız analizlerde hastaların sağkalım oranının diğer enfektif odaklara göre ürogenital odak varlığında daha yüksek olduğu saptandı. Ürogenital sistem dışı odak varlığında 90. gün mortalite anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.026$). Ayrıca ürogenital sistem dışı odak varlığı lojistik regresyon analizinde 90 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı ($p=0.018$) ve 90. gün mortalite riskini 4,416 kat artırdığı görüldü ($\text{Exp}(B)=4.416$, %95 CI for $\text{Exp}(B)$: 1.296 – 15.041). Bu bulgularımız literatürdeki çalışmalarla tutarlıydı. Martin ve arkadaşlarının çalışmasında sepsis mortalitesinin enfeksiyon orijinine göre değiştiği belirtilmiştir (54). Engel ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli ulusal bir çalışmada sepsisin mortalitesi %55,2 olarak saptanmışken (178), şiddetli ürosepsis için bildirilen mortalite oranı ise %20-40'tır (179,180). Bunu destekler şekilde diğer yayınlarda da ürosepsis prognozunun daha iyi olduğu ve ürosepsise bağlı mortalitenin

diğer sepsis türlerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (177,181). Ürosepsiste mortalitenin düşük olması; genellikle daha belirgin semptomlar görülmesi, kolay örnekleme yapılabilmesi, erken teşhise ve dolayısıyla tedaviye daha hızlı başlanmasına bağlı olabilir. Bu veriler, ürosepsisin diğer odaklara göre iyi prognozuyla ilişkili olabilecek faktörlerin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

PaO₂/FiO₂ oranı hastaların oksijenizasyon durumunu değerlendirmede klinikte sıkça kullanılan bir parametredir. PaO₂, arteriyel oksijen basıncı olup plazmadaki oksijen çözünmüşlüğünü gösterir. FiO₂ ise solunan her 100 birim hava molekülü içindeki toplam oksijen molekülünü gösteren ölçümdür. PaO₂/FiO₂ oranı ARDS'nin hem tanısını koymada hem şiddetini sınıflandırmada kullanılan ölçütlerden biridir (182). ARDS pnömoni, akut pankreatit, majör travma veya çoklu transfüzyon gibi sistemik inflamatuvar yanıtı indükleyen durumlarda gelişmekle birlikte sepsis, ARDS'nin en yaygın nedenidir (183,184). Şiddetli sepsis veya septik şoku olan hastaların %50'sinden fazlasında ARDS gelişir (185). Sepsisle ilişkili ARDS hastalarının PaO₂/FiO₂ oranları, sepsisle ilişkili olmayan ARDS'li hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür. Ayrıca bu olgularda akciğer hasarının iyileşme süresi daha uzun, mekanik ventilasyondan ayrılma daha az başarılı ve ekstübasyon hızı daha yavaştır (186). Sepsisle ilişkili ARDS gelişen hastalarda prognoz daha kötü olup önemli ölçüde yüksek 28 günlük ve 60 günlük mortalite oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (186,187). Lai ve arkadaşları tarafından acil serviste sepsisli hastaların mortalite durumunu öngördüren yeni bir skora sistemi geliştirmek için yapılan bir çalışmada PaO₂/FiO₂ oranı 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede en iyi performansı gösteren parametrelerden biri olarak tanımlanmıştır (188). Çalışmamızda PaO₂/FiO₂ oranının hastane içi mortalite durumunda anlamlı olarak düşük seyrettiğini belirledik ancak 28 ve 90 günlük mortalite ile anlamlı bir ilişkisini saptamadık (sırasıyla; p=0.018, p=0.400, p=0.619). Bu durumun olası nedenleri arasında yatış sürecinde hastaların tedaviye yanıtı, ek tedavi müdahaleleri ve hastaların genel iyileşme sürecindeki farklılıklar olabilir. Akut evrede PaO₂/FiO₂ oranı, hastanın kritik durumunu yansıtarak mortaliteyi etkileyebilirken, uzun dönemde organ yetmezlikleri, enfeksiyonlar veya immün yanıtındaki farklar gibi diğer faktörler sonuç üzerinde daha etkili hale gelebilir. Hastaların uzun dönemdeki mortalite oranları, ventilasyon süresi, ekstübasyon süreci ve diğer organ sistemlerinin işlevine bağlı olarak değişebilir, bu da

PaO₂/FiO₂ oranının uzun süreli mortaliteyi tahmin etme gücünü sınırlayarak farklı sonuçlara yol açmış olabilir.

Mekanik ventilasyon ile mortalite arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (189). MV akciğer hasarına birbiriyle bağlantılı iki farklı yolla neden olur: doğrudan mekanik yaralanma ve sistemik inflamasyona bağlı dolaylı etkiler (190). Sepsis, mekanik ventilasyondan bağımsız, inflamatuvar sitokinlerin üretimi, alveoler hücre apoptozu, kollajen ve fibronektin birikimi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla akciğer inflamasyonunu tetikleyebilir (191,192). Sepsis ve sistemik inflamasyon akciğerin ventilatör hasarına duyarlılığını artırmaktadır (193). Sepsis ve sepsis dışı nedenlerle yoğun bakıma yatırılarak MV uygulanan hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada sepsisli hasta grubunda ölüm riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (194). Başka bir çalışmada sepsisli hastalarda MV ihtiyacı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (195). Bizim çalışmamızda da MV ihtiyacı olan hastaların hastane içi mortalitesinin diğer yöntemlerle solunumu sağlanan (oda havasında izlenen, maske ile oksijen alan, non-invaziv mekanik ventilasyon desteği alan) hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.036$). Mekanik ventilasyon, genellikle ağır solunum yetmezliğinde uygulanır. Bu hastalarda kliniğe eşlik eden diğer organ yetmezlikleri prognozu kötüleştirir. Sepsisteki sistemik inflamasyon ise bu riski daha da artırır. Bu gibi faktörlerin bir araya gelmesi MV gereksinimi olan hastalardaki yüksek mortalite oranlarını açıklayabilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında MV, solunum yetmezliği olan hastalar için birinci basamak tedavi seçeneği haline gelmiş olsa da sepsis ilişkili pulmoner fibroz sürecini daha da kötüleştirir (196).

Literatürde uzamış MV süresinin komplikasyon riskini artırdığı, diyafragma ve diğer solunum kaslarında zayıflık ve atrofiye neden olduğu, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış sürelerini uzattığı ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (197,198). Gürsel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis, bir haftadan uzun MV süresinin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (199). Çalışmamızda hastaların hastane içi mortalite durumuna bakıldığında ölen hastaların hayatta kalanlara göre MV süresinin daha uzun olduğu (ortalama $19,25 \pm 4,04$ 'e karşı $11,70 \pm 2,99$ gün) ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.005$) görülmüş olup sonuçlar literatürdeki verilerle uyumluydu. Ancak 28 ve 90 günlük mortaliteler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.606$, $p=0.265$). Çalışmamızda hastane içi

mortalite durumuna göre ölen hasta grubunun ortalama MV süresi 19 ± 4 gündü. Akut dönemin ardından yoğun bakım yatışı uzadıkça hastaların 28 ve 90 günlük mortalitesi, hastanın genel durumuna, komorbid hastalıklarına, tedaviye yanıtına ve uzun dönemdeki komplikasyonlara bağlı olarak daha karmaşık bir hal alabildiğinden, MV süresinin hastane içi mortalite üzerindeki etkisi uzun vadede daha az belirgin hale gelmiş olabilir.

Sepsisten Kurtulma Kampanyası kılavuzları, yönetimin temel taşı olarak antibiyotiklerle birlikte erken sıvı resüsitasyonunu önermektedir (19) ancak hastaların neredeyse yarısı sıvı resüsitasyonuna yeterli yanıt vermez (200). Yanıtı olan hastalarda da sıvı resüsitasyonun hemodinamik etkileri kısa süreli ve geçicidir (201). Bu nedenle sepsiste bozulan organ perfüzyonunu düzenlemek için vazopressör tedavilere ihtiyaç vardır. Vazopressörlerin yüksek dozları taşikardi, miyokardiyal disfonksiyon, periferik iskemi ve immünsupresyon gibi yan etkilere neden olabilir (202–204). Yine de yapılan çalışmalar kan basıncının hızla düzelmesinin önemini ve sepsiste hipotansiyon süresinde uzamanın artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (205). Bizim çalışmamızda hastalar hastane içi mortalite açısından değerlendirildiğinde ölenlerin sağ kalanlara göre vazopressör ihtiyacı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.049$) ancak 28 ve 90 günlük mortalite durumuna göre anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.186$, $p=0.427$). Literatürdeki çalışmaların sonuçları da bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Udy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre vazopressör ihtiyacı nedeniyle tedavinin erken başlatılması 90 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (206). Başka bir çalışmada septik şoklu hastalarda sıvı replasmanından sonraki 1 saat içinde vazopressör başlatılmasının artmış 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (207). Bu bilgiler ışığında; hipotansif hastaların hem doku perfüzyonunun bozulması hem de bu hastalarda vazopressör kullanımına bağlı yan etkilerin ortaya çıkması mortalite oranının daha yüksek olmasına neden olarak gösterilebilir.

Glasgow Koma Skalası, dünyada en yaygın kullanılan nörolojik skordur (208). Geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (209,210). Sepsis nedeniyle yoğun bakıma yatırılan hastalarda yapılan bir çalışmada GKS mortalite ile ilişkili en önemli faktör olarak belirtilmiştir (211). Bizim çalışmamızdaki bulgular da daha önce yapılmış çalışmalara benzerdi. Hastane içi mortalite ve 90 günlük mortalitelere göre GKS skorunun düşük olduğu hastalarda

mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.001$), bunun yanında 28 günlük mortalite ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.970$). Bu durumun nedeni sepsiste gelişen hipoperfüzyon, inflamasyon ve nörotransmitter dengesizliklerinin beyin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesi olabilir. Nörolojik bulgular, genellikle hastanın genel durumu ve organ fonksiyonları hakkında bilgi veren erken işaretlerdir, bu yüzden GKS'nin düşük olması mortalite riskinin arttığına işaret edebilir. 28 günlük mortalite ile anlamlı ilişki bulunmaması ise hasta popülasyonunun heterojenitesine, eşlik eden kormorbid hastalıkların etkisine bağlı olabilir.

Sepsiste organ disfonksiyonunun şiddetini değerlendirmede otuz yıla yakın süredir SOFA skoru kullanılmaktadır (20) ve daha yüksek SOFA skorunun artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (21). Sepsis-3'te sepsisi tanımak ve prognozu değerlendirmek için SOFA skoru kullanımı önerilmektedir (16). Bizim çalışmamızda da sepsisli hastalarda yatış anında SOFA skoru hesaplandı. Hastane içi ve 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre SOFA skoru ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.015$) ancak 28 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.598$). Bu durum, erken dönemde organ disfonksiyonlarının iyileşme potansiyeli, hastaların tedaviye yanıt farklılıkları ve klinik müdahalelerin etkisiyle açıklanabilir. Erken tedavi ile bazı hastalar klinik olarak stabil hale gelebilir, bu da 28 günlük periyotta SOFA skorunun mortaliteyi öngörmedeki etkisini sınırlayabilir. Ancak, hastane içi ve uzun dönemdeki mortalite, organ disfonksiyonlarının ilerlemesi, uzun dönem komplikasyonların gelişmesi ve tedaviye dirençli hastaların etkisiyle daha belirgin hale gelmiş olabilir. Bunlara ek olarak çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizinde de SOFA skoru, 90. gün mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olup ($p=0.005$) 90 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı. SOFA skorunda 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1,227 kat artırmaktaydı ($\text{Exp}(B)=1.227$, %95 CI for $\text{Exp}(B)$: 1.064 – 1.415). Bauer ve arkadaşları tarafından üç kıtada on yıllık süreçte yapılan çalışmaları kapsayan bir meta-analizde ise ortalama SOFA skorunda 1 puanlık artışla ortalama ölüm oranının %1,8-3,3 arttığı bildirilmiştir (212). Bu bulgular, SOFA skorunun sepsis prognozunu değerlendirilmesinde uzun dönem sonuçları tahmin etmedeki güçlü rolünü desteklemekte ve önemini ortaya koymaktadır.

APACHE sistemi, yoğun bakımda yatan hastaların prognozunu öngörmede kullanılmakta olup yaş ve eşlik eden hastalıklar gibi hastalık öncesi durumların, tanılarının ve erken fizyolojik bozuklukların şiddetinin sayısal bir ifadesidir. Aynı zamanda her hasta için ölüm riskini belirlemektedir (213). Yang ve arkadaşları tarafından sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada APACHE II skoru 28 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü (214), başka bir çalışmada hastane içi mortalitenin bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (215). Bizim çalışmamızda hastaların hastane içi ve 90. gün mortalite durumuna bakıldığında APACHE II skoru ortalamalarının ölenlerde sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.002$) ancak 28 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0.860$). Hastaların tedaviye yanıtlarındaki farklılıklar, erken dönemde yapılan müdahaleler, kronik hastalıkları, hasta grubunun heterojenliği bu farklılığı ortaya çıkarmış olabilir.

Literatürdeki sistematik incelemeler, Erken Uyarı Sistemi puanlarının (NEWS, NEWS2, MEWS) potansiyel olarak hasta prognozunu belirlemede faydalı olacağını göstermektedir (216). Ancak kısa ve uzun dönemde mortalite veya yoğun bakım ünitesine yatış gibi sonuçların belirlenmesinde standart kesim noktaları tanımlanmamıştır (217). Çalışmamızda hastaların hastane içi mortalite durumuna bakıldığında NEWS skoru ortalamalarının ölenlerde sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.009$) ancak 28 ve 90 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla; $p=0.643$, $p=0.051$). Hastane içi mortalite durumuna bakıldığında NEWS2 skoru ortalamalarının ölenlerden anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.009$) ancak 28 ve 90 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla; $p=0.646$, $p=0.052$). Literatürde NEWS skorunun sepsis tanısını koymada ve mortaliteyi öngörmede faydalı olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi (218,219), yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (220). NEWS ve NEWS2 skorları, özellikle acil servislerde sepsisi tanımak ve hastalık prognozunu öngörmek için önemli olabilir. Hastaların acil durumu hakkında hızlı bir bilgi sağlar ve klinik kararları yönlendirebilir. Bu bulgu, klinik uygulamada, bu skorların hastaların akut durumlarını değerlendirirken daha faydalı olduğunu ancak uzun dönemli mortaliteyi öngörmede sınırlı kaldığını, bunun için başka faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini işaret ediyor olabilir. Erken Uyarı Sistemi skorunun modifiye edilmiş versiyonu olan MEWS'a bakıldığında, çalışmamıza dahil edilen hastaların hastane içi ve 90 günlük mortalite durumuna göre MEWS skoru

ortalamalarının ölenlerde sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0.003$, $p=0.017$) ancak 28 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0.737$). Literatürdeki benzer bir çalışmada acil servise başvuran ve MEWS skoru yüksek olan sepsisli hastaların 28 günlük mortalite oranlarının MEWS skoru düşük olanlara göre 1,24 kat daha yüksek olduğu ve bu hastaların yoğun bakım ünitesine yatırılma oranlarının 1,34 kat fazla olduğu bildirilmiştir (221). Başka bir prospektif çalışmada acil servise başvurularında sepsis tanısı alan hastaların 28 günlük mortalitesini öngörmede MEWS istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (222). Bu bulgular, MEWS skorunun, hastaların acil durumlarını belirlemede ve yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimlerini tahmin etmede önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak erken uyarı sistemi skorlarının duyarlılıkları bazı hastalarda düşük olabileceğinden karar verme süreçlerinde, skorların yanı sıra klinik gözlemler ve diğer parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Charlson Komorbidite İndeksi, hasta komorbiditelerinin prognoz üzerindeki etkilerini değerlendirmede kullanılan bir araçtır. Yüksek CCI puanları, daha fazla komorbiditeye sahip olan hastaların genellikle daha yüksek mortalite riski taşıdığına işaret eder (223). Jouffroy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada septik şoklu hastalarda CCI skoru ile 30 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür (224). Ülkemizde yapılan bir çalışmada acil servise başvurularında sepsis tanısı alan hastalarda CCI'nın 28. gün mortalite durumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (222). Çalışmamızda hastaların hastane içi ve 90. gün mortalite durumuna göre CCI puanları incelendiğinde, ölenlerin CCI ortalamalarının sağ kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.004$) ancak 28 günlük mortaliteyle anlamlı bir ilişkili bulunmadı ($p=0.184$). Bu bulgu, CCI'nın hastaların kısa dönem mortalitesini tahmin etmede sınırlı kaldığını, ancak uzun dönem prognozlarını öngörmede daha etkili olduğunu işaret edebilir. İlk yatış sürecinde, hastaların akut klinik durumu ve tedavi süreci daha belirleyici olabilirken, hastane yatışı uzadıkça özellikle komorbidite durumu, tedaviye yanıt ve genel sağlık durumu gibi faktörler daha belirgin hale gelebilir. Bu nedenle, CCI'nın özellikle uzun dönem prognoz değerlendirmelerinde kullanımı daha anlamlı olabilir.

CONUT skoru, malnütrisyon durumunun ve buna bağlı olumsuz sonuçların bir göstergesi olarak tanımlanmıştır. CONUT skorunun hastane içi sonuçlar üzerindeki prognostik rolünü değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada yüksek CONUT

skoru, hastane içi tüm nedenlere bağlı ölüm oranı artışı, hastanede daha uzun kalış süresi ve sepsis prevalansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (33). Yamaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında sepsisli hastalarda yüksek CONUT skorları yüksek mortalite oranıyla ilişkili ve prognozun bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (225). Giner ve arkadaşları, yoğun bakım hastalarının %40'ının nütrisyonunda yetersizlik olduğunu ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir (226). Yetersiz beslenen sepsis hastalarının yoğun bakımda iyileşme süreleri uzayabilir ve bu durum prognozu kötüleştirebilir (227). Çalışmamızda hastaların 90. gün mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin sağ kalanlara göre CONUT skoru ortalamalarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.034$) ancak hastane içi ve 28 günlük mortalite durumunda anlamlı fark görülmedi (sırasıyla; $p=0.130$, $p=0.620$). Malnütrisyonun etkileri kısa vadede hemen belirgin olmayabilir, ancak yatış uzadıkça, hastaların iyileşme süreçlerini ve vücutlarının stresle başa çıkabilme yeteneğini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu da çalışmamızda CONUT skorunun hastane içi ve 28 günlük mortaliteyle anlamlı ilişki bulunmamasını ancak 90 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmasını açıklayabilir.

Nrp-1, çeşitli kanserler, lösemi, otoimmün hastalıklar, nörolojik, hepatik ve renal patolojilerde prognostik biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak kapsamlı bir şekilde araştırılan bir glikoproteindir (134,136). Literatürde sepsisteki rolü hakkında bazı hayvan çalışmaları olsa da sepsisli hasta grubuyla yapılmış bir insan çalışmasına rastlanmamıştır (127,137). Çalışmamız sepsis veya septik şoklu hasta grubunda Nrp-1'in mortalite üzerindeki prognostik değerini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamıza dahil edilen sepsisli hasta grubunun Nrp-1 düzeyleri, sağlıklı gönüllü grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (ortalama 231,25 pg/mL'ye karşı 170,79 pg/mL; $p=0.002$). Nrp-1'in çözünür formu olan ve antagonisti gibi hareket eden sNrp-1 düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada; septik hastalarda, yoğun bakımda sepsis dışı nedenlerle yatan kritik hastalardan ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek sNrp-1 düzeyleri ölçülmüştür (9). Nrp-1, vasküler fonksiyonlar ve hücreler arası iletişimi düzenlemede rol almaktadır. Çalışmamızda, sepsisli hastalarda Nrp-1 düzeylerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulunması, Nrp-1'in sepsis tablosunda inflamasyon ve vasküler yanıtları modüle etme rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızda sepsisli hasta grubunun hastane içi mortalite durumuna göre Nrp-1 düzeyleri, ölenlerde hayatta kalanlara göre daha yüksek bulunmuş olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (ortalama 250,13 pg/mL'ye karşı 210,81 pg/mL; $p=0.506$). Bu bulgulara göre sepsisli hastalarda Nrp-1 düzeylerinin hastane içinde ölenlerde sağ kalanlardan yüksek olması, Nrp-1'in sepsisli hastaların klinik seyrinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, Nrp-1'in sepsisli hastalarda hastane içi mortalite ile doğrudan ilişkili olabileceğini fakat bu ilişkinin daha büyük örneklem grupları ve farklı klinik koşullarla doğrulanması gerektiğini gösteriyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen sepsisli hastaların 28 günlük mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin hayatta kalanlara göre Nrp-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (ortalama 287,36 pg/mL'ye karşı 193,85 pg/mL; $p=0.004$). Ayrıca bu çalışmada araştırılan parametreler arasında 28 günlük mortalite durumuyla anlamlı ilişkide bulunan tek parametre Nrp-1 düzeyi idi. Diğer değişkenler (bazal parametrik karakteristikler, sepsis skorları, kategorik değişkenler, IL-6 ve AREG) ile 28. gün mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgu, Nrp-1'in sepsisin patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabileceğini ve bu molekülün, hastaların klinik seyrini öngörmede diğer parametrelerden bağımsız olarak önemli bir gösterge olabileceğini işaret etmektedir. Yine de sepsis gibi komplike bir hastalıkta tek bir biyobelirtecin prognostik değeri sınırlı olabileceğinden, bu sonucun daha geniş ve farklı hasta gruplarıyla doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır.

Çalışmamızdaki sepsisli hastaların 90 günlük mortalite durumuna bakıldığında ölenlerin hayatta kalanlara göre Nrp-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (ortalama 261,15 pg/mL'ye karşı 191,62 pg/mL; $p=0.031$). Yaptığımız lojistik regresyon analizinde de Nrp-1, 90. gün mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olup ($p=0.045$) 90 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı. Hastaların Nrp-1 düzeyinde 1 birim artış 90. gün mortalite riskini 1,004 kat artırmaktaydı ($\text{Exp}(B)=1.004$, %95 CI for Exp (B): 1.000 – 1.009). Hohlstein ve arkadaşlarının sNrp-1 üzerine yaptıkları çalışmada sepsisli hastaların 30, 60, 90, 180 günlük mortalitelerinde ölenler ve sağ kalanlar arasında sNrp-1 düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Sadece bir yıllık mortalite durumunda ölenlerde sağ kalanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek sNrp-1 düzeyi ölçüldüğü belirtilse de

lojistik regresyon analizinde sNrp-1 sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü bulunmamıştır (9). Her iki çalışmanın bulguları arasındaki bu farklılıklar, sepsisin klinik yönetimindeki potansiyel kullanımını değerlendirirken, Nrp-1 ve sNrp-1 arasındaki ayrımın göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki bulgular, Nrp-1'in sepsisteki prognostik değerini vurgulamakta olup, yalnızca kısa dönem mortaliteyi değil, uzun dönem mortaliteyi tahmin etmede de potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Ancak, sepsisin fizyopatolojisinde ve prognozunda birçok faktör etkileşim halinde olduğundan bu sonucun daha geniş hasta gruplarıyla ve farklı klinik koşullarda doğrulanması önemlidir. Çalışmamızda Nrp-1'in 90 günlük mortalite durumunun bağımsız bir öngörücüsü olarak saptanması, bu molekülün klinik pratikte kullanılabileceğine dair umut verici bir bulgudur.

Youden indeksi, bir testin genel performansını özetleyen ve karşılaştırmalı değerlendirmelerde faydalı olan bir ölçüttür. Bu indeks, testin duyarlılığı ve özgüllüğünün bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Youden indeksinin değeri 0 ile 1 arasında değişir. İndeksin değeri 1'e yaklaştıkça testin doğruluğu artarken, 0'a yakın bir değer, testin anlamlı bir ayırım gücüne sahip olmadığını gösterir (228).

Çalışmamızda sepsisli hastaların 28. ve 90. gün mortalite durumuyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olan Nrp-1'in bir biyobelirteç olarak doğruluğunu ve performansını değerlendirmek için Youden indeksi kullanıldı. 28. gün mortalite durumuna göre en yüksek Youden indeksinin (0,32) sağlandığı 235 pg/mL kesim noktası olarak belirlendi. Bu kesim noktası için pozitif prediktif değer %59.0, negatif prediktif değer %72.1 olarak bulundu. Nrp-1 düzeyi kesim noktası olan 235 pg/mL'nin üzerinde olan hastaların 28. gün mortalite sıklığı 235 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). Yüksek negatif prediktif değer, testin negatif sonuçlarının doğruluğu konusunda güven vermekte olup, klinik değerlendirmede hastaların 28. gün mortalitesi açısından düşük risk taşıyan hastalar olduğunu gösterebilir. Nrp-1 düzeyi belirlenen kesim noktasının üzerinde olan hastalarda mortalite sıklığının anlamlı şekilde artıyor olması, Nrp-1'in klinik değer taşıyan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

90. gün mortalite durumuna göre en yüksek Youden indeksinin (0,23) sağlandığı 165 pg/mL kesim noktası olarak belirlendi. Bu kesim noktası için pozitif prediktif değer %65.1, negatif prediktif değer %56,8 olarak bulundu. Nrp-1 düzeyi kesim noktası olan 165 pg/mL'nin üzerinde olan hastaların 90. gün mortalite sıklığı

165 pg/mL'nin altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.033$). Bu bulgular, Nrp-1'in 90. gün mortalitesini tahmin etme gücünün 28. günle karşılaştırıldığında nispeten daha düşük olduğunu, yine de 90. gün mortalitesine dair istatistiksel ve klinik anlam taşıdığını göstermektedir. Pozitif ve negatif prediktif değerlerin birbirine yakınlığı, testin bu kesim noktasında daha dengeli bir performans sunduğunu ancak negatif prediktif değerinin nispeten daha düşük olduğunu belirtmektedir. Nrp-1 düzeyi belirlenen kesim noktasının üzerinde olan hastaların mortalite sıklığının anlamlı şekilde yüksek olması yine Nrp-1'in 90. gün mortalitesini öngörme gücünü desteklemektedir. Nrp-1'in her iki kesim noktasında da anlamlı bir mortalite farkı oluşturarak 28. ve 90. gün mortalitesini tahmin etmede kullanılabilirliği, sepsis yönetiminde potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. Yine de farklı klinik koşullarda, sayıda veya hasta gruplarında, Nrp-1'in performansı değişebileceğinden farklı hastaneler ve klinik ortamlarda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ROC analizi, tıbbi testlerin doğruluğunu ve ayırt edici gücünü değerlendirmede kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Bu analiz, testin duyarlılığı ile özgüllüğünü görsel bir şekilde sunar ve AUC testin genel performansını özetler. AUC değeri 1'e yaklaştıkça testin doğruluğu artarken, 0.5 olduğu referans çizgisi ise testin rastgele tahminden farksız olduğunu gösterir. ROC analizi, farklı testler arasındaki karşılaştırmaları yapar ve testin optimum eşik değerini belirlemede kullanışlıdır (229,230).

Çalışmamızda sepsisli hastaların 28. ve 90. gün mortalite durumuyla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olan Nrp-1'in değerlendirilmesinde ROC analizi kullanıldı. Referans çizgisine en uzak ve AUC değeri en büyük olan Nrp-1, hastaların 28. gün mortalitesini öngörmeye en başarılı oldu. Nrp-1 düzeyi, 28. gün mortalite durumunu öngörmeye yüksek bir ayırt edici güce sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdi (AUC: 0.650, $p=0.011$). Yapılan analizde Nrp-1'in, 28. gün mortalite durumunu öngörmeye orta derecede başarılı diagnostik test olduğu bulundu (231). Yine de klinik pratikte Nrp-1, ek klinik verilerle desteklenip hassasiyeti artırılarak daha faydalı bir prognostik araç haline getirilebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 90 günlük mortalitesine bakıldığında referans çizgisine uzak ve eğri altı alanı anlamlı şekilde büyük olan Nrp-1, hastaların 90. gün mortalitesini öngörmeye başarılı bulundu. Nrp-1 düzeyi, 90. gün mortalite durumunu öngörmeye yüksek bir ayırt edici güce sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı

sonuç gösterdi (AUC: 0.627, $p=0.031$). Yapılan analizde Nrp-1'in 90. gün mortalite durumu için orta derecede başarılı bir diagnostik test olduğu bulundu (231). Bu bulgular doğrultusunda, Nrp-1 klinikte sepsisli hastaların uzun dönemde prognozunun değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir, ancak Nrp-1'in gücünü artırmak için ek biyobelirteçler veya testlerle desteklenebilir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda yapılan analizlere ek olarak başvuru sırasında multipl enfeksiyon odağına sahip olan hastalara subgrup analizi yapıldı. Bu grup hastaların %15'ini oluşturmaktaydı. Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda 28. gün mortalite durumuna göre ölenlerin Nrp-1 düzeylerinin hayatta kalanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.018$) ancak hastane içi ve 90 günlük mortalite durumuyla anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda IL-6 ve AREG ile hastane içi, 28 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Multipl enfeksiyon odağına sahip hastalar, genellikle daha karmaşık ve dirençli sepsis vakalarıdır. Bu hastaların tedaviye yanıtları, tek odaklı enfeksiyonlara sahip olanlardan daha farklı olabilir ve tedavi süreçlerinin uzaması ile birlikte çeşitli organ disfonksiyonları gelişebilir. Bu nedenle, multipl enfeksiyon odağı olan hastalarda kullanılan biyobelirteçlerin performansı daha düşük olabilir, çünkü bu hasta grubunun klinik durumu daha heterojendir ve birden fazla biyolojik mekanizma devrede olabilir. Buna rağmen Nrp-1'in bu hasta grubunda 28. günlük mortalite ile ilişkili bulunması prognostik tahmin gücünün yüksekliği konusunda umut vadetmektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta grubunda 90. gün mortalite durumu ile ilişkili bulunan değişkenlerin mortaliteye etkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizi sonucunda Nrp-1, yaş, SOFA skoru ve ürogenital dışı odak tutulumu 90 günlük mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak tanımlandı (sırasıyla; $p=0.045$, $p=0.004$, $p=0.005$, $p=0.018$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunan dört bağımsız değişkenin predicted probability (tahmin edilen olasılık) değerleri ile ROC eğrisi çizildiğinde, AUC 0.793, anlamlılık değeri $p<0.001$ olarak görüldü. Buna göre en yüksek Youden indeksi değerinin 0.43 olduğu durumda sensitivite %49.1, spesifite %95.0 olarak hesaplandı. Bulgularımız doğrultusunda bu bağımsız değişkenler, sepsisli hastaların 90. gün mortalitesinin tahmin edilmesinde önemli prognostik bilgiler vermektedir. Yapılan ROC analizi ve Youden indeksi ile elde edilen sonuçlar, modelin doğruluğunu değerlendirmek açısından destekleyici veriler sunmaktadır. Bu dört değişken kullanılarak sepsisli hastaların 90. gün

mortalitesini tahmin etmek için yeni bir prognostik skor oluşturulabilir. Oluşturulacak skor, klinik karar aşamalarında sepsisli hastaların prognozunu hızlı ve objektif bir şekilde değerlendirmeye olanak sağlayabilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biyobelirteçler için yapılan korelasyon analizinde Nrp-1 bazı parametreler ile korele bulundu. Charlson Komorbidite İndeksi ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterirken, FiO2 değeri ile negatif korelasyon, kreatinin ve PaO2/FiO2 değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Multipl enfeksiyon odağı olan hasta grubunda ise Nrp-1 ile MV süresi arasında yüksek düzeyde negatif, PaO2/FiO2 değeri ile arasında orta düzeyde pozitif, NEWS skoru ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulundu. Literatüre bakıldığında daha önceki çalışmalarda Nrp-1'in karaciğer, akciğer ve böbrek patolojileri ile ilişkilendirildiği görüldü (136,137,232–234). Çalışmamızda Nrp-1'in çeşitli klinik parametrelerle gösterdiği korelasyonlar, bu biyobelirtecin sepsisli hastalarda organ fonksiyonları ve hastalığın seyrine dair önemli bilgiler sunduğunu göstermektedir. Bu bulgular literatürdeki verilerle uyumlu olup Nrp-1'in bu organlarla olan ilişkisini desteklemektedir.

Sepsiste inflamatuvar yanıtın şiddetinin izlenmesinde kullanılan IL-6, sepsis tanısında ve hastalığın prognozunu belirlemede en yaygın çalışılan sitokinlerdendir (7,8). Sepsiste IL-6 düzeylerinin artışı ve prognostik açıdan değeri ilk kez 1989 yılında Hack ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (94). Çalışmamızda sepsisli hasta grubunun IL-6 düzeyleri sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (ortalama 293,68 pg/mL'ye karşı 56,51 pg/mL; $p<0.001$). Bu bulgu literatürdeki verilerle uyumluydu. Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis hastalarında IL-6 değerleri genellikle 500 pg/mL'nin üzerinde bulunmuştur (103). Başka bir çalışmada IL-6 düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 23,6 pg/mL, sepsisli hasta grubunda 89,9 pg/mL, septik şoklu hasta grubunda ise 1378,6 pg/mL olarak ölçülmüştür (235). Çalışmamızda sepsisli hasta grubunun IL-6 düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden anlamlı şekilde yüksek bulunması, IL-6'nın sepsis tanısı ve prognozunda önemli bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında, IL-6 düzeylerinin sepsis ve septik şok gibi durumlarda arttığı, bu bulguların da sepsisin şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalara benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen sepsisli hastaların hastane içi mortalite durumuna göre IL-6 düzeylerinin ölenlerde hayatta kalanlardan daha yüksek olduğu ancak

aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (ortalama 357,14 pg/mL'ye karşı 224,96 pg/mL; $p=0.199$). Benzer şekilde 90. gün mortalite durumu incelendiğinde ölen hastaların IL-6 düzeylerinin hayatta kalanlardan daha yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (ortalama 344,84 pg/mL'ye karşı 225,88 pg/mL; $p=0.295$). 28. gün mortalite durumuna göre bakıldığında ise ölen hastaların IL-6 düzeylerinin sağ kalanlardan daha düşük olduğu ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (ortalama 227,82 pg/mL'ye karşı 337,60 pg/mL; $p=0.578$). Multipl enfeksiyon odağı olan hastaların subgrup analizinde de ölenler ve hayatta kalanlar arasında IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Literatürde, IL-6'nın sepsiste mortalite ile ilişkilendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle bazı çalışmalarda, IL-6 düzeylerinin sepsiste 28 günlük mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (235–237). Bununla birlikte, literatürde yer alan bir diğer çalışmada IL-6 düzeylerinin sepsiste ölüm ile anlamlı bir ilişki göstermediği, hatta çalışmamızda 28 günlük mortalitenin incelendiği gruptakine benzer şekilde, sağ kalanlarda IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (238). Sağ kalanların, ölenlere göre yoğun bakıma kabul sırasında kan seviyelerinin daha yüksek olmasının nedeni, ölenlerde sepsise bağlı hasarla geçen zamanın sağ kalanlara göre daha uzun olması ve ölenlerde IL-6 kan seviyelerinin hastalar yoğun bakıma kabul edildiğinde zaten pik yapmış olması olabilir. Bazı çalışmalarda kan sitokin seviyeleri yatış süresince aralıklı olarak ölçüldüğünde, daha sonraki dönemde ölen hastalarda seviyenin yüksek kaldığı bildirilmiştir (239,240). Bu nedenle, kan IL-6 seviyesinin belirli bir zaman noktasında ölçülmesi, sepsisli hastaların prognozunun güvenilir bir şekilde öngörülmesine izin vermeyeceğinden sonuç tahmini için aralıklı olarak izlenmesi yararlı olabilir (240,241). Ayrıca bu duruma, hasta popülasyonunun heterojen yapısı, tedavi protokollerindeki farklılıklar ve bireysel immün yanıtlar yol açmış olabilir. Çalışmamızda, hasta sayısının sınırlı olması, bulgularımızın genellenebilirliğini ve istatistiksel anlamlılık taşıyan sonuçların elde edilme olasılığını kısıtlayarak analizlerde güç kaybına yol açmış ve anlamlı farkların tespit edilmesini zorlaştırmış olabilir. Bu nedenle, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bulgularımızın doğruluğunu ve geçerliliğini artırmaya yardımcı olacaktır. Aynı zamanda bu bulgu, IL-6'nın sepsis mortalitesini öngörmede bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak önemli bir yer tutsa da tek başına kullanılabilirliğini sorgulatan önemli bir veridir. Bu konuda daha geniş ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biyobelirteçler için yapılan korelasyon analizinde IL-6 bazı parametreler ile korele bulundu. Bunlardan lenfosit ve platelet sayısı ile negatif korelasyon; PCT, laktat, total bilirubin seviyesi ve SOFA skoru ile pozitif korelasyon görüldü. Literatürdeki çalışmalarda da benzer bulgulara rastlanmıştır. Bir çalışmada sepsisli hastalarda IL-6 düzeylerinin lenfosit sayısı ile negatif, PCT ile pozitif korele olduğu, hastaların prognozu kötüleştikçe lenfosit sayılarının düştüğü, PCT ve IL-6 seviyelerinin ise yükseldiği gösterilmiştir (242). Başka çalışmalarda ise sepsiste IL-6 seviyelerinin SOFA skoru ve laktat düzeyi ile pozitif, trombosit sayısı ile negatif korele olduğu bildirilmiştir (240,243). Çalışmamızda elde edilen bu korelasyonlar, IL-6'nın sepsisin vücutta oluşturduğu inflamasyon durumu, organ yetmezliği ve prognoz hakkında bilgi verme potansiyelini desteklemektedir. Ayrıca, IL-6'nın çeşitli parametrelerle olan ilişkilerinin, hasta yönetimi ve tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesinde önemli biyolojik ve biyokimyasal göstergeler sunabileceğini düşündürmektedir.

Amphiregulin, EGFR ailesinin bir ligandı olup ekspresyonunun çoğunlukla inflamatuvar veya neoplastik süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (10,11). AREG'in sepsisteki olası rolü ile ilgili sınırlı sayıda hayvan çalışması olmakla birlikte literatürde, yetişkin hasta popülasyonundaki SARS-CoV-2'nin sepsisle karşılaştırılması ve septik preterm bebeklerde yapılan bir çalışma dışında insan çalışmasına rastlanmamıştır (12,244). Çalışmamız sepsis veya septik şoklu hasta grubunda AREG'in mortalite üzerindeki prognostik değerini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamıza dahil edilen sepsisli hasta grubunun AREG düzeyleri, sağlıklı gönüllü grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (ortalama 3,88 ng/mL'ye karşı 9,56 ng/mL; $p < 0.001$). Literatürde ise SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların ve sepsis hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada sepsis hastalarının 1. gün plazma AREG düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (244). Yine sepsisli preterm bebeklerde yapılan farklı bir çalışmada AREG düzeylerinin sepsis sırasında yükseldiği belirtilmiştir (12). Çalışmamızda sepsisli hasta grubunda AREG düzeylerinin sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasının birkaç nedeni olabilir. Konağın sepsisteki inflamatuvar yanıtı sırasında AREG'in rolü hastalığın farklı evrelerinde değişiklik gösteriyor olabilir veya sepsisin ileri evrelerinde bağışıklık sisteminin yetersiz yanıtı ve immünsupresif etkilerin devreye girmesine bağlı AREG seviyeleri düşük seyrediyor olabilir. Ek olarak, sepsisli hastaların heterojen yapısı ve bireysel farklılıklar, AREG seviyelerinin

kişisel sağlık durumlarına göre değişmesine neden olabilir. Bu konuda daha büyük ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen sepsisli hastaların hastane içi mortalite durumuna göre AREG düzeylerinin ölenlerde hayatta kalanlardan daha yüksek olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (ortalama 4,48 ng/mL'ye karşı 3,25 ng/mL; $p=0.769$). Benzer şekilde 90. gün mortalite durumu incelendiğinde ölen hastaların AREG düzeylerinin hayatta kalanlardan daha yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (ortalama 3,97 ng/mL'ye karşı 3,77 ng/mL; $p=0.741$). 28. gün mortalite durumuna göre bakıldığında ise ölen hastaların AREG düzeylerinin sağ kalanlardan daha düşük olduğu ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (ortalama 3,62 ng/mL'ye karşı 4,07 ng/mL; $p=0.950$). Multipl enfeksiyon odağı olan hastaların subgrup analizinde de ölenler ve hayatta kalanlar arasında AREG düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Literatürdeki erişkin hasta grubuyla yapılan diğer çalışmada da AREG prognoz ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca AREG düzeylerinin geç iyileşme ve ölüm gruplarında daha düşük olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (244). Preterm bebeklerde yapılan çalışmada ise sepsisi sepsis dışı nedenlerden ayırmada bazı hastalarda CRP'nin, bazı hastalarda AREG'in yükseldiği; bu nedenle hem CRP hem AREG'in düşük olduğu durumlarda sepsisin dışlanabileceği belirtilmiştir (12). Bu durum, AREG'in sepsisteki rolünün hastalığın evresine, bireysel farklılıklara ve hastanın klinik durumuna göre değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, sepsisli hastalarda AREG düzeylerinin mortaliteyle anlamlı bir ilişkisi olmadığının gözlemlenmesi, AREG'in bir biyobelirteç olarak tek başına değil, inflamasyon ve immün yanıtın diğer faktörleriyle etkileşim içinde değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca, AREG düzeylerinin düşük olduğu durumlar, sepsisin daha ileri evrelerine, immünsupresyona veya organ disfonksiyonuna işaret edebileceğinden AREG'in prognostik değerini tek başına değerlendirmek yetersiz olabilir. Bu sonuçlar, AREG'in sepsisteki prognostik rolünün daha fazla ve daha kapsamlı çalışmalarla netleştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biyobelirteçler için yapılan korelasyon analizinde sepsisli hasta grubunda AREG ile diğer klinik parametreler ve sepsis skorları arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Ancak multipl enfeksiyon odağı olan hasta grubunda AREG birkaç parametre ile korele bulundu. AREG ile total bilirubin düzeyi ve Glasgow Koma Skalası arasında orta düzeyde negatif korelasyon

varken, APACHE II skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Literatürde biliyer atrezili hastalarla yapılan bir çalışmada AREG'in düşük sağkalımı öngördüğü ve kolanjit proliferasyonunu destekleyerek biliyer duktuslarda reaksiyon, inflamasyon ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (245). Bulgularımıza göre multipl enfeksiyon odağı olan sepsisli hastalarda, AREG düzeylerinin karaciğer fonksiyonu ve klinik şiddetle ilişkili olması, bu biyobelirtecin organ hasarının bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. AREG, sepsis ve inflamasyon sürecinde inflamatuvar yanıt ve organ disfonksiyonunu değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olabilir ancak bu bulguların daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olarak yürütüldü. Hasta sayısı popülasyonla ilgili genel kanıya varmak için yeterli değildi. Kontrol grubuna dahil etme kriterlerimizden olan kronik hastalık ve düzenli ilaç kullanımı olmaması durumu genellikle daha genç yaşta görüldüğünden ve yaş ilerledikçe komorbid hastalıkların görülme riski arttığından sağlıklı gönüllü grubunun yaş ortalaması düşüktü. Sağlıklı gönüllü grubunun homojen cinsiyet dağılımında olmaması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Hastalardan sadece yatış anında serum örnekleri alınmış olup yatış süresince aralıklı ölçümler yapılamadığından biyobelirteçlerin düzeylerindeki değişimler izlenemedi. Ayrıca literatürde Nrp-1 ve AREG'in sepsisteki rolleri konusunda yeterli insan çalışması bulunmadığı için çalışmamızdaki bazı sonuçlarla karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise şunlardır: Çalışmamız prospektif bir çalışmaydı. Bu çalışmaya malignitesi, romatolojik hastalığı, immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanımı olan hastalar ve travma, intrakraniyal kanama gibi durumlar dahil edilmediğinden ölçülen sitokin ve biyobelirteçlerin sepsis dışı faktörlerden etkilenimi en aza indirildi. Çalışmamıza sadece acil servisten yoğun bakıma yatırılan hastalar dahil edildiğinden önceki hastane yatış nedenleri ve komplikasyonları sonuçlarımızı etkilemedi. Nrp-1 için sepsisli hastaların mortalitesinin öngörülmesinde literatürde ilk kez kesim noktaları istatistiksel yöntemler kullanılarak belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nrp-1, sepsis ve septik şok nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptandı. Bunun yanında hastaların 28 günlük mortalite durumu ile ilişkili bulunan tek parametreydi. Ayrıca 90. gün mortalite durumuyla ilişkili bulundu ve 90 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı. Nrp-1 kesim noktası 28. gün mortalite durumu için 235 pg/mL, 90. gün mortalite durumu için 165 pg/mL olarak belirlendi. Bu bulgulara dayanarak Nrp-1 gelecekte sepsisli hastalarda prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

AREG, sepsisli hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptandı ancak hastane içi, 28 günlük ve 90 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmadı. Henüz bu konuda yapılmış yeterli sayıda insan çalışması olmamakla birlikte ileride daha geniş ve homojen hasta popülasyonlarıyla yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

IL-6, sepsisli hastalarda sağlıklı gönüllülerden daha yüksek düzeyde saptandı ancak, çalışmamızda hastane içi, 28 günlük ve 90 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmadı. İleride yapılacak çalışmalarda, sadece kesitsel bir zaman aralığında değil yatış süresince aralıklı olarak sitokin ve biyobelirteç düzeylerinin ölçülmesi daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Sepsis veya septik şok nedeniyle acil servisten yoğun bakıma yatırılan hastalarda 90 günlük mortalite durumuna göre yaş, SOFA skoru, ürogenital sistem dışı odak tutulumu ve Nrp-1 mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak tanımlandı. İleride bu parametreler kullanılarak sepsiste mortaliteyi öngörmek için bir skorlama sistemi geliştirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017 Jan 17;317(3):290.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020 Jan;395(10219):200–11.
3. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 2018 Dec 16;22(1):93.
4. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin — A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997 Nov;25(6):329–34.
5. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician* 2013 Jul 1;88(1):44–53.
6. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
7. Spittler A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, Boltz-Nitulescu G, et al. Relationship between Interleukin-6 Plasma Concentration in Patients with Sepsis, Monocyte Phenotype, Monocyte Phagocytic Properties, and Cytokine Production. *Clinical Infectious Diseases* 2000 Dec;31(6):1338–42.
8. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MRB. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *British Journal of Surgery* 2005 Dec 6;81(9):1306–8.
9. Hohlstein P, Schumacher E, Abu Jhaisha S, Adams JK, Pollmanns MR, Schneider C V., et al. Soluble Neuropilin-1 Is Elevated in Sepsis and Correlates with Organ Dysfunction and Long-Term Mortality in Critical Illness. *Int J Mol Sci* 2024 May 16;25(10):5438.
10. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. *Semin Cell Dev Biol* 2014 Apr;28:31–41.
11. Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, Artis D. Emerging Functions of Amphiregulin in Orchestrating Immunity, Inflammation, and Tissue Repair. *Immunity* 2015 Feb;42(2):216–26.

12. Das A, Ariyakumar G, Gupta N, Kamdar S, Barugahare A, Deveson-Lucas D, et al. Identifying immune signatures of sepsis to increase diagnostic accuracy in very preterm babies. *Nat Commun* 2024 Jan 9;15(1):388.
13. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* 2009 Jan;25(1):83–101.
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992 Jun;101(6):1644–55.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 Apr;31(4):1250–6.
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):762.
18. Srzić I. Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat* 2022;
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 Nov 2;47(11):1181–247.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707–10.
21. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med* 1998 Nov;26(11):1793–800.
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818–29.
23. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *The Lancet* 1974 Jul;304(7872):81–4.
24. National. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London; 2012.
25. National. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London; 2017.

26. Subbe CP. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001 Oct 1;94(10):521–6.
27. Morgan RJM WFWM. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. *Clin Intensive Care* 1997;8(100).
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987 Jan;40(5):373–83.
29. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* 2022;91(1):8–35.
30. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20(1):38–45.
31. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The Relation between Serum Albumin Levels and Risk of Coronary Heart Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991 Dec 1;134(11):1266–77.
32. Bergquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R. Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol Today* 1998 Dec;19(12):562–7.
33. Miano N, Di Marco M, Alaimo S, Coppolino G, L’Episcopo G, Leggio S, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a Potential Prognostic Indicator of In-Hospital Mortality, Sepsis and Length of Stay in an Internal Medicine Department. *Nutrients* 2023 Mar 23;15(7).
34. Miano N, Todaro G, Di Marco M, Scilletta S, Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, et al. Malnutrition-Related Liver Steatosis, CONUT Score and Poor Clinical Outcomes in an Internal Medicine Department. *Nutrients* 2024 Jun 18;16(12):1925.
35. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine* 2013 Aug 29;369(9):840–51.
36. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018 Jul;392(10141):75–87.
37. Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011 Dec 20;48(5–6):250–68.
38. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic Shock and Respiratory Failure in Community-acquired Pneumonia Have Different TNF Polymorphism Associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun 1;163(7):1599–604.

39. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, et al. Human Toll-Like Receptor 4 Mutations but Not CD14 Polymorphisms Are Associated with an Increased Risk of Gram-Negative Infections. *J Infect Dis* 2002 Nov 15;186(10):1522–5.
40. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 Jul;29(7):1303–10.
41. Mayr FB. Infection Rate and Acute Organ Dysfunction Risk as Explanations for Racial Differences in Severe Sepsis. *JAMA* 2010 Jun 23;303(24):2495.
42. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Crit Care Med* 2006 Jan;34(1):15–21.
43. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014 Jan 11;5(1):4–11.
44. Kim JH, Pseudos G, Gonzalez E, Singh S, Kilayko MC, Sharp V. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection* 2013 Apr 21;41(2):545–51.
45. Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, Joffres MR, Pahwa P, Raine KD, et al. Body Mass Index and Risk of Cardiovascular Disease, Cancer and All-cause Mortality. *Canadian Journal of Public Health* 2012 Mar 1;103(2):147–51.
46. Williams MD, Braun L, Cooper LM, Johnston J, Weiss R V, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;8(5):R291.
47. Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis. *Shock* 2017 Mar;47(3):276–87.
48. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Sep 1;192(5):581–8.
49. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis*. *Crit Care Med* 2007 Feb;35(2):410–5.
50. Çağatay A BSSA. Sepsis: Genel Kavramlar ve Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics* 2015;1(3):1–10.
51. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014 May;2(5):380–6.

52. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *The Lancet* 2010 Oct;376(9749):1339–46.
53. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009 Dec 2;302(21):2323.
54. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
55. A report from the NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 Dec;32(8):470–85.
56. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008 Feb 2;34(2):292–9.
57. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999 Jun;13(2):299–312.
58. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients*. *Crit Care Med* 2004 Jul;32(7):1510–26.
59. Karaali R TF. Sepsis Patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;71(5).
60. Munford RS. Sepsis ve septik sok. In: *Harrison's Principles of Internal medicine* 2014. p. 799–804.
61. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2003 Jan 9;348(2):138–50.
62. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002 Dec;420(6917):885–91.
63. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer*. *Crit Care Med* 2009 Jan;37(1):291–304.
64. Russell JA. Management of Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2006 Oct 19;355(16):1699–713.
65. Reinhart K BFBF. Pathophysiology of sepsis and MOF in *Textbook of Crit Care*. 5th ed. 2005.
66. Dooley-Hash S. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. *JAMA* 2011 Jul 6;306(1).

67. Allen KS. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med* 2015;4(2):105.
68. Khardori R, Castillo D. Endocrine and Metabolic Changes During Sepsis. *Medical Clinics of North America* 2012 Nov;96(6):1095–105.
69. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012 Oct 18;8(10):557–66.
70. Park SH, Jeong YJ, Kim NH. Critical illness neuromyopathy. *Annals of Clinical Neurophysiology* 2020 Oct 30;22(2):61–6.
71. Landelle C, Lepape A, Français A, Tognet E, Thizy H, Voirin N, et al. Nosocomial Infection After Septic Shock Among Intensive Care Unit Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 Nov 2;29(11):1054–65.
72. Young L. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 690–705.
73. Aird WC. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003 Jul;78(7):869–81.
74. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The Era of Molecular and Other Non-Culture-Based Methods in Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2010 Jan;23(1):235–51.
75. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–6.
76. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011 Oct;24(sup2):12–4.
77. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care* 2022 Jan 6;26(1):14.
78. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005 Mar;100(suppl 1):217–21.
79. Kushner I, Antonelli MJ. What Should We Regard as an “Elevated” C-Reactive Protein Level? *Ann Intern Med* 2015 Aug 18;163(4):326.
80. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2005 Jan;351(1–2):17–29.

81. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation* 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
82. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *Journal of Pediatric Infection* 2017 Mar 30;11(1):53–5.
83. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000 Jan 8;32(4):274–8.
84. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-Binding Protein for Monitoring of Postoperative Sepsis: Complemental to C-Reactive Protein or Redundant? *PLoS One* 2011 Aug 25;6(8):e23615.
85. Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJR, Bascal ZA, Breimer LH. The Calcitonin Gene Peptides: Biology and Clinical Relevance. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1990 Jan 27;28(2):109–74.
86. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015 Jun 15;10(6):e0129450.
87. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004 Jul 15;39(2):206–17.
88. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 2017 Dec 3;5(1):51.
89. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2015 May;21(5):474–81.
90. Akar HH. Enflamatuar Biyobelirteçler. In: *Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri* 2016. p. 77–94.
91. Sönmezer MÇ TN. Bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. *KLİMİK Derg* 2015;28(3):96–102.
92. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011 Jan 10;9(1):71–9.
93. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clinica Chimica Acta* 2012 Nov;413(21–22):1731–6.

94. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989 Oct;74(5):1704–10.
95. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* 2016 Sep;460:203–10.
96. Abbas AK, LAH, PS. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Elsevier Health Sciences; 2021.
97. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery* 2005 Dec 8;84(7):920–35.
98. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl)* 2003 Apr;116(4):538–42.
99. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. *Clin Chem* 2004 Aug 1;50(8):1301–14.
100. May LT, Neta R, Moldawer LL, Kenney JS, Patel K, Sehgal PB. Antibodies chaperone circulating IL-6. Paradoxical effects of anti-IL-6 “neutralizing” antibodies in vivo. *J Immunol* 1993 Sep 15;151(6):3225–36.
101. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the Injured Patient. *Ann Surg* 1996 Nov;224(5):647–64.
102. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 2012 Mar;57(3):332–6.
103. Ma L, Zhang H, Yin Y ling, Guo W zhi, Ma Y qun, Wang Y bo, et al. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine* 2016 Dec;88:126–35.
104. Kellum JA. Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis. *Arch Intern Med* 2007 Aug 13;167(15):1655.
105. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 2019 Oct 29;20(21):5376.
106. Zhu T, Liao X, Feng T, Wu Q, Zhang J, Cao X, et al. Plasma Monocyte Chemoattractant Protein 1 as a Predictive Marker for Sepsis Prognosis: A Prospective Cohort Study. *Tohoku J Exp Med* 2017;241(2):139–47.
107. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011 Dec 1;11(1):53.

108. Napier BA, Brubaker SW, Sweeney TE, Monette P, Rothmeier GH, Gertsvolf NA, et al. Complement pathway amplifies caspase-11–dependent cell death and endotoxin-induced sepsis severity. *Journal of Experimental Medicine* 2016 Oct 17;213(11):2365–82.
109. Wang X, Li ZY, Zeng L, Zhang AQ, Pan W, Gu W, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2015 Dec 1;19(1):245.
110. Liu W, Geng F, Yu L. Long non-coding RNA MALAT1/microRNA 125a axis presents excellent value in discriminating sepsis patients and exhibits positive association with general disease severity, organ injury, inflammation level, and mortality in sepsis patients. *J Clin Lab Anal* 2020 Jun 20;34(6).
111. Zhao D, Li S, Cui J, Wang L, Ma X, Li Y. Plasma miR-125a and miR-125b in sepsis: Correlation with disease risk, inflammation, severity, and prognosis. *J Clin Lab Anal* 2020 Feb 19;34(2).
112. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2016 Dec 7;6(1):59.
113. Yeh CF, Wu CC, Liu SH, Chen KF. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019 Dec 8;9(1):5.
114. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res* 2018 Nov;171:149–54.
115. Parikh SM. The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017 Jul;28(7):1973–82.
116. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011 Feb 16;15(1):R63.
117. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide*. *Endocr Rev* 2000 Apr 1;21(2):138–67.
118. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care* 2018 Dec 21;22(1):79.

119. Drabkin H, Nasarre P, Gemmill R. The emerging role of class-3 semaphorins and their neuropilin receptors in oncology. *Onco Targets Ther* 2014 Sep;1663.
120. Fujisawa H, Kitsukawa T, Kawakami A, Takagi S, Shimizu M, Hirata T. Roles of a neuronal cell-surface molecule, neuropilin, in nerve fiber fasciculation and guidance. *Cell Tissue Res* 1997 Oct 2;290(2):465–70.
121. Shahrabi-Farahani S, Wang L, Zwaans BM, Santana JM, Shimizu A, Takashima S, et al. Neuropilin 1 expression correlates with differentiation status of epidermal cells and cutaneous squamous cell carcinomas. *Laboratory Investigation* 2014 Jul;94(7):752–65.
122. Stevenson MM, Ing R, Berretta F, Miu J. Regulating the Adaptive Immune Response to Blood-Stage Malaria: Role of Dendritic Cells and CD4⁺ Foxp3⁺ Regulatory T Cells. *Int J Biol Sci* 2011;7(9):1311–22.
123. Nascimento DC, Alves-Filho JC, Sônego F, Fukada SY, Pereira MS, Benjamin C, et al. Role of regulatory T cells in long-term immune dysfunction associated with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010 Aug;38(8):1718–25.
124. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2015 Apr 23;372(17):1629–38.
125. Singh K, Hjort M, Thorvaldson L, Sandler S. Concomitant analysis of Helios and Neuropilin-1 as a marker to detect thymic derived regulatory T cells in naïve mice. *Sci Rep* 2015 Jan 14;5(1):7767.
126. Bruder D, Probst-Keppler M, Westendorf AM, Geffers R, Beissert S, Loser K, et al. Frontline: Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2004 Mar 25;34(3):623–30.
127. Gao YL, Chai YF, Qi AL, Yao Y, Liu YC, Dong N, et al. Neuropilin-1^{high}CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells Exhibit Primary Negative Immunoregulation in Sepsis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:7132158.
128. Rossignol M, Beggs AH, Pierce EA, Klagsbrun M. Human Neuropilin-1 and Neuropilin-2 Map to 10p12 and 2q34, Respectively. *Genomics* 1999 May;57(3):459–60.
129. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 Is Expressed by Endothelial and Tumor Cells as an Isoform-Specific Receptor for Vascular Endothelial Growth Factor. *Cell* 1998 Mar;92(6):735–45.
130. Levy NS, Goldberg MA, Levy AP. Sequencing of the human vascular endothelial growth factor (VEGF) 3' untranslated region (UTR): conservation of five hypoxia-inducible RNA-protein binding sites. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* 1997 May;1352(2):167–73.

131. Claffey KP, Shih SC, Mullen A, Dziennis S, Cusick JL, Abrams KR, et al. Identification of a Human VPF/VEGF 3' Untranslated Region Mediating Hypoxia-induced mRNA Stability. *Mol Biol Cell* 1998 Feb;9(2):469–81.
132. Roy S, Bag AK, Singh RK, Talmadge JE, Batra SK, Datta K. Multifaceted Role of Neuropilins in the Immune System: Potential Targets for Immunotherapy. *Front Immunol* 2017 Oct 10;8.
133. Janssen BJC, Malinauskas T, Weir GA, Cader MZ, Siebold C, Jones EY. Neuropilins lock secreted semaphorins onto plexins in a ternary signaling complex. *Nat Struct Mol Biol* 2012 Dec 28;19(12):1293–9.
134. Chaudhary B, Khaled YS, Ammori BJ, Elkord E. Neuropilin 1: function and therapeutic potential in cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2014 Feb 22;63(2):81–99.
135. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science (1979)* 2020 Nov 13;370(6518):856–60.
136. Benedicto A, García-Kamiruaga I, Arteta B. Neuropilin-1: A feasible link between liver pathologies and COVID-19. *World J Gastroenterol* 2021 Jun 28;27(24):3516–29.
137. Wang L, Wang K, Tian Z. miR-128-3p Inhibits NRP1 Expression and Promotes Inflammatory Response to Acute Kidney Injury in Sepsis. *Inflammation* 2020 Oct 5;43(5):1772–9.
138. Singh SS, Chauhan SB, Kumar A, Kumar S, Engwerda CR, Sundar S, et al. Amphiregulin in cellular physiology, health, and disease: Potential use as a biomarker and therapeutic target. *J Cell Physiol* 2022 Feb 26;237(2):1143–56.
139. Plowman GD, Green JM, McDonald VL, Neubauer MG, Distech CM, Todaro GJ, et al. The Amphiregulin Gene Encodes a Novel Epidermal Growth Factor-Related Protein with Tumor-Inhibitory Activity. *Mol Cell Biol* 1990 May 1;10(5):1969–81.
140. Nojiri T, Yoshizato T, Fukami T, Obama H, Yagi H, Yotsumoto F, et al. Clinical significance of amphiregulin and epidermal growth factor in colostrum. *Arch Gynecol Obstet* 2012 Sep 12;286(3):643–7.
141. Peterson EA, Shabbeer S, Kenny PA. Normal range of serum Amphiregulin in healthy adult human females. *Clin Biochem* 2012 Apr;45(6):460–3.
142. Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, Artis D. Emerging Functions of Amphiregulin in Orchestrating Immunity, Inflammation, and Tissue Repair. *Immunity* 2015 Feb;42(2):216–26.

143. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, Ingravallo G, Mitolo V, D'Amore M. Expression of pro-inflammatory TACE-TNF- α -amphiregulin axis in Sjögren's syndrome salivary glands. *Histochem Cell Biol* 2010 Oct 2;134(4):345–53.
144. Kim KW, Jee HM, Park YH, Choi BS, Sohn MH, Kim KE. Relationship Between Amphiregulin and Airway Inflammation in Children With Asthma and Eosinophilic Bronchitis. *Chest* 2009 Sep;136(3):805–10.
145. Enomoto Y, Orihara K, Takamasu T, Matsuda A, Gon Y, Saito H, et al. Tissue remodeling induced by hypersecreted epidermal growth factor and amphiregulin in the airway after an acute asthma attack. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009 Nov;124(5):913-920.e7.
146. Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y. Fc ϵ RI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005 Feb;115(2):272–9.
147. Zhu L, Lee P kei, Lee W ming, Zhao Y, Yu D, Chen Y. Rhinovirus-Induced Major Airway Mucin Production Involves a Novel TLR3-EGFR–Dependent Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009 May;40(5):610–9.
148. Boer WI de, Hau CM, Schadewijk A van, Stolk J, Krieken JHJM van, Hiemstra PS. Expression of Epidermal Growth Factors and Their Receptors in the Bronchial Epithelium of Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Clin Pathol* 2006 Feb 1;125(2):184–92.
149. Lemjabbar H, Li D, Gallup M, Sidhu S, Drori E, Basbaum C. Tobacco Smoke-induced Lung Cell Proliferation Mediated by Tumor Necrosis Factor α -converting Enzyme and Amphiregulin. *Journal of Biological Chemistry* 2003 Jul;278(28):26202–7.
150. Zhou Y, Lee JY, Lee CM, Cho WK, Kang MJ, Koff JL, et al. Amphiregulin, an Epidermal Growth Factor Receptor Ligand, Plays an Essential Role in the Pathogenesis of Transforming Growth Factor- β -induced Pulmonary Fibrosis. *Journal of Biological Chemistry* 2012 Dec;287(50):41991–2000.
151. Perugorria MJ, Latasa MU, Nicou A, Cartagena-Lirola H, Castillo J, Goñi S, et al. The epidermal growth factor receptor ligand amphiregulin participates in the development of mouse liver fibrosis. *Hepatology* 2008 Oct;48(4):1251–61.
152. Castillo J, Erroba E, Perugorria MJ, Santamaría M, Lee DC, Prieto J, et al. Amphiregulin Contributes to the Transformed Phenotype of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Res* 2006 Jun 15;66(12):6129–38.
153. Ishii T, Onda H, Tanigawa A, Ohshima S, Fujiwara H, Mima T, et al. Isolation and Expression Profiling of Genes Upregulated in the Peripheral Blood Cells of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *DNA Research* 2005;12(6):429–39.

154. Busser B, Sancey L, Brambilla E, Coll JL, Hurbin A. The multiple roles of amphiregulin in human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2011 Dec;1816(2):119–31.
155. Jiang J, Zhao W, Tang Q, Wang B, Li X, Feng Z. Over expression of amphiregulin promoted malignant progression in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2019 Oct;215(10):152576.
156. Zaiss DMW, van Loosdregt J, Gorlani A, Bekker CPJ, Gröne A, Sibilio M, et al. Amphiregulin Enhances Regulatory T Cell-Suppressive Function via the Epidermal Growth Factor Receptor. *Immunity* 2013 Feb;38(2):275–84.
157. O’Keeffe GC, Barker RA, Caldwell MA. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain. *Cell Cycle* 2009 Sep 15;8(18):2888–94.
158. Zaiss DM, Yang L, Shah PR, Kobie JJ, Urban JF, Mosmann TR. Amphiregulin, a T_H 2 Cytokine Enhancing Resistance to Nematodes. *Science* (1979) 2006 Dec 15;314(5806):1746–1746.
159. Qi Y, Operario DJ, Georas SN, Mosmann TR. The Acute Environment, Rather than T Cell Subset Pre-Commitment, Regulates Expression of the Human T Cell Cytokine Amphiregulin. *PLoS One* 2012 Jun 14;7(6):e39072.
160. Wei Y, Li T, Zhao D, Sun T, Ma C, Zhang L, et al. Sodium butyrate ameliorates sepsis-associated lung injury by enhancing gut and lung barrier function in combination with modulation of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *Eur J Pharmacol* 2024 Jan;963:176219.
161. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Distinct determinants of long-term and short-term survival in critical illness. *Intensive Care Med* 2014 Aug 11;40(8):1097–105.
162. Moss M. Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse. *Clinical Infectious Diseases* 2005 Nov 15;41(Supplement_7):S490–7.
163. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006 Oct;34(10):2576–82.
164. Torvik MA, Nymo SH, Nymo SH, Bjørnsen LP, Kvarenes HW, Ofstad EH. Patient characteristics in sepsis-related deaths: prevalence of advanced frailty, comorbidity, and age in a Norwegian hospital trust. *Infection* 2023 Aug 9;51(4):1103–15.
165. Frydrych LM, Fattahi F, He K, Ward PA, Delano MJ. Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017 Oct 30;8.

166. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 2003 Feb 1;26(2):510–3.
167. van Vught LA, Holman R, de Jonge E, de Keizer NF, van der Poll T. Diabetes Is Not Associated With Increased 90-Day Mortality Risk in Critically Ill Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2017 Oct;45(10):e1026–35.
168. Schuetz P, Jones AE, Howell MD, Trzeciak S, Ngo L, Younger JG, et al. Diabetes Is Not Associated With Increased Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis. *Ann Emerg Med* 2011 Nov;58(5):438–44.
169. Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Frederik Popov A, Ghadimi M, et al. Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. *Sci Rep* 2015 May 21;5(1):10539.
170. Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Secq E, Zogheib E, Lewandowski E, et al. Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. *BMC Nephrol* 2013 Dec 2;14(1):77.
171. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 Nov;72(9):1138–48.
172. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine Dysregulation in Chronic Kidney Disease: How Can We Treat It? *Blood Purif* 2008;26(3):291–9.
173. Chen Y, Lu L, Li X, Liu B, Zhang Y, Zheng Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective study based on the MIMIC-III database. *BMC Pulm Med* 2023 Nov 9;23(1):435.
174. Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol Med* 2014 Apr;20(4):234–8.
175. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 May 15;189(10):1204–13.
176. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012 Dec;12(12):919–24.
177. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Dec 4.

178. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007 Mar 23;33(4):606–18.
179. Grabe M, BJTBH et al. Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2015;(182):237–57.
180. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *International Journal of Urology* 2013 Oct 29;20(10):963–70.
181. Oğuzlar FÇ. Ürosepsis. *Türkiye Klinikleri* 2023;9(4):6–10.
182. Mokra D. Acute Lung Injury – From Pathophysiology to Treatment. *Physiol Res* 2021 Jan 22;S353–66.
183. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011 Dec 14;37(12):1932–41.
184. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 2005 Oct 20;353(16):1685–93.
185. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 Nov;32(Supplement):S548–53.
186. Dvorščak MB, Lupis T, Adanić M, Šarić JP. Acute respiratory distress syndrome and other respiratory disorders in sepsis. *Acta Med Croatica* 2015 Sep;69(3):167–75.
187. Xu H, Sheng S, Luo W, Xu X, Zhang Z. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup *Front Immunol* 2023;14:1277161.
188. Lai Q, Xia Y, Yang W, Zhou Y. Development and Validation of a Rapid and Efficient Prognostic Scoring System for Sepsis Based on Oxygenation Index, Lactate and Glasgow Coma Scale. *J Inflamm Res* 2023 Jul;Volume 16:2955–66.
189. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 2013 Nov 28;369(22):2126–36.
190. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis. *Shock* 2017 Jan;47(1S):41–6.
191. Rojas M, Woods CR, Mora AL, Xu J, Brigham KL. Endotoxin-induced lung injury in mice: structural, functional, and biochemical responses. *American*

Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 2005 Feb;288(2):L333–41.

192. Kim G, Oh DK, Lee SY, Park MH, Lim CM. Impact of the timing of invasive mechanical ventilation in patients with sepsis: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2024 Sep 9;28(1):297.
193. Nin N, Lorente JA, Fernández-Segoviano P, De Paula M, Ferruelo A, Esteban A. High-tidal volume ventilation aggravates sepsis-induced multiorgan dysfunction in a dexamethasone-inhibitable manner. *Shock* 2009 Apr;31(4):429–34.
194. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Cooper DJ, et al. Comparison of 6-month outcomes of sepsis versus non-sepsis critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care* 2022 Dec 13;26(1):174.
195. Reshmi K, Oommen MS, Belgundi P, Paul T, Mehta AA. Prognostic role of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide for patients in the medical intensive care unit with severe sepsis. *Lung India* 2021 Sep;38(5):438–41.
196. Mei S, Tang R, Hu Y, Feng J, Xu Q, Zhou Y, et al. Integrin $\beta 3$ Mediates Sepsis and Mechanical Ventilation-Associated Pulmonary Fibrosis Through Glycometabolic Reprogramming. *Laboratory Investigation* 2023 Jan;103(1):100021.
197. Loss SH, Oliveira RP de, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27(1).
198. Bureau C, Van Hollebeke M, Dres M. Managing respiratory muscle weakness during weaning from invasive ventilation. *European Respiratory Review* 2023 Jun 30;32(168):220205.
199. Gursel G. Determinants of the Length of Mechanical Ventilation in Patients with COPD in the Intensive Care Unit. *Respiration* 2005;72(1):61–7.
200. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 2016 Sep 27;316(12):1298.
201. Aya HD, Ster IC, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge. *Crit Care Med* 2016 May;44(5):880–91.
202. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Sep 15;202(6):830–42.

203. Stolk RF, Kox M, Pickkers P. Noradrenaline drives immunosuppression in sepsis: clinical consequences. *Intensive Care Med* 2020 Jun 8;46(6):1246–8.
204. Hollenberg SM. Vasoactive Drugs in Circulatory Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Apr 1;183(7):847–55.
205. Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, Gerbasi ME, Grossman A, Doroff R, et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Ann Intensive Care* 2018 Dec 8;8(1):107.
206. Udy AA, Finnis M, Jones D, Delaney A, Macdonald S, Bellomo R, et al. Incidence, Patient Characteristics, Mode of Drug Delivery, and Outcomes of Septic Shock Patients Treated With Vasopressors in the Arise Trial. *Shock* 2019 Oct;52(4):400–7.
207. Yeo HJ, Lee YS, Kim TH, Jang JH, Lee HB, Oh DK, et al. Vasopressor Initiation Within 1 Hour of Fluid Loading Is Associated With Increased Mortality in Septic Shock Patients: Analysis of National Registry Data*. *Crit Care Med* 2022 Apr 6;50(4):e351–60.
208. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol* 2014 Aug;13(8):844–54.
209. Amir A, Saulters KJ, Olum S, Pitts K, Parsons A, Churchill C, et al. Outcomes of patients with severe sepsis after the first 6 hours of resuscitation at a regional referral hospital in Uganda. *J Crit Care* 2016 Jun;33:78–83.
210. Wall EC, Mukaka M, Scarborough M, Ajdukiewicz KMA, Cartwright KE, Nyirenda M, et al. Prediction of Outcome From Adult Bacterial Meningitis in a High-HIV-Seroprevalence, Resource-Poor Setting Using the Malawi Adult Meningitis Score (MAMS). *Clinical Infectious Diseases* 2017 Feb 15;64(4):413–9.
211. Kari KA, Wan Muhd Shukeri WF, Yaacob NM, Li AY, Zaini RH, Mazlan MZ. Prevalence and Outcome of Sepsis: Mortality and Prolonged Intensive Care Unit Stay among Sepsis Patients Admitted to a Tertiary Centre in Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2023 Dec 19;30(6):120–32.
212. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020 Dec 19;24(1):239.
213. Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems. *Intensive Care Med* 2023 Feb 31;49(2):223–5.

214. Yang L, Yang J, Zhang X, Ye X, Liu Y, Wei B, et al. Predictive value of soluble CD40L combined with APACHE II score in elderly patients with sepsis in the emergency department. *BMC Anesthesiol* 2024 Jan 19;24(1):32.
215. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med* 2019 Sep 26;34(9):740–50.
216. Nannan Panday RS, Minderhoud TC, Alam N, Nanayakkara PWB. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review. *Eur J Intern Med* 2017 Nov;45:20–31.
217. Guan G, Lee CMY, Begg S, Crombie A, Mnatzaganian G. The use of early warning system scores in prehospital and emergency department settings to predict clinical deterioration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022 Mar 17;17(3):e0265559.
218. Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023 Aug 3;21(8):891–900.
219. Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. *Am J Emerg Med* 2021 Oct;48:54–9.
220. Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One* 2022 Apr 15;17(4):e0266755.
221. Usul E, Korkut S, Kayıpmaz AE, Halici A, Kavalci C. The role of the quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and modified early warning score (MEWS) in the pre-hospitalization prediction of sepsis prognosis. *Am J Emerg Med* 2021 Mar;41:158–62.
222. Çıldır E, Bulut M, Akalın H, Kocabaş E, Ocakoğlu G, Aydın ŞA. Evaluation of the modified MEDS, MEWS score and Charlson comorbidity index in patients with community acquired sepsis in the emergency department. *Intern Emerg Med* 2013 Apr 19;8(3):255–60.
223. Ghanem-Zoubi NO, Vardi M, Laor A, Weber G, Bitterman H. Assessment of disease-severity scoring systems for patients with sepsis in general internal medicine departments. *Crit Care* 2011 Mar 14;15(2):R95.
224. Jouffroy R, Parfait PA, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Relationship between prehospital modified Charlson Comorbidity Index and septic shock 30-day mortality. *Am J Emerg Med* 2022 Oct;60:128–33.

225. Yamaguchi J, Kinoshita K, Nakagawa K, Mizuochi M. Undernutrition Scored Using the CONUT Score with Hypoglycemic Status in ICU-Admitted Elderly Patients with Sepsis Shows Increased ICU Mortality. *Diagnostics* 2023 Feb 17;13(4):762.
226. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996 Jan;12(1):23–9.
227. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition* 2019 Feb;38(1):48–79.
228. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32–5.
229. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982 Apr;143(1):29–36.
230. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993 Apr;39(4):561–77.
231. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation* 2007 Feb 6;115(5):654–7.
232. Elpek GÖ. Neuropilins and liver. *World J Gastroenterol* 2015 Jun 21;21(23):7065–73.
233. Torres-Salido MT, Sanchis M, Solé C, Moliné T, Vidal M, Vidal X, et al. Urinary Neuropilin-1: A Predictive Biomarker for Renal Outcome in Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci* 2019 Sep 17;20(18):4601.
234. Ding M, Liu L, Hu C, Liu Y, Qiao Y, Jiang X. Expression of VEGFR2 and NRP-1 in non-small cell lung cancer and their clinical significance. *Chin J Cancer Res* 2014 Dec;26(6):669–77.
235. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis* 2019 Dec 12;19(1):968.
236. Xie Y, Li B, Lin Y, Shi F, Chen W, Wu W, et al. Combining Blood-Based Biomarkers to Predict Mortality of Sepsis at Arrival at the Emergency Department. *Medical Science Monitor* 2020 Dec 26;27.
237. Liu J, Bai C, Li B, Shan A, Shi F, Yao C, et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. *Sci Rep* 2021 Jan 14;11(1):1275.

238. Bu Y, Wang H, Ma X, Han C, Jia X, Zhang J, et al. Untargeted Metabolomic Profiling of the Correlation Between Prognosis Differences and PD-1 Expression in Sepsis: A Preliminary Study. *Front Immunol* 2021 Apr 1;12.
239. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in ARDS. *Chest* 1995 Apr;107(4):1062–73.
240. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005 Feb 21;29(4):169–75.
241. Oda S, HH, ST, SH, NK, KN, . . . & HT. Comparison of Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Intensive Care Med* 2000;26:1786–93.
242. Li Q, Yan W, Liu S, Li H. Study on the correlation and clinical significance of T-lymphocyte Subsets, IL-6 and PCT in the severity of patients with sepsis. *Pak J Med Sci* 2023;39(1):227–31.
243. Gamarra-Morales Y, Molina-López J, Santiago-Ruiz FC, Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Gascón-Luna F, et al. Efficiency of IL-6 in Early Prognosis and Follow-Up in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Diseases* 2024 Nov 20;12(11):298.
244. Ebihara T, Matsumoto H, Matsubara T, Togami Y, Nakao S, Matsuura H, et al. Cytokine Elevation in Severe COVID-19 From Longitudinal Proteomics Analysis: Comparison With Sepsis. *Front Immunol* 2022 Jan 12;12.
245. Xiao MH, Wu S, Liang P, Ma D, Zhang J, Chen H, et al. Mucosal-associated invariant T cells promote ductular reaction through amphiregulin in biliary atresia. *EBioMedicine* 2024 May;103:105138.