

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ, SEPSİSİN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE
PROKALSİTONİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İBRAHİM ORHON
TIPTA UZMANLIK TEZİ
KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ, SEPSİSİN ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE
PROKALSİTONİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. İBRAHİM ORHON

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ABDULLAH SADIK GİRİŞGİN

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Acil tıp asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve donanımları ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Sedat KOÇAK, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI, Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a;

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre boyunca ailemden daha çok vakit geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, personel, sekreter ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma;

Kendimi bildiğim günden itibaren her daim her konuda arkamda duran annem Sevil, babam Metin ve sonradan hayatıma dahil olan kız kardeşim Nazlı'ya;

Tanıştığım günden itibaren yüzümü güldüren, beni daima ileri götüren, tüm kararlarımda ve zor zamanlarımda yanımda olan hayat arkadaşım eşim Begüm'e;

Bu süreçte çoğu zaman yanında olamayıp yeterince ilgilenemediğim yaşam enerjim olan biricik kızım İnci ve biricik oğlum Metin Yiğit'e;

Şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Nötrofil Lenfosit Oranının, Sepsisin Şiddetinin Belirlenmesinde Prokalsitonin ile Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç

Sepsis önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. Sepsisin erken tanınması ve kısa zamanda tedavisinin başlanması, morbidite ve mortalite oranını düşürmek açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda sepsisin şiddetinin belirlenmesinde, daha ulaşılabilir ve hızlı sonuç elde edilebilen nötrofil lenfosit oranının, prokalsitonin ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak 01.01.2019 ile 01.11.2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servis Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavisi yapılmış olan sepsis tanılı hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, başvurudaki vital bulguları, mevcut hastalıkları, laboratuvar değerleri, yoğun bakım kalış süreleri ve hastane içi sonlanım bilgileri kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular

Sepsis tanısı almış olan 763 hastadan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 522 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızdaki yaş ortalaması $71,9 \pm 14,9$ (18-100 yaş aralığında) idi. Olguların %60'ı erkekti. Hastaların %87,1'inde komorbidite mevcuttu. Olguların %45,8'inde sepsis odağı saptanamamıştı. Sepsis odağı saptananlar ise sırasıyla pnömosepsis (%28,7), ürosepsis (%13,2), kolanjiyosepsis (%8,4) ve ensefalit (%3,8) şeklindeydi. Hastaların %23'ünde ilk 24 saat içerisinde inotrop ihtiyacı mevcuttu. Yoğun bakımda kalış süresi median 6 gün idi (1-90 gün). Olguların hastane sonlanımında %66,3'ünün exitus (n=346), %33,7'sininde (n=176) taburcu olduğu görüldü. Başka bir merkeze sevk edilen (n=26) ve kendi isteği ile taburcu olan (n=3) hastaların verileri çalışmaya dahil edilmedi. Hayatını kaybeden hastaların ilk 24 saat içerisinde inotrop ihtiyacının daha fazla ($p<0,001$), yoğun bakım kalış süresi ise daha uzundu ($p<0,001$). Kaybedilen hastaların laktat seviyesi anlamlı derecede daha yüksek izlenirken ($p<0,001$), nötrofil, lenfosit, NLO ve prokalsitonin seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Septik şok olgularında olmayanlara göre NLO ($p=0,030$),

prokalsitonin ($p<0,001$) ve laktat ($p<0,001$) seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Mortaliteyle ilişkili faktörler ROC analizleri ile değerlendirildi. Mortalitede en belirleyici parametrelerin sırasıyla YBÜ kalış süresi (AUC=0,650, $p<0,001$), laktat (AUC=0,639, $p<0,001$), SKB (AUC=0,589, $p<0,001$), OAB (AUC=0,587, $p<0,001$) ve DKB (AUC=0,575, $p=0,004$) olduğu izlendi. Bununla birlikte NLO, nötrofil ve lenfosit seviyesi mortalitede belirleyici değildi. NLO'nun AUC değeri prokalsitoninden kısmen yüksek olmasına rağmen, iki parametrenin de mortalitedeki belirleyiciliği düşüktü. Sepsis hastalarında, NLO'nun 12,5'in üzerinde olması ise mortalitede %21,6 sensitivite, %53,1 spesifite göstermekteydi. Prokalsitonin seviyesinin 49 ng/mL üzerinde olması ise %7,5 sensitiviteye, %82,3 spesifiteye sahipti. Septik şoklu hastalarda, Prokalsitonin seviyesinin 4,1 ng/mL üzerinde olması ise %61,9 sensitivite, %68,8 spesifite göstermekteydi. NLO'nun 20'nin üzerinde olması ise septik şokta %48,9 sensitiviteye ve %71,1 spesifiteye sahipti. Demografik ve klinik faktörler arasındaki korelasyon analiz edildi. YBÜ kalış süresi ile prokalsitonin seviyesi negatif yönde koreleydi ($p<0,001$). NLO ile prokalsitonin ($p<0,001$) ve laktat ($p<0,001$) pozitif yönde koreleydi. Prokalsitonin seviyesi ile laktat seviyesi pozitif yönde ($p<0,001$) koreleydi.

Sonuç

Çalışmamızda sepsis şiddetinde NLO'nun belirleyici olduğu görüldü. Prokalsitonin sepsis şiddetinde daha iyi bir belirleyici olmasına rağmen, NLO'nun daha hızlı hesaplanması ve daha ucuz bir tetkik olması önemli avantajlarındandır. Özellikle septik şok olgularında NLO, YBÜ ortamında kullanışlı olabilir. Ayrıca NLO'nun prokalsitonin seviyeleriyle arasında güçlü korelasyon olmasa da prokalsitonine iyi bir alternatif olarak düşünülebilir. Mortalite açısından NLO'nun tanısal performansının yeterli olmadığı görüldü. Bu nedenle NLO'nun APACHE-II, SOFA gibi şiddet skorlamaları, klinik değerlendirme veya prokalsitonin gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kullanılması ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil Lenfosit oranı, NLO, Sepsis, Prokalsitonin, Yoğun Bakım

ABSTRACT

Comparison of Neutrophil Lymphocyte Ratio with Procalcitonin in Determining the Severity of Sepsis

Introduction and aim

Sepsis is an important cause of morbidity and mortality and affects millions of people worldwide each year. Early recognition of sepsis and initiation of treatment in a short time are very important in terms of reducing the morbidity and mortality rate. In our study, it was aimed to compare the neutrophil-lymphocyte ratio, which can be more accessible and faster, with procalcitonin in determining the severity of sepsis.

Material and Methods

This study was carried out retrospectively between 01.01.2019 and 01.11.2022 with patients diagnosed with sepsis who were followed up and treated in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Emergency Service Intensive Care Unit. The patients' age, gender, vital signs at admission, current diseases, laboratory values, length of stay in the intensive care unit, and in-hospital outcome information were recorded and analyzed.

Results

Of the 763 patients diagnosed with sepsis, 522 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. The mean age in our study was 71.9 ± 14.9 (range 18-100 years). 60% of the cases were male. Comorbidity was present in 87.1% of the patients. Sepsis focus could not be detected in 45.8% of the cases. Those with sepsis focus were pneumosepsis (28.7%), urosepsis (13.2%), cholangiosepsis (8.4%) and encephalitis (3.8%), respectively. Inotrope was needed in 23% of the patients within the first 24 hours. The median length of stay in the intensive care unit was 6 days (1-90 days). In the hospital outcome, 66.3% of the cases died (n=346) and 33.7% (n=176) were discharged. Data of patients who were referred to another center (n=26) and discharged voluntarily (n=3) were not included in the study. Patients who died had a higher need for inotropes in the first 24 hours ($p<0.001$) and the length of stay in the intensive care unit was longer ($p<0.001$). While the patients who died were observed to be higher in lactate level measurements ($p<0.001$), their evaluations in terms of neutrophil, lymphocyte, NLR and procalcitonin levels were not observed. It was observed that

NLR ($p=0.030$), procalcitonin ($p<0.001$) and lactate ($p<0.001$) evidence were higher in cases of septic shock compared to those without. Factors related to mortality were evaluated by ROC analyses. The most predictive parameters in mortality were ICU length of stay (AUC=0.650, $p<0.001$), lactate (AUC=0.639, $p<0.001$), SBP (AUC=0.589, $p<0.001$), MAP (AUC=0.587, $p<0.001$), respectively. and DBP (AUC=0.575, $p=0.004$). However, NLR, neutrophil and lymphocyte levels were not predictive of mortality. Although the AUC of NLR was slightly higher than that of procalcitonin, both parameters were less predictive of mortality. In patients with sepsis, a NLR of over 12.5% showed a sensitivity of 21.6% and a specificity of 53.1% in mortality. A procalcitonin level above 49 ng/mL had a sensitivity of 7.5% and a specificity of 82.3%. In patients with septic shock, a procalcitonin level above 4.1 ng/mL showed 61.9% sensitivity and 68.8% specificity. A NLR over 20 had a sensitivity of 48.9% and a specificity of 71.1% in septic shock. Correlation between demographic and clinical factors was analyzed. Length of stay in ICU and procalcitonin level were negatively correlated ($p<0.001$). NLR was positively correlated with procalcitonin ($p<0.001$) and lactate ($p<0.001$). Procalcitonin level and lactate level were positively correlated ($p<0.001$).

Conclusion

In our study, NLR was found to be determinant in the severity of sepsis. Although procalcitonin is a better predictor of sepsis severity, NLR is calculated faster and it is a cheaper test. NLR may be useful in the ICU setting, especially in cases of septic shock. In addition, although there is no strong correlation between NLR and procalcitonin levels, it can be considered as a good alternative to procalcitonin. It was seen that the diagnostic performance of NLR was not sufficient in terms of mortality. Therefore, more accurate results can be obtained by using NLR with severity scores such as APACHE-II, SOFA, clinical evaluation, or with other inflammatory markers such as procalcitonin.

Keywords: Neutrophil Lymphocyte ratio, NLR, Sepsis, Procalcitonin, Intensive Care Unit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	X
KISALTMALAR	XII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.3. Patofizyoloji	1
2.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.5. Belirti ve Bulgular	3
2.5.1. Organ sistem disfonksiyonu	3
2.6. Tanı.....	5
2.7. Tedavi.....	5
2.8. Nötrofil Lenfosit Oranı.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Araştırmanın Özellikleri.....	10
3.2. İstatiksel Analiz.....	11
4. BULGULAR.....	13
4.1. Tanımlayıcı Özellikler.....	13
4.2. Gruplar Arası Analizler	17
4.3. Roc Analizleri	19

4.4. Korelasyon Analizleri	25
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR	34



TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	14
Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri	14
Tablo 3. Hastaların başvuruındaki vital bulguları.....	15
Tablo 4. Acil servis başvurusunda değerlendirilen laboratuvar parametreleri	16
Tablo 5. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	17
Tablo 6. Sepsis şiddetine göre olguların hastane sonlanımları	18
Tablo 7. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların vital bulgular açısından karşılaştırılması	18
Tablo 8. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması	19
Tablo 9. Septik şok olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması	19
Tablo 10. Mortalitede belirleyici olan faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	20
Tablo 11. Demografik ve klinik faktörlerin sepsiste mortalite için tanısal performansları	22
Tablo 12. Septik şokta belirleyici olan faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	23
Tablo 13. Demografik ve klinik faktörlerin septik şok için tanısal performansları.....	25
Tablo 14. Demografik ve klinik faktörler arasındaki korelasyon analizleri	26
Şekil 1. Hastaların yaş dağılımları	13
Şekil 2. Olguların sepsis şiddetine göre dağılımı.....	15

Şekil 3. Olguların hastane sonlanımına göre dağılımı	16
Şekil 4. Mortalitede belirleyici faktörlerin ROC analizleri	21
Şekil 5. Septik şokta belirleyici faktörlerin ROC analizleri	24



KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	:	Akut respiratuar distres sendromu
DIC	:	Dissemine intravasküler koagülasyon
DKB	:	Diyasyolik Kan Basıncı
ESICM	:	Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine)
NLO	:	Nötrofil Lenfosit oranı
OAB	:	Ortalama Arter Basıncı
YBÜ	:	Yoğun Bakım Ünitesi
SCCM	:	Yoğun Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine)
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
SS	:	Solunum Sayısı
SSC	:	Sepsis sağkalım kampanyası (Surviving Sepsis Campaign)

1.GİRİŞ

Sepsis enfeksiyona düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır (1). Hastaneye yatan hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olur. Sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen önemli sağlık sorunlarından (2). Sepsisin patofizyolojik mekanizmasının daha iyi anlaşılması, inflamatuvar ve koagülasyon sistemleri arasındaki ilişkinin öneminin fark edilmesi sonucu geliştirilen yeni tedavi yaklaşımları sepsise bağlı mortaliteyi azaltmıştır (3). Sepsis tanımı ve tedavi yönetim önerileri düzenli olarak güncellenmektedir. Bu durum klinisyene pratik bir katkı sağlar ve böylece sepsisin erken tanınması ve erken tedavi başlanması konusunda klinisyenlere yol gösterir (4).

Acil servislere başvuru sayısı yıldan yıla giderek artmaktadır. Hasta yoğunluğu içerisinde tanı ve tedavilerinin gecikmemesi morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir. Hastalık ve kritik bakım modaliteleri hakkındaki son gelişmelere rağmen, şiddetli sepsis ve septik şoklu hastalarda kısa vadeli mortalite oranı yüksek olmaya devam etmektedir ve tüm vakaların yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (5). Acil servis, sepsis hastalarının ilk tanı ve tedavinin ilk basamağının başlanması hususunda en önemli birimdir (6).

Bazı çalışmalar, prokalsitoninin enfeksiyonların tanısında yaygın olarak kullanılan klinik değişkenlere ve diğer laboratuvar testlerine göre daha üstün olabileceğini göstermiştir. Prokalsitonin düzeyi, enfeksiyonun kapsamı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (7). Fakat prokalsitonin tetkiki maliyetli ve çoğu merkezde çalışılmamaktadır.

Endotoksemiye takiben dolaşımdaki nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı azalır (8). Bundan dolayı tam kan sayımından elde edebildiğimiz nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı inflamatuvar süreçlerde yol gösterici olduğu düşünülmüş ve son yıllarda nötrofil lenfosit oranı ile ilgili çeşitli klinik durumlarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada prokalsitonin değeri ile basit, ucuz ve hızlı sonucuna ulaşabildiğimiz tam kan sayımı tetkikinden elde edebildiğimiz nötrofil lenfosit oranının, sepsisin şiddeti belirlemek, septik şoku tanımadaki gücü ve mortaliteyi ön görmesi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Sepsis hayatı tehdit eden enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu organ disfonksiyonudur (9). Septik şok ise, daha yüksek mortalite riski olan sepsis subgrupudur (9). Septik şok, sepsis varlığında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncın 65 milimetre civa üzerinde tutabilmek için pozitif inotrop ajan kullanılması gerekliliği ve kan laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde ölçülmesi durumudur (10). Sepsis ve şiddetinin erken tanınması, etkin ve erken tedavinin başlanması açısından oldukça önemlidir (11).

Sepsisin tanınmasındaki gecikme tedavisinin geç başlanmasına dolayısıyla mortalitenin yüksek seyretmesine neden olmaktadır. Bu sebepten dolayı sepsis tanımı, tanı kriterleri ve tedavi modalitelerini belirlemek amacıyla Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Yoğun Bakım Derneği (SCCM) tarafından sepsis için konsensüsler yapılmış ve Sepsis 3.0 isimli kılavuz 2016 yılında yayınlanmıştır. Aynı dernekler tarafından düzenlenen güncellemeler 2021 yılında SSC (surviving sepsis campaign) adı altında yayınlanmıştır. Bu konsensüs ile sepsis tanımı yapılmış ve tedavi modaliteleri hakkında önerilerde bulunulmuştur (12).

2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Dünya çapında her yıl 31,5 milyon sepsis vakası olduğu ve 19 milyonun şiddetli sepsis vakası olduğu ve her yıl yaklaşık 5 milyon hastanın sepsisten öldüğü tahmin edilmektedir (13). Ülkemizde sepsis ile ilişkili veriler yeterli düzeyde değildir.

Kanser tanılı hastaların sayısının artması ve buna bağlı olarak yoğun kemoterapi tedavilerinin uygulanması, immüsupresif tedavi kullanan hastaların çoğalması, toplumdaki yaşlı popülasyonunun artması gibi faktörler yıldan yıla artan sepsis vakalarının sebebi olduğu düşünülmektedir (14). Sepsis insidansı, yaşlanan popülasyon dahil olmak üzere birçok nedenden dolayı artmaktadır (15).

Sepsis ve septik şok ABD’de, koroner dışı yoğun bakımlardaki hastalarda en yaygın ölüm nedeni olarak saptanmıştır (15). Sepsis ABD’de başlıca ölüm nedeni olup, septik şokun mortalitesi hastane de yatan hastalarda %30 civarında saptanmıştır (16)

2.3. Patofizyoloji

Sepsis, enfeksiyonun hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar yolların anahtar rol oynadığı karmaşık bir dizi reaksiyondan oluşan, değişen konakçı yanıt sonucu oluşur. Bu pro ve anti-inflamatuvar yollar, enfeksiyonun temizlenmesini ve doku iyileşmesini kolaylaştırabilir. Ancak patojenin virülansına ve hastanın mevcut tıbbi durumuna bağlı olarak organ yaralanmasını ve sekonder enfeksiyona neden olabilecek yıkıcı bir tepkimeye neden olabilir (17).

Doğal bağışıklık, patojenik soruna karşı ilk savunma hattıdır. İmmun cevabı tanıyan ve aktive eden bir dizi reaksiyondan oluşur. Bu tepki, toll-benzeri reseptörler, C-tipi lektin reseptörleri, retinoik asidin indüklenebilen gen-1- benzeri reseptörleri ve nükleotid benzeri oligomerizasyon domain-benzeri reseptörleri gibi dört büyük reseptör grubu tarafından başlatılabilir. Tehlike molekülleri olarak adlandırılan hasar bağımlı hasar bağımlı moleküler model moleküllerinin salınımı sonucu oluşan reseptörlerin aktivasyonu; doku hasarına ve nekrotik hücre ölümüne neden olur. Bu reaksiyonlar; dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), mikrovasküler tromboz, kapiller bariyer fonksiyon kaybı, interstisyel ödem ve oksidatif strese neden olan doku hipoperfüzyonu ve doku hipoksisi oluşturan vazodilatasyon gibi koagülasyon bozukluklarına neden olur. Oksidatif stres, mitokondriyal hasara, oksijen dağılım ve tüketimi arasında dengesizliğe neden olarak oksijen açlığı oluşur (18).

Erken sepsisin hayvan ve insan modelleri, dolaşım yetersizliğinin, sistemik oksijen temini ve talebi arasında bir dengesizlik oluşturduğunu, global doku hipoksisi yarattığını ve oksijen açlığını arttırdığını defalarca göstermiştir. Dolayısıyla dolaşım yetersizliği; hipovolemi, vazomotor tonus kaybı, miyokardiyal depresyon, artan metabolik ihtiyaç, çoklu organ işlev bozukluğu, mikrosirkülasyon ve mitokondriyal bozuklukların bir kombinasyonudur (18, 19).

Sistemik oksijen teminindeki bir azalmayı, sistemik oksijen ekstraksiyon oranındaki bir artış ve santral venöz oksijen ve karışık venöz oksijen doygunluğunda bir azalma izler (20). Sistemik oksijen ekstraksiyon oranındaki bu artış, sistemik oksijen talebine uyan kompensatuvar bir mekanizmadır ve artan mortalite ile ilişkilidir (20, 21). Anaerobik metabolizma, bu kompensatuvar mekanizmanın sınırına ulaşıldığında ortaya çıkar ve bu da laktat üretimine yol açar. Bu kritik sistemik oksijen teminine bağlı fazda, laktat konsantrasyonları sistemik oksijen

temini ve santral venöz oksijen doygunluğunun karışık venöz oksijen doygunluğa oranı ile ters orantılıdır (22).

2.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri

1979 ve 1987 yılları arasında, gram-negatif bakteriler sepsise neden olan başlıca organizma iken, sonraki yıllarda gram-pozitif bakteriler yaygın olarak rapor edilmiştir. 2000 yılına gelindiğinde sepsise neden olduğu belirlenen vakaların %52.1 i gram-pozitif bakteriler, %37,6 sı ise gram-negatif bakteriler oluşturmuştur. Mantar organizmalarının neden olduğu sepsis vakaları 1979 yılından 2000 yılına %207 artmıştır (23).

2000 yılından 2015' e kadar geçen zamanda, düşük ve orta gelirli ülkelerde antibiyotik tüketiminin %65 arttığı bildirildi (24). Antibiyotiklerin genel uygulanabilirliğine olan inanç, antibiyotiklerin gerekli gereksiz aşırı kullanılmasına, dolayısıyla antimikrobiyal direnç gelişimine yol açmıştır (25).

65 yaş üstü hastalar sepsis için önemli bir risk faktörüdür (26). İleri yaş bağımsız mortalite göstergesidir.

Kadın cinsiyette sepsis prevalansı erkeklere göre daha düşüktür. Fakat kadın cinsiyet, yoğun bakım şartlarındaki şiddetli sepsisi olan hastalarda mortalite açısından yüksek mortalite ile ilişkilidir (27). Cinsiyetler arasında farklı sepsis prevalansı muhtemel sebebi hormonal değişiklikler ve genetik faktörler olduğu düşünülmektedir (28).

Siyahı ırka sahip hastalarda şiddetli sepsis görülme oranı beyaz ırka göre yüksek bulunmuş ve yoğun bakımda tedavi almakta olanlarda daha yüksek mortalite sahip olduğu gösterilmiş (29). Irka bağlı saptanan farklılığın nedeni henüz saptanmamıştır.

Obezite, çeşitli morbid durumlar için bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, enfeksiyon ve sepsis ile ilişkisi yeterince anlaşılmamıştır. Fakat kanıtlar obezitenin hastaları enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirdiğini göstermektedir (30).

Sepsisi olan hastaların büyük bir çoğunluğunun en az bir adet kronik hastalığı mevcuttur. Bu hastalıklar; diabetes mellitus, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları ve malignite olarak sayılabilir (31).

Bakım tesislerinde uzun süreli kalmak, yetersiz beslenme, yetersiz özbakım ve kronik immünesupresif ilaç kullanımı enfeksiyon riskini dolayısıyla sepsis gelişme riskini arttırmaktadır.

2.5. Belirti ve Bulgular

Sepsisli bir hastaya yaklaşım, sistemik enfeksiyon varlığının ve ana enfeksiyon kaynağının lokalizasyonunun belirlenmesine dayanır. Bu durum kaynağa yönelik en uygun tedavinin verilmesini sağlar. Sıklıkla sepsisin kaynağı saptanamaz, bu koşullarda erken teşhis ile geniş spektrumlu tedavilere izin verilir (32).

Septik hastalarda taşikardi, takipne, hipertermi, hipotermi bulguları eğer tablo ciddi ise hipotansiyon bulgusu görülebilir. Septik hasta sıklıkla kızamık ve sıcak bir cilt ve erken dönemdeki vazodilatasyon ve hiperdinamik duruma bağlı iyi perfüze olmuş ekstremiteler ile görülür. Öte yandan ileri dönemde dolaşım bozukluğuna bağlı olarak siyanoz görülebilir (32).

2.5.1. Organ sistem disfonksiyonu

Sepsis kaynaklı organ disfonksiyonu, hastalığın patogenezindeki ana etkidir. Sepsis mortalitesi etkilenen organ sistemleri sayısı arttıkça artmaktadır. Organ disfonksiyonu olmayan sepsis hastalarında mortalite oranı %1 iken tek organ sistemi ile %6, iki organ sistemi ile %13, üç organ sistemi ile %26 ve dört organ sistemi veya daha fazla olması durumunda %53 mortalite saptanmış (33).

Nörolojik disfonksiyon; sepsisi olan hastalarda yaygın olarak septik ensefalopati olarak tanımlanan, bilinç durumu değişikliği ve letarji ile ortaya çıkan nörolojik bozukluklar görülebilir. Septik ensefalopati olan hastalarda mortalite oranı, anlamlı nörolojik tutulumu olmayan septik hastalardan daha yüksektir. Patofizyolojik süreci açıklanamamışta olsa, direkt bakteriyel invazyon, endotoksemi, değişmiş serebral perfüzyon veya serebral metabolizmanın değişmesi, metabolik bozukluklar, çoklu organ yetmezliği ve iyatrojenik hasarın katkıda bulunduğu söylenebilir (32).

Kardiyovasküler disfonksiyon; sepsiste sıkça görülen organ sistemi disfonksiyonudur. Kardiyovasküler disfonksiyon ve yetmezlik, direkt miyokardiyal depresyon ve dağılım şokundan kaynaklanır. Toksik mediatörlerin direkt etkisi kadar konağın mediyatörlerinin de harekete geçmesi dağılım şokuna neden olur. Sepsis erken döneminde artmış kardiyak output

ve azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterize hiperdinamik durum gelişir. Artmış kardiyak outputa rağmen ejeksiyon fraksiyonu azalmış ve ventriküler dilatasyon gelişir. Yoğun sıvı resüsitasyonu, genellikle ön yükü ve ejeksiyon fraksiyonunu arttırır. Septik şoktan kaynaklanan kardiyovasküler bozukluklar geri döndürülebilir (32).

Pulmoner disfonksiyon; akciğer tutulumu çoğunlukla enfeksiyona verilen inflamatuvar yanıt nedeniyle olur. Bu etkiler sepsise neden olan birincil enfeksiyondan bağımsızdır. Nötrofillerin erken infiltrasyonu, sürfaktan disfonksiyonu ve ödem, monosit infiltrasyonuna ve fibroze neden olur. Belirgin sola şant, arteriyel hipoksemi ve inatçı hipoksemi oluşur. Sepsisteki yüksek katabolizma nedeniyle pulmoner sistem üzerine çok fazla yük oluşturur. Pnömoninin sepsisin kaynağı olup olmasına bakılmaksızın yaygın pulmoner sonlanım, akut respiratuar distres sendromudur (ARDS). ARDS tanımı klinik üzerinedir ve radyografik bulguların gelişmesinden saatler, günler sonra ortaya çıkar. Alveolokapiller membran hasarı nedeniyle sıvı, alveollerde birikir (32).

Böbrek disfonksiyonu; akut böbrek hasarı azotemi, oligüri veya anüri şeklinde kendini gösterebilir. Akut böbrek hasarı riskini arttıran faktörler ise, önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu, hipotansiyonun derinliği ve süresi, dehidratasyon ve nefrotoksik maddelerin kullanımınıdır. Hipoperfüzyondan kaynaklanan renal iskemik hasar, sepsiste akut böbrek hasarının patogenezindeki majör faktördür. Akut böbrek hasarına etki eden diğer faktörler, nötrofil-endotelial etkileşimlerden açığa çıkan toksik ürünler, çeşitli mediatörler tarafından oluşan endotel hasarı, reperfüzyon hasarı ve mikrovasküler trombozlardır (34).

Gastrointestinal disfonksiyon; sepsis ve şok durumunun, içi boş organların ve bu organların oksijenizasyonuna olumsuz etkileri vardır. İleus hipoperfüzyona eşlik ederek dolaşım bozukluğunu arttırır. Splanklik kan akımı doğrudan ortalama arter basıncıyla ilişkilidir, bundan dolayı hemodinamik disfonksiyon iç organların metabolizması üzerinde en büyük paya sahiptir (32).

Endokrin disfonksiyon; mutlak veya rölatif adrenal yetmezlik sepsiste sık görülen durumdur. Dolaşımdaki sitokinlerin dengesine bağlı olarak hipotalamo-hipofizer aksın aktivasyonu ya da inaktivasyonu mümkündür. Sepsisteki adrenal yetmezliğe katkıda bulunabilecek diğer faktörler; adrenal kortekste kan akışının azalması, hipofiz fonksiyonunda azalma ve ağır stres nedeniyle adrenokortikotropik hormonun hipofiz sekresyonunu azaltması sayılabilir (32).

Hematolojik disfonksiyon; sepsis özellikle koagülasyon sisteminin birçok bölümünde anormalliklere neden olur. Endoktoksin, TNF- α ve IL-1 anahtar mediatörlerdir. Ekstrinsik yolun patolojik aktivasyonu, protein C, protein S ve fibrinoliz, temel koagülasyon faktörlerinin tüketimi ile dissemine intravasküler koagülasyona sebep olur. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu, fibrin birikimi ve mikrovasküler trombüs üretir. Bu trombüslerin devamlı birikmesi ile organ perfüzyonu bozulmaya başlar ve nihayetinde organ yetmezliği gelişebilir (32).

2.6. Tanı

Sepsis, şüpheli veya konfirme edilmiş enfeksiyon, sistemik inflamasyon ve organ disfonksiyonu ve veya doku hipoperfüzyonu kanıtlarına dayanan klinik bir tanıdır (35). Septik şok ise uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör ihtiyacı ve yüksek laktat değeri olması durumudur.

Sepsis ve septik şokun ayırıcı tanısı diğer şok nedenlerini içerir. Sepsisi taklit eden bu şoklar, kardiyojenik, hipovolemik, anaflaktik, nörojenik veya obstrüktif şok ve endokrin bozukluklardır. Yüksek sepsis sıklığı göz önüne alındığında acil serviste diferansiyasyon edilememiş şoklu hastaların % 40 oranında olduğunu düşünmek gerekir (34).

Sepsis teşhis edildikten sonra kaynağı aramaya başlamak önemlidir fakat bu durum resüsitatif tedavileri ve antimikrobiyal tedaviyi aksatmamalıdır. Çoğunlukla kaynak açıktır; pulmoner, genitoüriner, deri ve yumuşak doku ya da intra-abdominal kaynaktır. Bununla birlikte enfeksiyon odağı bazen kolayca saptanamaz. En sık görülen sepsisi tetikleyen durum akut bakteriyel pnömonidir (34).

Akut piyelonefrit tipik olarak gram negatif enterik bakteriler veya enterokoklara bağlı gelişir ve şiddetli sepsisin başka sık görülen nedenlerindedir. Diğer abdominal tetikleyiciler, nadir olmakla birlikte yıkıcı septik şok kaynağı olabilen kolesistit ve kolanjittir ve her ikisi de acil cerrahi değerlendirme gerektirir.

2.7. Tedavi

Sepsis hastalarını erken tanımak ve tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak mortalite ve morbidite açısından oldukça önemlidir. Hastalar başvurudan sonra 1 saat içinde doğru şekilde tedavi edilirse, hayatta kalma oranlarının %80 veya daha fazla olabileceği,

bununla birlikte başvurudan 6 saat sonra başlanan tedavi ile hayatta kalma olasılığının %30'dan fazla olduğu gösterilmiştir (36). Şiddetli sepsisin ilk tedavisinin ve stabilizasyonunun temel taşları, hemodinamik unstabilitenin erken tanınması, erken tersine çevrilmesi veya önlenmesi ve erken enfeksiyon kontrolüdür (35). Resüsitasyonda sıvı verilmesi, sıklıkla yanıtın değerlendirilmesi ve duruma göre vazopressörler dahil yardımcı tedavilerin eklenmesi temel alınır. Resüsitasyon titresinin spesifik yöntemi, erken ve agresif tedaviden daha az önemlidir. Resüsitasyondaki hedefler preloadu arttırmak, doku perfüzyonunu ve oksijen dağılımını iyileştirmektir. Belirli bir sıvı miktarı yoktur, ancak çoğu hastada optimal sonuçlara ulaşmak için ilk altı saat içinde toplam 2 ile 5 litre kristaloid gerektirecektir. Benzer şekilde, kan basıncı hacme yanıt vermediğinde veya hacim yüklenmesi muhtemel görüldüğünde vazopressörler geciktirilmemelidir (34). Acil servise sepsis ve septik şok kliniği ile başvuran yetişkin hastaların dahil edildiği retrospektif bir analizde, sepsis başlangıcından sonraki 3 saat içinde 30mL/kg kristaloid sıvı tedavisi almamanın, hastane içi ölüm oranlarının artmasına, hipotansiyonun gecikmeli şekilde düzelmesine, son dönem böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere komorbiditelerden bağımsız olarak yoğun bakımda kalış süresini uzattığını göstermiştir (37). Tedaviye antimikrobialleri eklemeyen önce mümkün olduğu durumda olası enfeksiyöz ajanlar için gerekli taramaları yapmak önemlidir (9). Sepsis ve septik şok şüphesi olan hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce, eğer antimikrobiallerin başlamasında 45 dakikadan daha fazla gecikmeye yol açmayacaksa uygun kültürler alınmalıdır (12). Sepsis hastasındaki mortaliteyi azaltmadaki en önemli kısım uygun antimikrobiallerin başlanmış olmasıdır (38, 39, 40).

Sepsisin belirti ve bulguları nonspesifik olup sıklıkla genellikle birçok diğer hastalığı taklit eder (41, 42, 43). Çünkü sepsis tanısı için altın standart bir test yoktur, organ disfonksiyonu olan bir hastada tek başına kimse sepsis ayırıcı tanısına gidemez. Bazı çalışmalarda, başlangıçta sepsis teşhisi konmuş olan hastaların üçte birinden fazlasında enfeksiyöz olmayan hadise olduğu ortaya çıkmıştır (41, 44, 45). En iyi uygulama, özellikle bir hastanın klinik gidişatı hastaneye kabul edildikten sonra önemli ölçüde değişebileceği ve sepsis tanısı olasılığını artırabileceği veya azaltabileceği için, diğer tanılarının daha fazla veya daha az olası olup olmadığını belirlemek için hastayı sürekli olarak değerlendirmektir. Bu belirsizlikle birlikte, antibiyotikleri azaltmanın veya kesmenin ne zaman uygun olduğunu belirlemede önemli zorluklar olabilir.

Acil servisteki sepsis hastasının resüsitasyonundaki amaç sirkülasyondaki volümü yerine koymaktır. Bunun için ilk olarak 20-30 mg/kg kristaloid bolusu sağlanır. Ortalama 70 kilogram ağırlığındaki bir hasta için yaklaşık olarak 1-2 litre laktatlı ringer veya normal salin solüsyonu anlamına gelir. Tek başına salin ile yüksek volüm infüzyonlarında hiperkloremik metabolik asidoza neden olabilir. Geniş çaplı bir randomize çalışmada, saline karşı dengeli sıvılara (örneğin laktatlı ringer) karşı etkileri incelenmiş ve dengeli sıvıların kullanımının sepsiste daha az akut böbrek hasarına neden olduğu ve mortalite üzerinde mütevazı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (46, 47). Dengeli sıvılar, özellikle daha kritik hastalarda veya çok miktarda sıvı ihtiyacı olan hastalarda tercih edilmektedir. Erken sepsis bakımında kolloidlere ihtiyaç yoktur ve hidroksietil nişasta akut böbrek hasarını kötüleştirebilir (34).

Sıvı replasmanındaki en önemli nokta, hastanın volüm replasmanına duyarlı olup olmadığı belirlenmesidir. Sıvı tedavisini hastaya uygun şekilde uygulamak için dinamik preload ölçüm yöntemleri ve volüm yanıtını değerlendiren testler kullanılmaktadır. Aynı zamanda doku perfüzyonu ve mikrosirkülasyonu değerlendirmekte tedavi açısından yol gösterici olabilir (48). Sepsis erken döneminde hedefe yönelik volüm tedavisi uygulanan hastalarda kardiyak kollaps nedeniyle gelişen mortalite oranı ile, konvansiyonel volüm tedavisi alan hastaların mortalite oranı daha düşük saptanmıştır (49).

Hasta daha fazla sıvı replasmanına yanıt vermediğinde, vazopressör tedavi ile perfüzyon desteklenmelidir. Genel olarak, 65 mmHg'lık bir ortalama arteriyel basınç hedeflenir; daha yüksek basınçların tedavide yardımcı olmaz (50). Başlangıçta periferik yoldan vazopressör kullanımı güvenlidir. Eğer yüksek doz ve devamlı infüzyon gerekli ise ekstravazyonu ve doku nekrozunun sınırlamak için santral venöz yollar tercih edilir. Septik şokta, ikili α ve β -adrenerjik etkileri, periferik vazokonstrüksiyon ve kardiyok inotropideki sonuçları nedeniyle norepinefrin en iyi tercihtir (34). Dopamin ile karşılaştırıldığında, en belirgin olarak disritmi görülmesi ve yüksek komplikasyon oranı nedeni ile artık rutin önerilmemektedir (51). Vazopressin ikinci sıra ajandır ve norepinefrin dozunun düşürülmesine olanak sağlayabilir (52). Epinefrin uygun doz ayarı yapıldığında norepinefrin yerine seçenektir ancak epinefrinin hatalı dozlardaki riski norepinefrini üstün kılabilir (53). Hastada taşiaritmi problemi var ise saf α -adrenerjik agonist olan fenilefrin bir seçenektir (34).

Zamanla laktattaki azalama, yeterli doku perfüzyonunun yeniden sağlandığını gösterir. 1 ila 2 saat ara ile aynı yöntemle laktat değeri ölçümünde; %10 veya daha fazla düşüş, düzelmiş

linik yanıtla ilişkilidir (54). Buna rağmen daha yüksek oranlarda laktat klirensinin hedeflenmesinin daha iyi sonuçlar doğurup doğurmayacağı konusunda yeterli kanıt yoktur.

Sepsis için mümkün olan en kısa sürede geniş spektrumlu antimikrobiyaller verilmelidir (35). Hastane öncesi seftriakson ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma, antibiyotiklere başlanma süresinin kısalmasına rağmen mortalite üzerine bir etki olmadığını, mümkün olan en kısa sürede fakat tam bir zaman hedefi olmadığını göstermiş (55). Monoterapiye karşı kombine antimikrobiyal tedavilerin, potansiyel olarak daha yüksek bakterisidal aktivite oranları nedeniyle daha iyi sonuçlar verir (56). Sepsiste antimikrobiyallerin erken başlanmasının yanında kaynak kontrolü için kültürlerde önemlidir. Kültürlerin alınması antimikrobiyal tedavi başlanmasını geciktirmemelidir.

Albüminin onkotik basıncı sürdürme olasılığı kristaloidlere göre teorik olarak daha yüksek olmasına rağmen, daha maliyetlidir ve rutin kullanımında net faydası yoktur (57). Yeterli oranda kristaloid infüzyonu sonrası albümin alan hastalarda, daha yüksek kan basıncı ve daha yüksek statik dolum basıncı görülmüştür (57, 58).

Hiperglisemi (>180mg/dL), hipoglisemi ve glisemik değişkenlikteki artış, sepsis hastalarında mortalite ile ilişkilidir (59, 60, 61). Amerikan Diyabet Derneği, kritik hasta bakımında glisemik kontrol için 140-180 mg/dL' lik hedef glukoz aralığı tavsiye etmiştir (62).

Sistemik kortikostreoidler, sepsisin tedavisinde kullanılan tek anti-inflamatuar ajandır ve kullanımı konusu tartışmalıdır (63, 64, 65). Hidrokortizon, septik şokta ve mekanik ventilasyon uygulananlarda şokun geri dönüş süresini kısaltır, ancak mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir (34). En az 6 saat süreyle refraktör septik şoku olan hastaları hidrokortizon ve fludkortizon kombinasyonundan mortalite açısından fayda görebilir (66).

Vitamin C'nin anti-inflamatuar özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (67). Fakat tek başına vitamin C tedavisinin sepsiste mortalite üzerine etkisi henüz ispatlanamamıştır. Buna rağmen rutin kullanımına devam edilmektedir.

2.8. Nötrofil Lenfosit Oranı

Tam kan sayımı ucuz, hızlı sonuç veren ve kolay ulaşılabilir bir tetkiktir. Bu tetkikten elde edebileceğimiz nötrofil ve lenfosit sayılarının birbirine oranı son yıllarda birçok çalışmada yer almaktadır.

Endotoksemiye takiben dolaşımdaki nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı azalır (68). Bundan dolayı tam kan sayımından elde edebildiğimiz nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı inflamatuvar süreçlerde yol gösterici olduğu düşünülmüş ve son yıllarda nötrofil lenfosit oranı ile ilgili çeşitli klinik durumlarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (69, 70).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NLO'nun anjiyografi veya appendektomi gibi bazı tıbbi girişimlerde oluşabilecek morbidite ve mortalitenin hesaplanmasında, bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabilineceği konusunda bulgulara rastlanmıştır (71, 72).

Halen farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerde NLO'nun normal değer aralıkları konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.11.2022 tarihli 2022/4038 karar sayısı ile onaylanmıştır. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Araştırmanın Özellikleri

Çalışmamız retrospektif inceleme ile yapılmıştır. Çalışmamıza 01.01.2019 ile 01.11.2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servis Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavisi yapılmış ve aşağıda belirtilen dahil edilme kriterlerini karşılayan sepsis tanılı hastalar dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında Acil Yoğun Bakımda takibi yapılan sepsis tanılı 743 hasta dosyası geriye dönük olarak taranmıştır. Kliniğimiz üçüncü basamak üniversite hastanesi olup kendi bünyesinde 10 yataklı yoğun bakım ünitesi mevcuttur. Yıllık ortalama 100000 hasta acil servisimize başvurmakta olup, yaklaşık 350 hasta Acil Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilmektedir. Merkezi ve üniversite hastanesi olması sebebiyle, çevre ilçe hastanelerinden ve diğer merkezi hastanelerden bir çok kritik hasta hastanemize sevk edilmektedir. Yoğun bakım ünitemize yatış verilmeyen fakat yoğun bakım takibi gereken ve ilgili klinik tarafınca yoğun bakım yatışı verilmiş fakat uygun yoğun bakım yatağı bulunamayan hastaların takip ve tedavisine başlanmaktadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Covid-19 tanısı almış olan hastalar
- Başvurudan bir ay öncesine kadarki süreçte kemoterapi almış olan hastalar
- Başvurudan iki hafta öncesine kadarki süreçte kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar
- Başka bir merkezde antibiyoterapisi başlanıp kliniğimize sevk edilen hastalar
- Kemik iliği depresyonu saptanan hastalar

- Hematolojik hastalığı olan hastalar
- Eksik verileri olan hastalar

Sepsis tanısı almış 763 hastadan, başka bir sebeple yoğun bakıma kabulü yapıp takibinde sepsis gelişen 96 hastanın bilgileri çalışmaya dahil edilmedi. Son bir ay içerisinde kemoterapi aldığı için 14 hasta, hematolojik hastalığı olan 32 hasta, son iki hafta içerisinde kan ürünü transfüzyonu alan 3 hasta, nötropeni saptanan 39 hasta, tedavisi devam etmekte iken başka bir sağlık kuruluşuna sevk edilen 26 hasta, kendi isteği ile taburcu olan 3 hasta ve takibinde Covid-19 tanısı alan 13 hasta çalışmadan çıkarıldı. 15 hastanın da dosya verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 522 hastanın verileri analiz edildi.

Verilerin toplanmasında ENLIL-HIS versiyon 3.23 hastane bilgi yönetim sisteminden yararlanıldı. Hasta dosyaları incelenmesinde başvuru şikayetleri, anamnezleri, fizik muayene bulguları, tanı kodları ve konsültasyon formları dikkate alınarak sepsis tanısına karar verildi.

Hasta bilgileri hasta veri formlarına işlendikten sonra Microsoft Office Excel uygulamasına aktarıldı. Hasta veri formuna, demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), vital parametreler(sistolik,diyastolik ve ortalama arteriyel basınç değerleri, nabız, saturasyon, solunum sayısı ve ateş), hastanın mevcut hastalıkları, ilk 24 saat içerisinde pozitif inotropik ajan ihtiyacı olup olmadığı, yoğun bakımda kalış süresi, hastane içi sonlanım bilgileri(exitus, taburcu, sevk ve kendi isteği ile taburcu) ve hastaların acil servis başvurusunda eş zamanlı alınmış olan laboratuvar tetkikleri(prokalsitonin, nötrofil, lenfosit ve laktat) not edildi.

Enfeksiyona karşı düzensiz yanıt sonucu oluşan hayati tehdit eden organ disfonksiyonu olan hastalar sepsis olarak kabul edildi. Yeterli sıvı replasmanına rağmen ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak için pozitif inotrop başlanan ve laktat değeri 2 üzerinde olan septik şok kabul edildi.

3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım

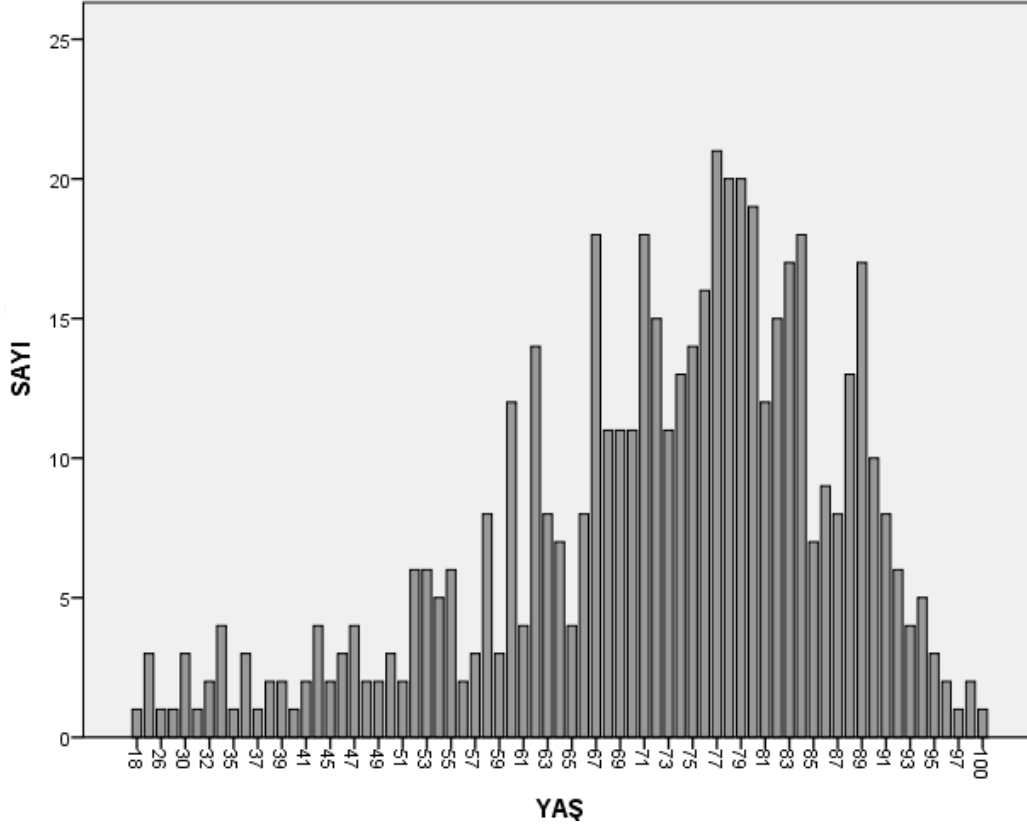
göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve “Fisher’s Exact test” tercih edildi. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman korelasyon testleri” kullanıldı. NLO ve prokalsitonin seviyelerinin mortalite ve septik şok üzerindeki belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi %95 güven aralığında eğri altında kalan alan (AUC) şeklinde ifade edildi. ROC analizinde Youden indeksi ile belirlenen eşik değer için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 522 hastanın yaş ortalaması $71,9 \pm 14,9$ (18-100 yaş) idi. Hastaların yaş dağılımları Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımları

Olguların %40’ı kadın, %60’ı erkekti. Erkek/kadın oranı 1,5/1 idi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%87,1) komorbidite izlenmişti. En sık izlenen komorbiditeler sırasıyla HT (%41,6), DM (%29,5) ve KAH (%20,7) idi. Tablo 1’de hastaların sosyodemografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik	Sayı (yüzde)
Yaş*	71,9 ± 14,9
Cinsiyet	
Kadın	209 (40,0)
Erkek	313 (60,0)
Komorbidite varlığı	456 (87,4)
HT	217 (41,6)
DM	154 (29,5)
KAH	108 (20,7)

*Ortalama ± SD, HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KAH; koroner arter hastalığı

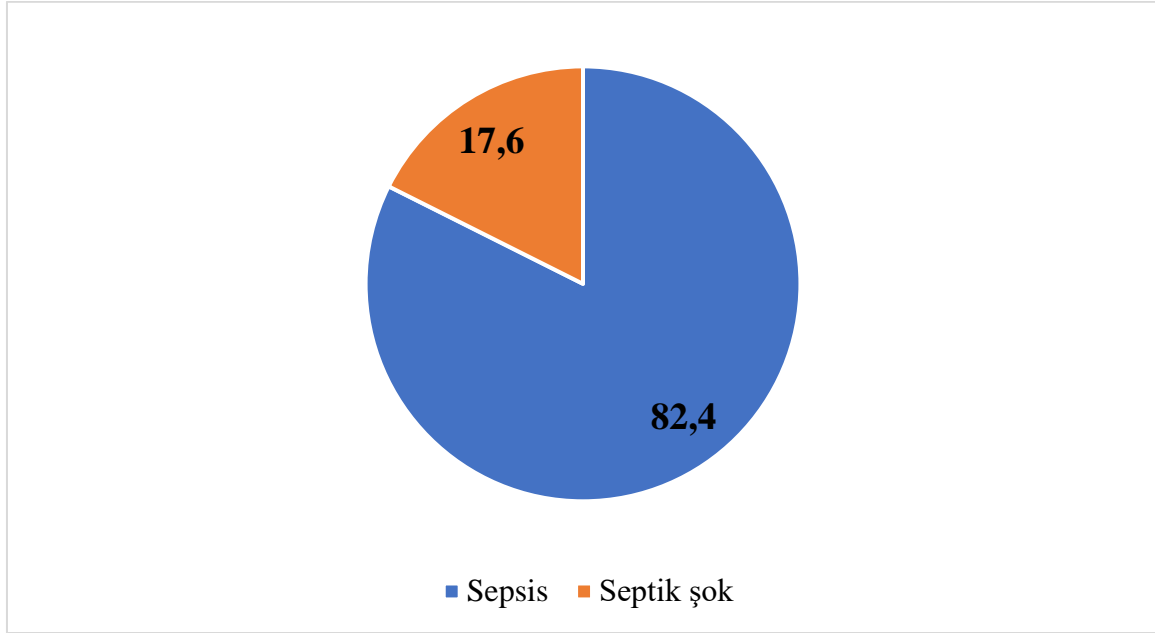
Lokalizasyonlarına göre sınıflandırıldığında en sık izlenen sepsis türleri pnömosepsis (%28,7), ürosepsis (%13,2), kolanjiyosepsis (%8,4) ve ensefalit (%3,8) idi. Olguların %45,8'inde sepsis odağı tespit edilememişti. Hastaların %23'ünde ilk 24 saat içerisinde inotrop ihtiyacı mevcuttu. YBÜ kalış süresi median 6 gün idi (1-90 gün). Tablo 2'de hastaların klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Sayı (yüzde)
Sepsis şiddeti	
Sepsis	430 (82,4)
Septik şok	92 (17,6)
Tanı	
Sepsis (odak tespit edilemeyen)	239 (45,8)
Pnömosepsis	150 (28,7)
Ürosepsis	69 (13,2)
Kolanjiyosepsis	44 (8,4)
Ensefalit	20 (3,8)
İnotrop ihtiyacı (ilk 24 saat)*	120 (23,0)
YBÜ kalış süresi (gün)*	6 (1-90)

*Median (min-max), YBÜ; yoğun bakım ünitesi

Hastaların YBÜ kabulünde sepsis şiddeti değerlendirildi. Olguların %82,4'ünde sepsis, %17,6'sında septik şok mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların sepsis şiddetine göre dağılımı

Hastaların acil servis başvurusunda değerlendirilen vital bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların başvurudaki vital bulguları

Özellik	Ortalama \pm SD	Min-max
SpO2 (%)	90 \pm 8	45-100
SKB (mmHg)	112 \pm 29	40-210
DKB (mmHg)	64 \pm 16	20-110
OAB (mmHg)	79 \pm 19	26-140
SS (/dk)	22 \pm 6	10-46
Vücut sıcaklığı ($^{\circ}$ C)	36,6 \pm 0,7	34,7-39,5
Nabız (/dk)	102 \pm 26	30-200

*SpO2; oksijen satürasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı

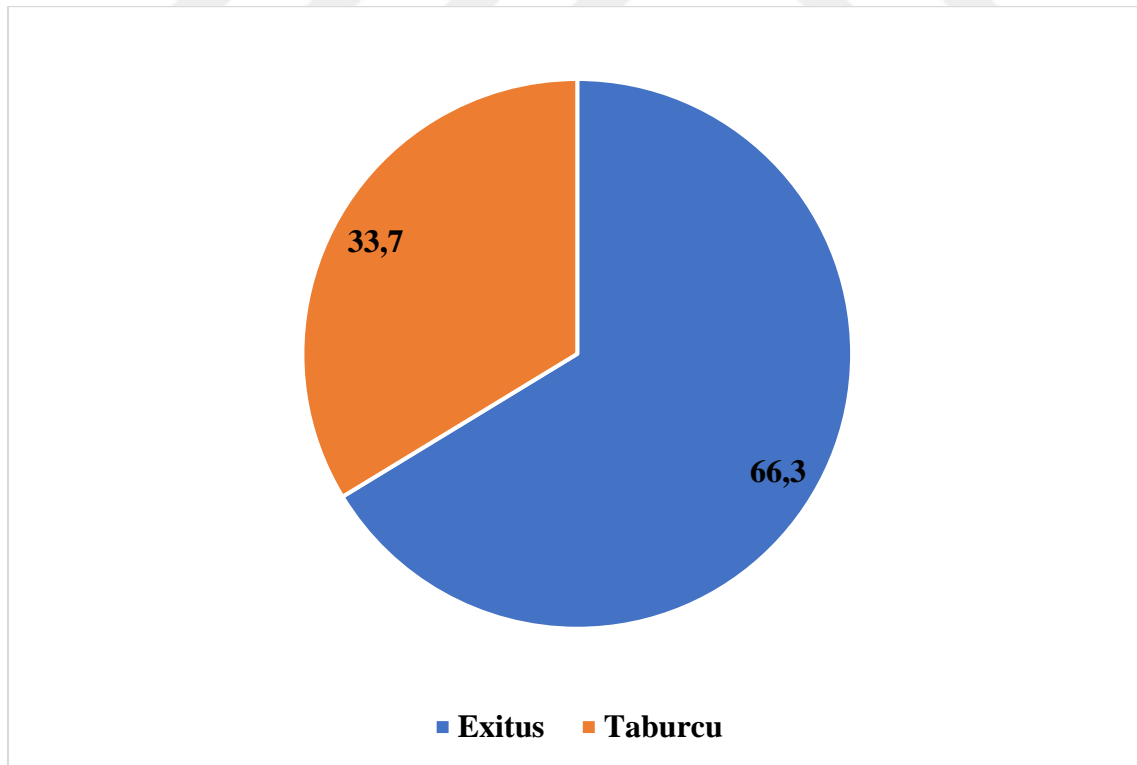
Hastaların acil servis başvurusunda ilk ölçülen median nötrofil seviyesi $11,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit seviyesi $0,90 \times 10^3/\mu\text{L}$, NLO seviyesi ise 12,8 idi. Median prokalsitonin seviyesi 1,73 ng/ml, laktat seviyesi ise 2,5 mmol/L idi (Tablo 4).

Tablo 4. Acil servis başvurusunda değerlendirilen laboratuvar parametreleri

Özellik	Median (min-max)
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	11,3 (1,0-85,4)
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,90 (0,03-9,63)
NLO	12,8 (0,6-193)
Prokalsitonin (ng/mL)	1,73 (0,02-424)
Laktat (mmol/L)	2,5 (0,3-19,0)

*NLO; nötrofil/lenfosit oranı

Hastane sonlanımı ise olguların %66,3'ünde exitus (n=346), %33,7'sinde (n=176) taburcu idi (Şekil 3). Başka bir merkeze sevk edilen (n=26) ve kendi isteğiyle taburcu olan (n=3) hastaların verileri dahil edilmedi.



Şekil 3. Olguların hastane sonlanımına göre dağılımı

4.2. Gruplar Arası Analizler

Kaybedilen ve sağ kalan hastalar sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Kaybedilen olgularda komorbid hastalık varlığı ($p=0,031$) anlamlı derecede daha fazla iken, HT ($p=0,026$), ürosepsis ($p<0,001$) ve ensefalit varlığı ($p=0,011$) anlamlı derecede daha az idi. Kaybedilenlerde ilk 24 saat içerisinde inotrop ihtiyacı daha fazla ($p<0,001$), YBÜ kalış süresi ($p<0,001$) ise daha uzundu. Ancak diğer sosyodemografik ve klinik özellikler açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellik	Exitus (n=346)	Sağ kalanlar (n=176)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş*	72,4 ± 14,5	71,0 ± 15,7	0,329 [†]
Cinsiyet			0,399 ^{††}
Kadın	143 (41,3)	66 (37,5)	
Erkek	203 (58,7)	110 (62,5)	
Komorbidite varlığı	310 (89,6)	146 (83,0)	0,031^{††}
HT	132 (38,2)	85 (48,3)	0,026^{††}
DM	101 (29,2)	53 (30,1)	0,827 ^{††}
KAH	74 (21,4)	34 (19,3)	0,581 ^{††}
Tanı			
Sepsis (odak tespit edilemeyen)	167 (48,3)	72 (40,9)	0,111 ^{††}
Pnörosepsis	109 (31,5)	41 (23,3)	0,050 ^{††}
Ürosepsis	32 (9,2)	37 (21,0)	<0,001^{††}
Kolanjiyosepsis	30 (8,7)	14 (8,0)	0,781 ^{††}
Ensefalit	8 (2,3)	12 (6,8)	0,011^{††}
İnotrop ihtiyacı (ilk 24 saat)**	112 (32,4)	8 (4,5)	<0,001^{††}
YBÜ kalış süresi (gün)**	8 (1-90)	4 (1-90)	<0,001[‡]

*Ortalama ± SD, **Median (min-max), HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KAH; koroner arter hastalığı, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, [‡]Mann Whitney U testi

Sepsis şiddetine göre değerlendirildiğinde sepsis hastalarının %60,3'ü, septik şok hastalarının ise %94,6'sı kaybedilmişti. Sepsis şiddeti sepsisten septik şoka doğru gittikçe mortalite oranı artış göstermekteydi ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 6. Sepsis şiddetine göre olguların hastane sonlanımları

Özellik	Sepsis	Septik şok	p değeri
	(n=430)	(n=92)	
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Exitus	259 (60,3)	87 (94,6)	<0,001
Taburcu	171 (39,7)	5 (5,4)	

*Ki-kare analizi

Kaybedilen ve sağ kalan olguların vital bulguları karşılaştırıldı. Kaybedilenlerin SpO₂ ($p=0,001$), SKB ($p<0,001$), DKB ($p=0,002$) ve OAB ($p=0,001$) seviyeleri daha düşük, SS ($p=0,038$) ise daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların vital bulgular açısından karşılaştırılması

Vital	Exitus	Sağ kalanlar	p değeri
	(n=346)	(n=176)	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
SpO ₂ (%)	89 ± 9	92 ± 6	0,001
SKB (mmHg)	108 ± 28	118 ± 29	<0,001
DKB (mmHg)	62 ± 15	67 ± 15	0,002
OAB (mmHg)	77 ± 19	84 ± 19	0,001
SS (/dk)	23 ± 6	22 ± 5	0,038
Vücut sıcaklığı (°C)	36,5 ± 0,6	36,6 ± 0,8	0,075
Nabız (/dk)	103 ± 25	101 ± 26	0,625

*Bağımsız gruplarda t testi, SpO₂; oksijen satürasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı

Kaybedilen ve sağ kalan olguların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Kaybedilen hastaların laktat seviyesi anlamlı derecede daha yüksek izlenirken ($p<0,001$), nötrofil, lenfosit, NLO ve prokalsitonin seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Kaybedilen ve sağ kalan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Laboratuvar	Exitus (n=346)	Sağ kalanlar (n=176)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	11,3 (1,0-85,4)	11,4 (1,0-64,0)	0,385
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,90 (0,03-9,63)	0,88 (0,08-8,59)	0,973
NLO	13,3 (1,0-193)	11,7 (0,6-134)	0,470
Prokalsitonin (ng/mL)	1,95 (0,04-424)	1,34 (0,02-424)	0,585
Laktat (mmol/L)	2,9 (0,3-19,0)	2,1 (0,5-19,0)	<0,001

*NLO; nötrofil/lenfosit oranı

Laboratuvar parametreleri septik şok olan ve olmayan hastalar arasında analiz edildi. Septik şok olgularında NLO ($p=0,030$), prokalsitonin ($p<0,001$) ve laktat ($p<0,001$) seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Septik şok olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Septik şok (+) (n=92)	Septik şok (-) (n=430)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	11,9 (1,0-64,0)	11,2 (1,0-85,4)	0,169
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,79 (0,03-9,01)	0,91 (0,08-9,63)	0,161
NLO	18,7 (1,2-193,3)	12,4 (0,6-134,2)	0,030
Prokalsitonin (ng/mL)	9,0 (0,06-424)	1,4 (0,02-424)	0,010
Laktat (mmol/L)	5,5 (2,0-19,0)	2,1 (0,3-17,0)	<0,001

*NLO; nötrofil/lenfosit oranı

4.3. Roc Analizleri

Mortaliteyle ilişkili faktörler ROC analizleri ile değerlendirildi. Mortalitede en belirleyici parametrelerin sırasıyla YBÜ kalış süresi ($\text{AUC}=0,650$, $p<0,001$), laktat ($\text{AUC}=0,639$, $p<0,001$), SKB ($\text{AUC}=0,589$, $p<0,001$), OAB ($\text{AUC}=0,587$, $p<0,001$) ve DKB ($\text{AUC}=0,575$, $p=0,004$) olduğu izlendi. Bununla birlikte NLO, nötrofil ve lenfosit seviyesi

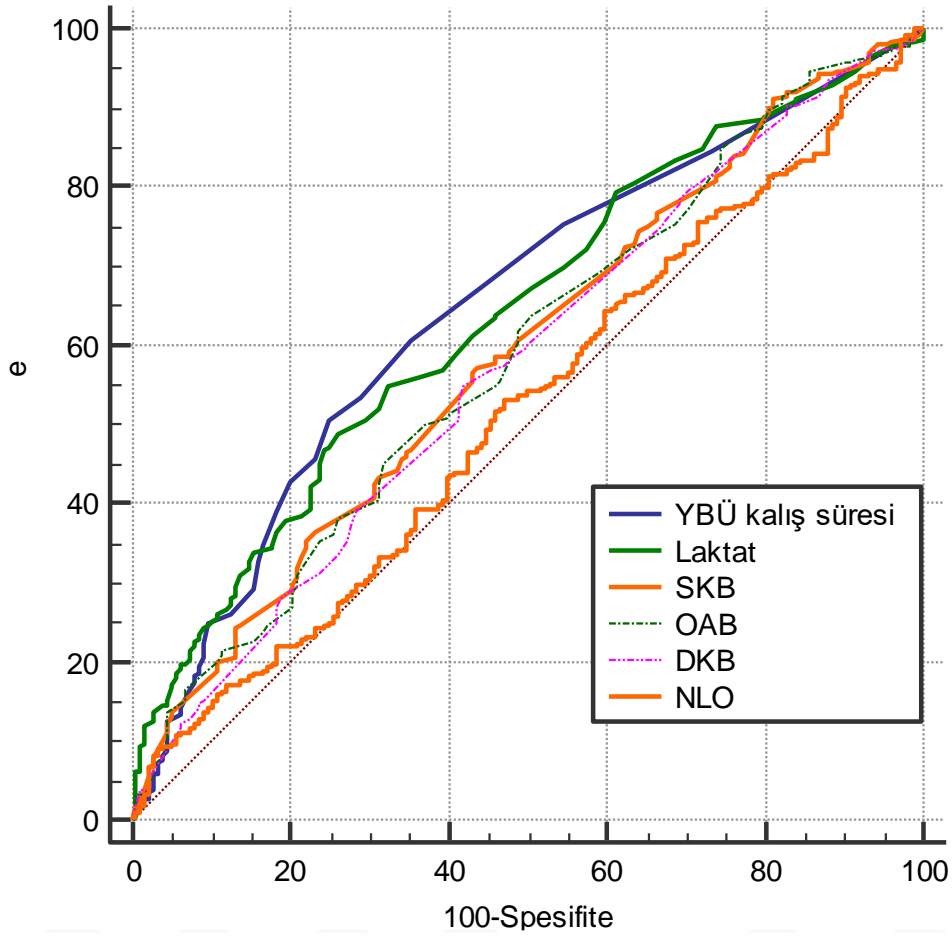
mortalitede belirleyici değildi. NLO'nun AUC değeri prokalsitoninden kısmen yüksek olmasına rağmen, iki parametrenin de mortalitedeki belirleyiciliği düşüktü (Tablo 10).

Tablo 10. Mortalitede belirleyici olan faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Parametre	AUC	%95 güven aralığı	p değeri
YBÜ kalış süresi	0,650	0,607-0,691	<0,001
Laktat	0,639	0,596-0,680	<0,001
SKB	0,589	0,545-0,631	<0,001
OAB	0,587	0,543-0,629	<0,001
DKB	0,575	0,531-0,618	0,004
SpO2	0,549	0,505-0,592	0,057
SS	0,543	0,499-0,586	0,100
Nabız	0,525	0,481-0,568	0,353
Nötrofil	0,523	0,479-0,567	0,377
Yaş	0,522	0,478-0,566	0,417
NLO	0,519	0,475-0,563	0,467
Vücut sıcaklığı	0,516	0,472-0,559	0,562
Prokalsitonin	0,515	0,471-0,558	0,605
Lenfosit	0,501	0,457-0,545	0,972

* SpO2; oksijen saturasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı NLO; nötrofil/lenfosit oranı, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, AUC=eğri altında kalan alan

Şekil 4'te mortalitede belirleyici olan faktörlerin ve NLO'nun ROC eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 4. Mortalitede belirleyici faktörlerin ROC analizleri

(Görselde mortalitede en belirleyici olan faktörler ve NLO gösterilmiştir)

ROC analizleri sonrasında sosyodemografik ve klinik faktörlerin mortalite için tanısal performansları analiz edildi. YBÜ kalış süresinin 7'nin üzerinde olması mortalitede %50,5 sensitivite, %75 spesifite göstermekteydi. Laktat seviyesinin 2,9 mmol/l üzerinde olması ise %48,8 sensitivite, %73,8 spesifiteye sahipti. NLO'nun 12,5'in üzerinde olması ise mortalitede %21,6 sensitivite, %53,1 spesifite göstermekteydi. Prokalsitonin seviyesinin 49 ng/mL üzerinde olması ise %7,5 sensitiviteye, %82,3 spesifiteye sahipti (Tablo 11).

Tablo 11. Demografik ve klinik faktörlerin sepsiste mortalite için tanısal performansları

Parametre	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
		%	%	%	%
YBÜ kalış süresi	>7	50,5	75,0	79,9	43,6
Laktat	>2,9	48,8	73,8	78,6	42,3
SKB	≤113	57,2	56,2	72,0	40,1
OAB	≤85	63,8	49,4	71,3	41,0
DKB	≤64	54,9	57,9	72,0	39,5
SpO2	≤86	26,0	86,3	78,9	37,3
SS	>20	58,6	52,2	70,7	39,1
Nabız	>104	45,0	61,3	69,6	36,2
Nötrofil	>19,4	21,6	86,9	76,5	36,1
Yaş	>64	77,5	31,8	69,1	41,8
NLO	>12,5	53,1	52,8	68,9	36,5
Vücut sıcaklığı	≤37,9	95,9	12,5	68,3	61,1
Prokalsitonin	>49	7,5	82,3	45,6	31,2
Lenfosit	>0,65	68,5	36,3	67,9	37,0

* SpO2; oksijen satürasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı NLO; nötrofil/lenfosit oranı, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

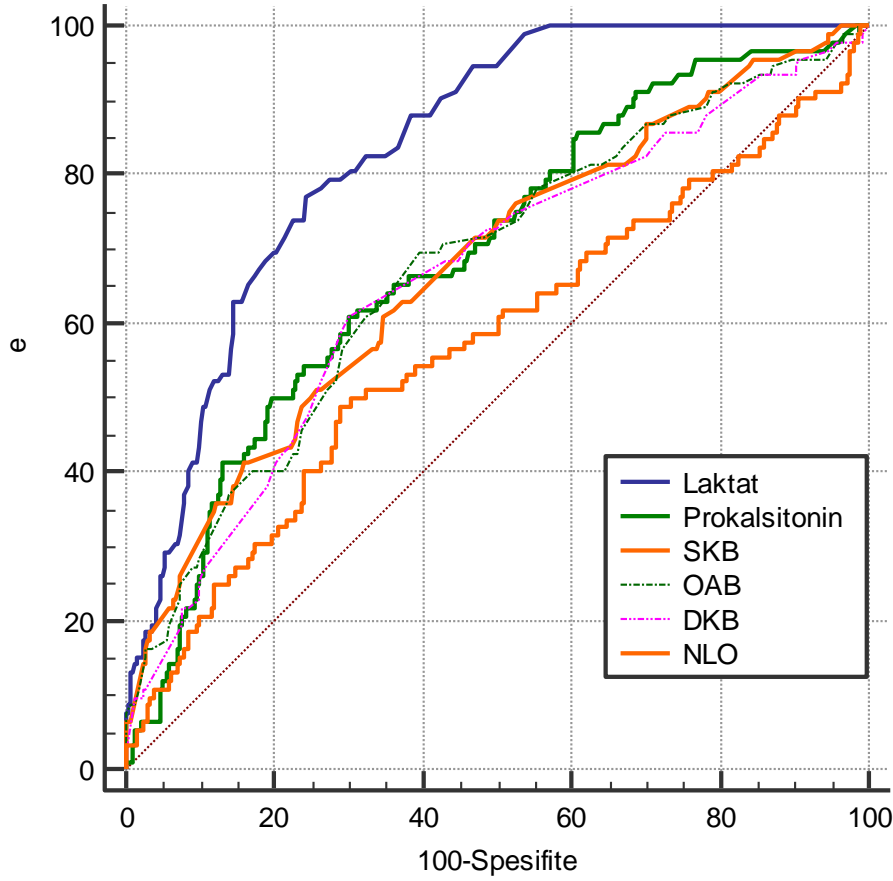
Septik şokla ilişkili faktörler ROC analizleri ile değerlendirildi. Septik şokta en belirleyici parametrelerin sırasıyla laktat (AUC=0,835, p<0,001), prokalsitonin (AUC=0,690, p<0,001), SKB (AUC=0,676, p<0,001), OAB (AUC=0,675, p<0,001), DKB (AUC=0,662, p<0,001), YBÜ’de kalış süresi (AUC=0,623, p<0,001) ve NLO (AUC=0,572, p=0,045) olduğu izlendi. Bununla birlikte, nötrofil ve lenfosit seviyesi septik şokta belirleyici değildi (Tablo 12).

Tablo 12. Septik şokta belirleyici olan faktörlerin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Parametre	AUC	%95 güven aralığı	p değeri
Laktat	0,835	0,801-0,866	<0,001
Prokalsitonin	0,690	0,649-0,730	<0,001
SKB	0,676	0,634-0,716	<0,001
OAB	0,675	0,633-0,715	<0,001
DKB	0,662	0,620-0,703	<0,001
YBÜ kalış süresi	0,623	0,580-0,665	<0,001
NLO	0,572	0,528-0,615	0,045
SS	0,558	0,514-0,601	0,090
Vücut sıcaklığı	0,547	0,504-0,591	0,146
Lenfosit	0,547	0,503-0,590	0,194
SpO2	0,547	0,503-0,590	0,164
Nötrofil	0,546	0,502-0,589	0,194
Yaş	0,545	0,501-0,588	0,160
Nabız	0,534	0,490-0,578	0,306

* SpO2; oksijen satürasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı NLO; nötrofil/lenfosit oranı, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, AUC=eğri altında kalan alan

Şekil 5'te septik şokta en belirleyici olan faktörlerin ve NLO'nun ROC eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 5. Septik şokta belirleyici faktörlerin ROC analizleri

(Görselde mortalitede en belirleyici olan faktörler ve NLO gösterilmiştir)

Sosyodemografik ve klinik faktörlerin septik şok için tanısal performansları analiz edildi. Laktat seviyesinin 3,5 mmol/L üzerinde olması septik şok tanısında %77,1 sensitivite, %75,5 spesifite göstermekteydi. Prokalsitonin seviyesinin 4,1 ng/mL üzerinde olması ise %61,9 sensitivite, %68,8 spesifite göstermekteydi. NLO'nun 20'nin üzerinde olması ise septik şokta %48,9 sensitiviteye ve %71,1 spesifiteye sahipti (Tablo 13).

Tablo 13. Demografik ve klinik faktörlerin septik şok için tanısal performansları

Parametre	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
		%	%	%	%
Laktat	>3,5	77,1	75,5	40,3	93,9
Prokalsitonin	>4,1	61,9	68,8	29,8	89,4
SKB	≤104	60,8	65,3	27,3	88,6
OAB	≤76	69,5	60,2	27,2	90,2
DKB	≤59	60,8	70,0	30,3	89,3
YBÜ kalış süresi	≤2	33,7	83,9	31,0	85,5
NLO	>20	48,9	71,1	26,6	86,7
SS	>24	46,7	66,2	22,9	85,3
Vücut sıcaklığı	≤36,8	86,9	23,2	19,5	89,3
Lenfosit	≤0,53	35,8	78,8	26,6	85,2
SpO2	≤92	55,4	55,8	21,2	85,4
Nötrofil	>18,8	30,4	82,0	26,7	84,7
Yaş	>64	82,6	27,4	19,6	88,1
Nabız	>113	38,0	69,3	21,0	83,9

* SpO2; oksijen satürasyonu, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SS; solunum sayısı NLO; nötrofil/lenfosit oranı, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

4.4. Korelasyon Analizleri

Demografik ve klinik faktörler arasındaki korelasyon analiz edildi. YBÜ kalış süresi ile prokalsitonin seviyesi negatif yönde koreleydi ($p<0,001$). Nötrofil sayısı ile lenfosit sayısı ($p=0,002$), NLO ($p<0,001$), prokalsitonin ($p<0,001$) ve laktat seviyesi ($p<0,001$) pozitif yönde koreleydi. Lenfosit sayısı ile NLO ($p<0,001$) ve prokalsitonin ($p<0,001$) negatif yönde koreleydi. NLO ile prokalsitonin ($p<0,001$) ve laktat ($p<0,001$) pozitif yönde koreleydi. Prokalsitonin seviyesi ile laktat seviyesi pozitif yönde ($p<0,001$) koreleydi (Tablo 14).

Tablo 14. Demografik ve klinik faktörler arasındaki korelasyon analizleri

		YBÜ kalış süresi	Nötrofil	Lenfosit	NLO	Pro-kalsitonin	Laktat
Yaş	Rho/r	-0,011	0,003	-0,030	0,015	-0,042	0,002
	p değeri	0,804	0,942	0,490	0,726	0,343	0,964
YBÜ süresi	Rho/r	-	-0,002	0,024	-0,046	-0,174	-0,067
	p değeri	-	0,970	0,579	0,296	<0,001	0,126
Nötrofil	Rho/r	-	-	0,133	0,551	0,178	0,210
	p değeri	-	-	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Lenfosit	Rho/r	-	-	-	-0,712	-0,247	-0,017
	p değeri	-	-	-	<0,001	<0,001	0,690
NLO	Rho/r	-	-	-	-	0,338	0,168
	p değeri	-	-	-	-	<0,001	<0,001
Prokalsitonin	Rho/r	-	-	-	-	-	0,320
	p değeri	-	-	-	-	-	<0,001
Laktat	Rho/r	-	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-	-

*YBÜ; yoğun bakım ünitesi, NLO; nötrofil/lenfosit oranı

**Pearson ve Spearman korelasyon testleri

5. TARTIŞMA

Sepsis hastalarında tanının ve anti-enfektif tedavilerin gecikmesi komplikasyon ve mortaliteyi arttırmaktadır. Kültür tabanlı yaklaşımlar ve antibiyotik duyarlılık testi tanıda gecikmenin en önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Hızlı tanı ve sepsis şiddetinin gösterilmesi amacıyla nükleik asid amplifikasyon yöntemleri, in-situ hibridizasyon tabanlı yöntemler ve kitle spektral yöntemler tanımlanmıştır, ancak oldukça kompleks olan bu yöntemlerin kullanımı belirli merkezlerle sınırlıdır (73). Ancak, özellikle sepsis şiddetinin gösterilmesi için daha hızlı yapılabilen, tekrarlanabilir ve ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır. Sepsis şiddetinin gösterilmesi için CRP, prokalsitonin, interlökin-6, lipopolisakkarid bağlayıcı protein ve suda çözünebilen ürokinaz plazminojen aktivatör proteini gibi biyokimyasal belirteçler tanımlanmıştır (74, 75, 76, 77). Bu yöntemler arasında CRP ve prokalsitonin yaygın şekilde kullanılmaktadır. CRP sepsis hastalarında prognoz için düşük duyarlılığa sahipken (78), prokalsitonin yüksek hassasiyete sahiptir (79). Ancak prokalsitonin CRP ve tam kan sayımı gibi parametrelere kıyasla pahalı bir yöntemdir (80). Çalışmamızda ise acil serviste ve acil YBÜ’de hastaların başvurusu ve takiplerinde istenen tam kan sayımından elde edilen NLO’nun sepsis şiddetinde ve prognozundaki önemini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda sepsis şiddetiyle NLO’nun ilişkili olduğu izlendi (AUC=0,572, p=0,045). Septik şok için NLO’nun 20’nin üzerinde olması %48,9 sensitivite, %71,1 spesifite göstermekteydi. Bulgularımız NLO’nun sepsis şiddetinin gösterilmesinde kullanışlı olduğuna işaret etmekteydi. Ancak ROC analizlerinde sepsis şiddetinin gösterilmesinde NLO’nun tanısal performansının prokalsitoninden (AUC=0,690) daha düşük olduğu izlendi. Prokalsitonin çalışmasının pahalı ve kısmen daha uzun süren bir yöntem olduğu dikkate alındığında, sepsis şiddetinin gösterilmesinde NLO iyi bir alternatif olabilir. Tam kan sayımı hospitalize hastaların takibinde kullanılan standart testler arasındadır. SOFA, APACHE-II skorlamaları, presepsin, CRP veya prokalsitonin gibi sepsis şiddetinin gösterilmesinde çok sayıda yöntem veya laboratuvar testi tanımlanmış olmasına rağmen, NLO kolay hesaplanabilen, hastaların kabulünde rutin olarak istenen tam kan sayımından elde edilen, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntem olması önemli avantajları arasındadır (81). Bu nedenle NLO sepsis şiddetinin gösterilmesinde prokalsitonine iyi bir alternatif olabilir.

NLO’nun YBÜ’ye kabul edilen hastalarda sepsis şiddetiyle ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir (81, 82). Liu ve ark’nın (82) 2016 yılındaki çalışmasında YBÜ’ye kabul edilen 333 sepsis hastasında NLO’nun hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Çalışmada sepsis hastaları sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok şeklinde gruplandırılmış ve septik şok hastalarında NLO'nun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Hastalık şiddet göstergelerinden biri olan APACHE-II skoruyla NLO'nun korele olması nedeniyle, NLO'nun sepsis şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dragoescu ve ark'nın (81) yakın zaman önce yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Sepsis veya septik şok tanısı ile YBÜ'ye kabul edilen 114 hastada septik şok hastalarında NLO'nun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. SOFA skoruyla değerlendirilen sepsis şiddetiyle NLO'nun korele olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada NLO'nun 10,42 üzerinde olması septik şok için (AUC=0,631) %47 sensitivite, %78 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda sepsis şiddetinin gösterilmesinde her ikisi de anlamlı olmasına rağmen, prokalsitoninin NLO'dan daha başarılı olduğu izlendi (prokalsitonin için AUC=0,690, NLO için AUC=0,572). Bulgularımız sepsis şiddetinde NLO'nun prokalsitoninden daha önemli olmadığına, ancak ucuz, hızlı ve kolay elde edilmesi nedeniyle iyi bir alternatif olabileceğine işaret etmekteydi. Sepsis şiddetinde prokalsitonin ve NLO'nun performanslarını karşılaştıran çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar bildirmiştir. Liang ve ark'nın (83) 2022 yılında yaptığı çalışmada YBÜ'ye kabul edilen 146 hastada septik şok tablosundaki olgular diğer sepsis olgularıyla karşılaştırılmıştır. Çalışmada NLO ve prokalsitonin seviyelerinin septik şokta belirleyici olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak NLO'nun belirleyiciliği (AUC=0,756) prokalsitoninden (AUC=0,743) daha yüksek izlenmiştir. Liang ve ark'nın (83) çalışmasındaki kısıtlı hasta sayısı (n=146) nedeniyle NLO ve prokalsitonin seviyelerinin belirleyiciliği farklı hesaplanmış olabilir. Liang ve ark'nın (83) çalışmasında 48.saatte tekrar değerlendirildiğinde ise septik şokta prokalsitoninin (AUC=0,769) NLO'dan (AUC=0,682) daha belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular NLO'nun septik şokta belirleyiciliğinin zaman içerisinde azalmasına işaret ediyor olabilir. Liang ve ark'nın (84) yakın zaman önce yaptığı başka bir çalışmada YBÜ'ye kabul edilen hastalarda prokalsitonin ve NLO'nun hastalık şiddet göstergesi olan APACHE-II skorlarıyla korele olduğu ifade edilmiştir. Sepsis şiddeti ile prokalsitonin korelasyonu NLO'dan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise sepsis şiddeti APACHE-II yöntemi yerine kan basıncı ve laktat seviyeleri temel alınarak gruplandırılmıştı.

Sepsis şiddetiyle NLO'nun ilişkili olmasında çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Patojenlere karşı vücudun immün yanıtı sonucunda inflamasyonun ortaya çıkabilmesi nötrofil ve lenfositlerle ilişkilidir. Doku hasarı, organ yetmezliği ve nötrofil sayısının azalması, kemik iliğini aktive ederek nötrofillerin kan akımına ve sistemik dolaşıma

geçmesine neden olmaktadır. İnflamasyonun ortaya çıkması ve ilerlemesi lenfosit ve nötrofil sayıları üzerinde farklı etkiye sahiptir. Sepsis süreci sırasında mikrobiyal enfeksiyona karşı nötrofil ve lenfositler hızlı yanıt vermekte, nötrofil sayıları artarken, lenfosit sayıları azalmaktadır (85). İnflamasyona yanıt olarak çeşitli anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı lenfositlerin apoptozisine ve immünitinin baskılanmasına neden olmaktadır (86, 87). Bu nedenle, NLO'nun sepsis şiddetiyle korele olmasının altında yatan en muhtemel neden sistemik inflamasyondur (88).

Çalışmamızda NLO'nun kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında benzer seviyede olduğu, ROC analizlerinde NLO'nun mortalitede tek başına belirleyici olmadığı izlendi. NLO'nun 12,5'in üzerinde olması (AUC=0,519) mortalite için %53,1 sensitivite, %52,8 spesifiteye sahipti. Bu nedenle NLO'nun mortalite için yeterli tanısal performansa sahip olmadığı düşünüldü. NLO seviyesi sepsis şiddetiyle ilişkili bulunurken, mortalitedeki önemi daha düşüktü. Mortalitenin tahmin edilmesinde NLO'nun etkinliğini inceleyen çalışmaların sonuçları farklıdır. Çalışmaların bir kısmında NLO'nun mortalitede iyi bir belirleyici olmadığı ifade edilirken (89, 90, 91), bir kısmında NLO'nun mortalite tahmininde yararlı olduğu bildirilmiştir (88, 92).

Sarı ve ark'ının (89) ülkemizde yaptığı çalışmada YBÜ'ye sepsis nedeniyle kabul edilen 591 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada bulgularımıza benzer şekilde septik şok hastalarında NLO seviyesinin daha yüksek olduğu, ancak kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında 1.gün NLO seviyesinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Benzer sonuçlar bildirmesine rağmen Sarı ve ark'ının (89) çalışmasına sadece pnömoni nedeniyle gelişen sepsis olguları dahil edilmiştir. Salsiccioli ve ark'nın (90) çalışmasında YBÜ'ye kabul edilen 5056 hastada NLO'nun mortalitedeki belirleyiciliği analiz edilmiştir. Çalışmada NLO artış gösterdikçe mortalite oranının arttığı bildirilmiştir. Ancak sadece sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen hastalar değerlendirildiğinde (n=1832), bulgularımıza benzer şekilde NLO'nun mortalitede belirleyici olmadığı görülmüştür. Çalışmada nötrofillerin sistemik dolaşımında farklı fonksiyonel formlarda bulunduğu, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı gibi kesitsel bir hesaplama ile bu fonksiyonel durumun tam olarak anlaşılamayacağı, bu nedenle NLO'nun mortalitede iyi bir belirleyici olmadığı ifade edilmiştir. Bermejo-Martin ve ark'nın (93) çalışmasında da septik şok hastalarında nötrofil sayısının düşük olması ile mortalite ilişkili bulunmuştur. Sepsis hastalarında nötrofillerin vasküler endotele adezyonunun artması sonucunda dolaşımdaki nötrofil sayılarının azalabileceği, kan damarlarına yapışan nötrofillerin

endotel hasarını indükleyerek lökosit agregatları oluşturduğu bildirilmiştir (94, 95, 96). Chebl ve ark'nın (97) 2022 yılında yaptığı çalışmada 865 hastada NLO'nun sepsis hastalarında mortalitedeki belirleyiciliği değerlendirilmiştir. Çalışmada NLO'nun 14,20 üzerinde olmasının (AUC=0,552) hastane içi mortalitede %44,8 sensitivite, %65,3 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Sepsis şiddetinin gösterilmesinde NLO için bulgularımıza benzer bir tanısal performans bildiren bu çalışmada sepsis hastalarında NLO'nun mortalite için iyi bir gösterge olmadığı bildirilmiştir.

Liu ve ark'nın (88) 2020 yılında yaptığı çalışmada ise bulgularımızdan farklı sonuçlar bildirilmiştir. YBÜ'ye kabul edilen 63 sepsis hastasında NLO'nun 14,08 üzerinde olması (AUC=0,701) 28 günlük mortalitede %78,3 sensitivite, %50 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamıza kıyasla az sayıda hastanın dahil edilmesi bu çalışmanın sonuçlarını sınırlandırmış olabilir. Liu ve ark'nın (88) çalışmasında hastaların %36,5'i kaybedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sepsis hastalarında hastane içi mortalite oranı çok daha yüksekti (%66,3). Mortalite oranlarının farklı olması NLO hakkındaki sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Mortalite oranının yüksek olması hastalık şiddetinin yüksek olduğuna işaret edebilir. Bu nedenle, çalışmamızdaki hastaların durumu Liu ve ark'nın (88) çalışmasından daha kritik olabilir. Çalışmamıza dahil edilen olguların yaklaşık %90'ında komorbid hastalıkların olması bunu desteklemekteydi.

Sepsis hastalarında mortalite ile NLO ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar olması nedeniyle Huang ve ark'ı (92) tarafından 2020 yılında bir meta-analiz yapılmıştır. Meta-analize 14 çalışmadan toplam 11,500 hasta dahil edilmiştir. Sepsis hastaları arasından kaybedilenlerde NLO'nun daha yüksek olduğu, yüksek NLO'nun ise kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Mortalite tahmininde NLO'nun kullanışlı olduğu bildirilmesine rağmen, meta-analize dahil edilen çalışmalarda NLO eşik değerlerinin 4,36-23,8 arasında değiştiği, NLO için optimal bir eşik değer tanımlanamadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda NLO'nun mortalite için güçlü bir belirleyici olarak bulunmamasında NLO'nun çok sayıda faktörle ilişkili olması etkili olmuş olabilir. NLO seviyesini etkileyen faktörler içerisinde yaş, etnik köken, medikal tedaviler, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, obezite, solid organ kanserleri ve anemi gibi hastalıklar yer almaktadır. Çalışmamızın planlanması sırasında NLO'yu etkileyebilecek nedenler dışlandı, ancak yaş, etnik köken, sepsis etiyolojileri gibi olası karıştırıcı faktörler dışlanamadı. NLO gibi inflamatuvar belirteçlerin sepsis tanısında erken dönem hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle ilk 24 veya 48 saat içerisinde tanısal performansı azalmış olabilir (98,

99). Ayrıca, hastaların farklı sepsis etiyolojilerine sahip olması, YBÜ tiplerinin farklı olması, sepsis şiddetinin çalışmalar arasında farklı tanımlanması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Diğer taraftan çalışmamızda septik şok hastalarının %94,6'sı, sepsis hastalarının ise %60,3'ü kaybedilmişti. Sepsis şiddeti arttıkça beklendiği gibi mortalite oranlarının arttığı izlendi. Bu nedenle, NLO'nun sepsis şiddetiyle ilişkili olması dolaylı olarak hastaların prognozuyla da ilişkili olduğuna işaret etmekteydi.

Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş ortalaması $71,9 \pm 14,9$ idi. Liang ve ark'nın (83) çalışmasında olguların yaş ortalaması şok grubunda $57,6 \pm 17,7$, diğer sepsis hastalarında $62,7 \pm 18,1$, Liang ve ark'nın (84) diğer çalışmasında AAPCHE-II skoru 20'nin üzerinde olan kritik sepsis hastalarında $63,3 \pm 13,4$, APACHE-II skoru 20'nin altında olan diğer sepsis hastalarında ise $61,5 \pm 15,1$ bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışmamıza dahil edilen olguların daha yaşlı olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,5/1 idi. Sepsis epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalarda sepsis sıklığının erkeklerde fazla olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (100), kadınlarda daha fazla olduğu (101, 102) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nasir ve ark'nın (100) çalışmasında olguların %54'ünün erkek, %46'sının kadın olduğu ifade edilmiştir. Gai ve ark'nın (103) çalışmasında ise yoğun bakıma kabul edilen sepsis hastalarının %66'sı erkek, %34'ü kadın olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu ise YBÜ kalış süresi idi. YBÜ kalış süresi kaybedilen sepsis hastalarında daha yüksekti. Ayrıca YBÜ kalış süresinin çalışmamızda değerlendirilen diğer parametrelere kıyasla mortalitede iyi bir belirleyici olduğu izlendi. YBÜ süresinin 7 günün üzerinde olması mortalitede %50,5 sensitivite ve %75 spesifite ile belirleyici idi. YBÜ'de kalış süresi benzer şekilde sepsis şiddetiyle ilişkiliydi. Degoricija ve ark'nın (104) yaptığı çalışmada bulgularımıza benzer şekilde YBÜ kalış süresinin mortalitede belirleyici olduğu ifade edilmiştir. YBÜ'de kalış süresi hastaların sepsis şeklinde sınıflandırılmadığı çalışmalarda da mortalite ile ilişkili bulunmuştur (105, 106, 107). YBÜ kalış süresi arttıkça enfeksiyon riski ve elektrolit bozuklukları gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (108). Bu nedenle, YBÜ kalış süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması hastaların prognozlarının geliştirilmesinde yardımcı olabilir.

Çalışmamızda aydınlatılan sepsis etiyolojilerinden en sık izlenenleri pnömosepsis (%28,7), ürosepsis (%13,2), kolanjiyosepsis (%8,4) ve ensefalit (%3,8) idi. Bulgularımız sepsisin daha çok solunum sistemi ve intra-abdominal organlara bağlı enfeksiyonlardan köken

aldığını göstermekteydi. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmiştir. Al-Wadees ve ark'ının (109) 2021 yılında yaptığı çalışmada YBÜ'ye kabul edilen 100 sepsis hastasında en sık enfeksiyonların pnömoni (%26), cilt ve yumuşak doku (%20) ve abdominal (%18) olduğu ifade edilmiştir. Ensefalit ise çalışmamızda olduğu gibi daha nadir izlenmiştir. Huang ve ark'nın çalışmasında ise YBÜ'ye kabul edilen 536 hastada en sık sepsis etiyolojilerinin solunum sistemi (%38), intra-abdominal organlar (%33) ve yumuşak doku (%18) olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamızda sepsis şiddeti septik şok varlığına göre klinik olarak sınıflandırılmıştı. Sepsis şiddetini derecelendiren SOFA ve APACHE gibi skorlama sistemleri de bulunmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin kullanımıyla NLO ve prokalsitonin sepsis şiddetindeki rolü daha iyi anlaşılabilirdi. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması ve hastane içi mortalite oranları NLO ve prokalsitonin tanısal performansını değerlendiren çalışmalara kıyasla oldukça yüksekti. Örneklem büyüklüğümüzün fazla olmasına rağmen, dahil edilen olguların yaşlı ve daha kritik hastalardan oluşması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda acil YBÜ'ye kabul edilen geniş bir olgu serisinde sepsis şiddetinde NLO'nun belirleyici olduğu izlendi. Prokalsitonin sepsis şiddetinde daha iyi bir belirleyici olmasına rağmen, NLO'nun tüm hastaların takiplerinde rutin olarak istenen tam kan sayımından elde edilmesi, prokalsitonine kıyasla hızlı hesaplanması, tekrarlanabilir olması önemli avantajları arasındadır. Özellikle septik şok olgularının tanınmasında NLO, YBÜ ortamında kullanışlı olabilir. Ayrıca NLO'nun prokalsitonin seviyeleriyle arasında güçlü korelasyon olmasa da prokalsitonine iyi bir alternatif olarak düşünülebilir.

Sepsis şiddeti için önemli bir gösterge olmasına rağmen, YBÜ hastalarında mortalitede NLO'nun tanısal performansının yeterli olmadığı görüldü. Prognoz değerlendirilmesinde bu nedenle NLO'nun APACHE-II, SOFA gibi şiddet skorlamaları, klinik değerlendirme veya prokalsitonin gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte kullanılması ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Singer, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 315(8), 801–810 (2016).
2. Adult Critical Care, St. George's University Hospitals NHS.
3. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine (7th ed.).
4. Tintinalli JE (2011). Tintinalli's Emergency Medicine: A comprehensive study guide (7th ed.).
5. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, Yoon H, Cha WC, Sim MS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. Am J Emerg Med. 2017 Feb;35(2):234-239.
6. Venkatesh AK, Slesinger T, Whittle J, et al. Preliminary Performance on the New CMS Sepsis-1 National Quality Measure: Early Insights From the Emergency Quality Network (E-QUAL). Ann Emerg Med. 2018;71(1):10-15.e1.
7. Ding S, Ma J, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein in Detection of Bacterial Infections and Prediction of Outcome in Nonneutropenic Febrile Patients with Lung Malignancy. J Oncol. 2020:2192378.
8. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, Laheij RJ. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One. 2012;7(10):e46561.
9. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 43, 304–377 (2017).
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315 (8):801–10.

11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-1596.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247.
13. Fleischmann, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 193(3), 259–272 (2016).
14. Goldman's Cecile Medicine 24th Edition, 2011. In.
15. 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. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-1310.
16. Marx JA (2010). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and clinical practice* (7th ed.).
17. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
18. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA*. 1991 Jul 24-31;266(4):548-54. PMID: 2061983.
19. Conti-Patara A, et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2012:409-418.
20. von Seth M, Sjölin J, Larsson A, Eriksson M, Hillered L, Lipcsey M. Effects of tigecycline and doxycycline on inflammation and hemodynamics in porcine endotoxemia: a prospective, randomized, and placebo-controlled trial. *Shock*. 2015;43(6):604-611.
21. Bracht, H., Hänggi, M., Jeker, B. et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care* 11, R2 (2007).

22. Rosário AL, Park M, Brunialti MK, et al. SvO(2)-guided resuscitation for experimental septic shock: effects of fluid infusion and dobutamine on hemodynamics, inflammatory response, and cardiovascular oxidative stress. *Shock*. 2011;36(6):604-612.
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
24. Klein, E.Y.; Van Boeckel, T.P.; Martinez, E.M.; Pant, S.; Gandra, S.; Levin, S.A.; Goossens, H.; Laxminarayan, R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018, 115, E3463–E3470.
25. Michael, C.A.; Dominey-Howes, D.; Labbate, M. The antimicrobial resistance crisis: Causes, consequences, and management. *Front. Public Health* 2014, 2, 145.
26. Martin, Greg S. MD, MSc; Mannino, David M. MD; Moss, Marc MD. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Critical Care Medicine* 34(1):p 15-21, January 2006. |
27. Sakr, Y., Elia, C., Mascia, L. et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care* 17, R50 (2013).
28. van Eijk LT, Dorresteyn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1464-1469.
29. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):279-84.
30. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul;6(7):438-46.
31. Nguyen HB, et al. Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *J Crit Care*. 2012;27(4):362-369.

32. Walls Ron M et al. Rosen's Emergency Medicine : Concepts and Clinical Practice. Ninth edition Ninth ed. Elsevier 2018.
33. Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest.1992;101(6):1644-1655.
34. Tintinalli J.E., & Ma O, & Yealy D.M., & Meckler G.D., & Stapczynski J, & Cline D.M., & Thomas S.H.(Eds.), (2020). Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e. McGraw Hill.
35. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock 2012. 41: 580,2013.
36. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am. (2020) 104:573–85.
37. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, Kopec JA, Hall S, Ward MA. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med. 2019 Nov;47(11):1582-1590.
38. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):861-6.
39. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. Crit Care Med. 2017 Apr;45(4):607-614.
40. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.
41. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al:Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. Crit Care. 2015 Sep 7;19(1):319.

42. Levin PD, Idrees S, Sprung CL, et al: Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy--an observational trial. *J Hosp Med.* 2012 Nov-Dec;7(9):672-8.
43. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S, Oskam E, Schuit SCE, Levin MD. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med.* 2017 Jun;75(5):196-203.
44. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 15;50(6):814-20.
45. Tidswell R, Parker T, Brealey D, Singer M. Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect.* 2020 Dec;81(6):e31-e32.
46. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al: Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 378: 819, 2018.
47. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378: 829, 2018.
48. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Aug;23(4):334-341.
49. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001.
50. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370: 1583, 2014.
51. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 40: 725, 2012.
52. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 877, 2008.
53. Annane D, Vignon P, Renault A, et al: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet* 370: 676, 2007.

54. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Albers AB, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2013 Jun;143(6):1548-1553.
55. Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al: Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicenter, open label, randomised control trial. *Lancet Resp Med* 6: 40, 2018.
56. Zelenitsky S, Rubenstein E, Ariano R, et al: Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41: 255, 2013.
57. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L: Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:84.
58. Martin GS, Bassett P: Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50:144–154.
59. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, et al: Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:3180–3188.
60. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008–3013.
61. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, et al: Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(6):R224.
62. American Diabetes Association: 14. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S144–S151.
63. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862, 2002.
64. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111, 2008.

65. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378: 797, 2018.
66. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al: Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378: 809, 2018.
67. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, et al: Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018; 31:55–60.
68. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, Laheij RJ. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561.
69. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, Amiral J, Richter V, Wagner OF. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):857-63.
70. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
71. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):993-6.
72. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, Honda K, Ishiko O, Ogita S. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol*. 2002 Feb;20(2):361-5.
73. Eubank TA, Long SW, Perez KK. Role of Rapid Diagnostics in Diagnosis and Management of Patients With Sepsis. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 2):103-109.
74. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):154-60.
75. Vujaklija Brajković A, Košuta I, et al. Utility of procalcitonin in a medical intensive care unit in Croatia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(15-16):832-839.
76. Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *J Crit Care*. 2020;56:73-79.

77. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15238-45.
78. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26:54–64.
79. Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7:458.
80. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:426–35.
81. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)-A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2021;10(1):75.
82. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8191254.
83. Liang P, Yu F. Predictive Value of Procalcitonin and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Variations for Bloodstream Infection with Septic Shock. *Med Sci Monit*. 2022;28:e93596.
84. Liang P, Yu F. Value of CRP, PCT, and NLR in Prediction of Severity and Prognosis of Patients With Bloodstream Infections and Sepsis. *Front Surg*. 2022;9:857218.
85. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, et al. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*. 2006;368:157–69.
86. Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med*. 1999;27(4):733-40.
87. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, et al. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care*. 2012;16(1):R12.
88. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(7):e22942.

89. Sari R, Karakurt Z, Ay M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turk J Med Sci.* 2019;49(5):1336-1349.
90. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2015;19(1):13.
91. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine.* 2019;98(46):e18029.
92. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):641-647.
93. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Crit Care.* 2014;18(1):407.
94. Cox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Crit Care.* 2013;17:R226.
95. Brown KA, Treacher DF. Neutrophils as potential therapeutic targets in sepsis. *Discov Med.* 2006;6:118–122.
96. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet.* 2006;368:157–169.
97. Chebl RB, Assaf M, Kattouf N, et al. The association between the neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among sepsis patients: A prospective study. *Medicine.* 2022;101(30):e29343.
98. Martins EC, Silveira LDF, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):64-70.

99. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, Chaudhry A, Chaudhry D. Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Early and Late Phase of Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(9):660-663.
100. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan FA, Hussain R. Mortality in Sepsis and its relationship with Gender. *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1201-6.
101. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020; 395:200–211.
102. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):71-76.
103. Gai X, Wang Y, Gao D, Ma J, Zhang C, Wang Q. Risk factors for the prognosis of patients with sepsis in intensive care units. *PLoS One.* 2022;17(9):e0273377.
104. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J.* 2006 Jun;47(3):385-97.
105. Wong DT, Gomez M, McGuire GP, Kavanagh B. Utilization of intensive care unit days in a Canadian medical-surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1319–24.
106. Zilberberg MD, Luippold RS, Sulsky S, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med* 2008; 36: 724–30.
107. Stricker K, Rothen HU, Takala J. Resource use in the ICU: short- vs. long-term patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 508–15.
108. Miniksar ÖH, Keten HS. Yoğun Bakım Ünitesinde Uzun Yatış Süresi (≥ 90 Gün): Predispozan Faktörlerin ve Sonuçların Retrospektif Analizi. *J Turk Soc Intens Care.* 2021;19(4):184-191.

109. Al-Wadees AAN, Al-Khayyat AN, Yaqoob QA. The Outcome of Sepsis Patients Admitted to the Intensive Care Unit: Experience of 100 Cases. Med Arch. 2021;75(1):35-40.

