

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Mustafa ORAN

YOĞUN BAKIMDAKİ ONKOLOJİ HASTALARINDA NLR, MPV VE
PLR DEĞERLERİNİN SEPSİSİN ERKEN TANINMASI,
MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ VE DİĞER SEPSİS
BELİRTEÇLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge EVEN

TEKİRDAĞ 2023



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ORAN ve İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge Even

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
SEPSİS	3
SEPSİSLE İLGİLİ TANIMLAR	3
SEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI.....	12
SEPSİS FİZYOLOJİSİ.....	12
SEPSİS ETKENLERİ.....	14
SEPSİS BELİRTİ VE BULGULARI	15
SEPSİSTE TANI	20
SEPSİSTE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER	23
C-Reaktif Protein	23
Prokalsitonin (PCT)	24
C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin ilişkisi.....	25
Sepsis ve NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio)	25
Sepsis ve MPV (Mean platelet volüme)	26
Sepsis ve PLR (Platelet to lymphocyte ratio)	27
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	58
ÖZET	60
SUMMARY	61
KAYNAKÇA	62
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP: The American College of Chest Physicians

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome, Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu

ALI : Akut Akciğer Hasarı

ALP : Alkalın Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS : Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST : Aspartat Aminotransferaz

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BPH : Benign Prostat Hiperplazisi

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan üre nitrojeni-Blood urea nitrogen

CD14 : Cluster of Differentiation, Yüzey Farklılaşma Antijeni

C3a : Kompleman 3a

C5a : Kompleman 5a

COX2: Siklooksijenaz 2

CRP : C-Reaktif Protein

CSF : Koloni Stimüle Edici Faktör

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM : Diabetes Mellitus

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GIS: Gastrointestinal Sistem

GKS : Glaskow Koma Skoru

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

Hb: Hemoglobin

HT : Hipertansiyon

ICD-10 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Ig: İmmunglobulin
IL : İnterlökin
IFN- γ : İnterferon Gamma
INR: International Normalized Ratio
LAP: Lenfadenopati
LDH: Laktik Dehidrogenaz
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MODS : Multipl Organ Disfunction Syndrom
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi(MPV)
MRSA : Metisilin Dirençli Stafiloccus aureus
MSSA : Metisilin Duyarlı Stafiloccus aureus
NLR : Nötrofil/Lenfosit Oranı
NO : Nitrit oksit
OAB : Ortalama Arteriyel Basınç
PAF : Trombosit Aktive eden Faktör
PaO₂/FiO₂ : Parsiyel Oksijen Basıncı ile solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı
PCT : Prokalsitonin
PLR: Platelet lenfosit oranı
Q-SOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment
RES : Retiküloendotelyal Sistem
ROC: Receiver Operating Characteristic
SCCM : Society of Critical Care Medicine
SD : Standard Deviation
Sepsis-3 : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock
SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SVH : Serebrovasküler Hastalık
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör α
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
WBC : White blood cell, lökosit

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis etkilenen hastaların yüzde 20 ila 50 oranında mortal seyrettiği hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Kanseri hastalarında akut organ disfonksiyonuna neden olan, hastane yatış süresini uzatan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir[1]. Yoğun bakım ünitelerinde sepsis, yatışların ana nedenlerinden biridir ve sepsis ile kanser arasında güçlü bir ilişki vardır[2].

Kanser hastalarında sepsise bağlı ölüm, kanserin kendisinden kaynaklı ölümden daha sıktır[3]. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada sepsisli altı hastadan birinin, altta yatan malign neoplazma sahip olduğu gösterilmiştir[4]. Kanser hastalarının sepsis için yüksek risk taşımasında kanser tedavisi sonucu gelişen veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immunsupresyon sebep olarak öne sürülmektedir[1]. Kemoterapi ve Radyoterapi tedavi rejimleri, yüksek doz steroidler ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu gibi agresif tedaviler sepsis için risk faktörü oluşturmaktadır[5]. Araya giren enfeksiyonlar, kemoterapötik ilaç tedavilerinin gecikmelerine veya doz azaltımına neden olarak optimal olmayan tedaviye, daha uzun hastane yatışlarına, yüksek ölüm oranına ve sağlık bakım maliyetlerinde artışa katkıda bulunur[6].

Malignite tanısı olan hastalar, daha önce yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi kanser türlerine göre bir miktar değişmekle birlikte, genel popülasyonla kıyaslandığında sepsis açısından belirgin oranda daha fazla risk altındadır[7-9]. Bu hastalarda enfeksiyonları teşhis ve tedavi etmek zordur. Ateş, muhtemelen en sık kullanılan klinik belirti olmuştur. Ateşin enfeksiyon kaynaklı mı yoksa sadece tümör yükünün bir göstergesi veya non-enfeksiyöz diğer enflamatuvar süreçlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığının belirlenememesi nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır.

Enfeksiyon teşhisi koyabilmek için altın standart mikroorganizmayı saptamaya yönelik kültür yöntemleri olmuştur. Bununla birlikte, yöntemin en büyük sınırlaması, patojeni tanımlamak için gerekli olan zamanın uzunluğu ve kontaminasyon ilişkili yanlış pozitiflik riskinin olmasıdır. Bu nedenle, bu hasta grubunda enfeksiyon yönetiminde ateş veya kültürlerle güvenmek yeterli değildir[10]. Kemoterapinin de karakteristik olarak ateş ilişkili olması ve bazı kanser tedavilerinde kullanılan steroidlerin antipiretik etkileri olması nedeniyle enfeksiyona özgü bulgu vermeyebilir. Benzer şekilde White Blood Cell (WBC), kanserin kendisinden, kullanılan kortikosteroid ve immünsüpresif tedaviden etkilenebileceğinden çok yararlı değildir[11].

Sonuç olarak, enfeksiyonun erken belirtileri genellikle yanıltıcıdır. Ayrıca, kanser hastalarında enfeksiyon tedavisinin gecikmesi veya atlanması agresif ölümcül sonuçlara yol açabilir, non-enfeksiyöz nedenlerin antimikrobiyallerle tedavi edilmeye çalışılması etkisiz kalmaktadır ve altta yatan hastalığın asıl tedavisini geciktirir, buna sekonder maliyeti, toksisiteyi ve bakteriyel direnç geliştirme riskini artırır[11, 10]. Son zamanlarda bazı sınırlamaları olan mevcut klinik ve laboratuvar parametrelerine ek olarak hızlı sepsis tanısında kullanılabilecek yardımcı inflamatuvar belirteçler önem kazanmıştır.

Enfeksiyon ile birlikte salınan sepsisi öngörmede en önemli sitokinler CRP (C-reaktif protein) ve PCT (prokalsitonin) 'dir. CRP, enfeksiyon, doku hasarı, akut-kronik inflamasyon gibi durumlarda ve neoplazma sekonder yükselir. Altta yatan malignite hepatositlerden CRP sentezini artırmaktadır. CRP nin hem altta yatan maligniteye hem de enfeksiyöz sebeplere sekonder yükselebileceği, bu nedenle hem enfeksiyon tanısında hem de kanserin prognoz takibinde kullanılabileceği bilinmektedir. Kanser hastalarına enfeksiyon belirteci olarak CRP' nin mutlak değeri tam belirlenememiştir. Özellikle metastatik ve yaygın malign tümörlerin çoğunda akut faz cevabı olarak CRP yüksekliği beklenir. Sepsisli kanserli hastalarda PCT' nin rolünü araştıran az sayıda çalışma bulunmakla birlikte bazı çalışmalar PCT' nin, septiseminin bir belirteci olarak ve antibiyotik tedavisine kılavuzluk etmedeki rolünü değerlendirmiş ve PCT' nin CRP' ye kıyasla daha iyi öngörücü olduğunu savunmuştur[11-13, 10].

Bizim çalışmamızda ise amacımız, sepsisin erken tanınması ve hızlı yönetiminin sağlanmasına yönelik septik kanser hastalarında yaygın olarak kullanılan CRP, prokalsitonin ile birlikte ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, tanı ve takipte kullanılabilecek yeni inflamatuvar belirteçlerin belirlenmesi ve aralarındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS

Sepsis, günümüzde dahi tanı ve tedavisinde sorunlar yaşanan ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan zor tanımlanan ve yönetilen sendromlardan biridir. Hipokrat, sepsisin etin çürümesi, kötü koku ve yaraların iltihaplanması süreci olduğunu iddia ederken ; Galen daha sonra yara iyileşmesi için gerekli, övgüye değer bir olay olarak değerlendirdi. Semmelweis, Pasteur ve diğerleri tarafından mikrop teorisinin doğrulanması ile "kan zehirlenmesi" olarak yeniden tanımlandı ve konağın dolaşıma yayılan patojen organizmalar tarafından istilaya uğramasının bir sonucu olduğu düşünüldü. Bir taraftan, antibiyotiklerin kullanılmaya başlamasıyla, mikrop teorisi sepsis patogeneziyi açıklamada yetersiz kaldı, sepsisli birçok hastanın, patojenin ortadan kaldırılmış olmasına rağmen öldüğü tespit edildi. Bu nedenle sepsisi tetikleyen asıl faktörün mikrop değil konakçı olduğu öne sürüldü[14, 15].

SEPSİSLE İLGİLİ TANIMLAR

Sepsis tanımı yıllar içinde değişiklikler göstermiş olmakla birlikte 1991-1992 yıllarında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından düzenlenen konsensus konferansında SIRS temelli olarak tanımlanmıştır. Bu konsensusta sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) tanımlamaları yapılmış, standardize edilmeye çalışılmıştır. 2001 yılında yapılan ACCP ve SCCM toplantısında daha kullanışlı verilerin elde edilemediği düşünülmüş, bu tanımların halen faydalı olduğu ve mevcut kriterlerin kullanılmaya devam edilmesi uygun bulunmuş ancak yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır.

Yanık, pankreatit, iskemi, otoimmün hastalık, hemorajik şok, cerrahi travma gibi enfeksiyon dışı sebeplerde veya basit enfeksiyonlarda pozitif saptanabilmesi nedeniyle SIRS kavramının kullanışlılığı, geniş çapta eleştirilmiştir. Ayrıca SIRS pozitifliği ile birlikte kanıtlanmış enfeksiyon bulunmasa dahi enfeksiyon şüphesi durumunda da sepsis olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüş, sepsiste erken tanının önemi vurgulanmıştır. Sonuç olarak SIRS kriterlerinin non-spesifik olduğu belirtilerek, klinik semptom ve bulgulara ek olarak inflamatuvar parametreler, hemodinamik değişkenler, oligüri, hipoksemi, koagülopati gibi sepsis tanısında yol gösterici belirteçler tanımlamalara eklenmiştir (Tablo 1). Özellikle hipoperfüzyonun sepsis tanısındaki rolüne dikkat çekilmiştir. İnflamasyonun klinik belirteçlerine ek olarak immünolojik ve biyokimyasal belirteçlerin önemi gündeme getirilmiştir. Günümüzde sepsis tanısı için SIRS a alternatif olabilecek yeni skorlama sistemleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır[16-19, 4, 20, 21].

Enfeksiyon

Normalde steril doku, sıvı veya vücut boşluğunun, herhangi bir yolla ulaşan patojen veya potansiyel patojen mikroorganizmalar tarafından invaze edilmesi nedeniyle oluşan patolojik bir süreç olarak tanımlanmıştır[22].

Bakteriyemi

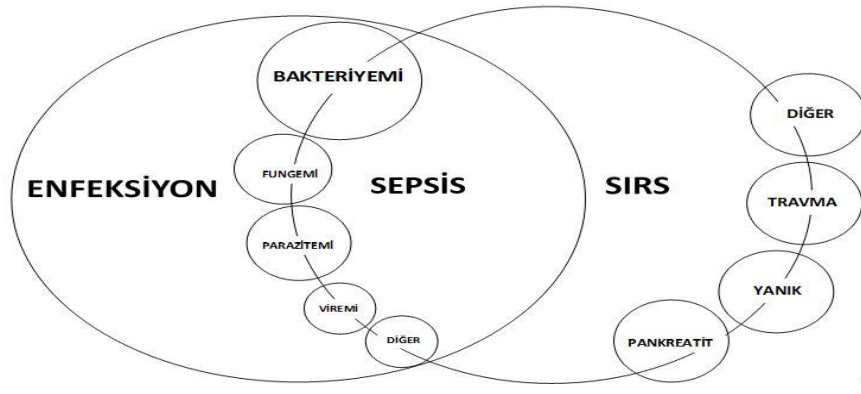
Canlı bakterinin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kan kültüründe üreme ile tanısı konmaktadır[22].

SIRS

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) ilk olarak 1992 yılında ACCP/SCCM Uzlaşısı Konferansı'nda vücudun enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak vermiş olduğu inflamatuvar yanıt olarak ifade edilmiştir[22].

Aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesinin pozitif saptanması SIRS pozitifliği olarak tanımlanmıştır[22, 21].

- Ateş veya Hipotermi (vücut ısısı $<36.0^{\circ}\text{C}$ veya $>38.0^{\circ}\text{C}$)
- Taşikardi (kalp hızı $>90/\text{dk}$)
- Takipne (solunum sayısı >20 veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$)
- Lokositoz veya Lökopeni (Lökosit sayısı $>12.000/\mu\text{L}$ veya $<4.000/\mu\text{L}$ veya $>\%10$ immatür (band) form)



Şekil 1. SIRS şeması

Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt, yani enfeksiyöz SIRS olarak tanımlanmıştır. Daha önce SIRS kriterlerinin en az iki tanesi ile birlikte enfeksiyon odağı bulunması olarak tanımlanan sepsis, SIRS tanımının sınırlamaları nedeniyle, enfeksiyona yanıt olarak sistemik enflamasyonun olası belirtilerinin dahil edilmesi ile yeniden şekillendi. Nihayetinde, bu tanımlama klinisyenin enfekte olan bir hastanın "septik görüldüğü" ile ilgili yorum yapmasına öngörü sağlayacak fiziksel ve laboratuvar bulgularını ortaya koyan yeni tanımlamalar içermektedir (Tablo 1) [23, 17, 22].

Tablo 1. Sepsis tanımlama kriterleri[22]

Kanıtlanmış veya şüpheli bir enfeksiyon varlığı ile birlikte;	
Genel Değişkenler	- Ateş ($>38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$) - Hipotermi ($<36\text{ }^{\circ}\text{C}$) - Kalp atım sayısı $>90/\text{dk}$ veya $>2\text{ SD}$ (yaşa göre) - Takipne >20 - Bilinç değişikliği - Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte $>20\text{ mL/kg}$) - Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glukoz düzeyi $>140\text{ mg/dL}$)

Tablo 1. "Devam" Sepsis tanımlama kriterleri

Enflamasyon Belirteçleri	- Lökositoz ($>12.000/\mu\text{L}$) / Lökopeni ($<4000/\mu\text{L}$) - İmmatür band form $>\%10$ (normal lökosit sayısı ile birlikte) - Plazma CRP düzeyinin normalden >2 SD - Plazma PCT düzeyinin normalden >2 SD
Hemodinamik Belirteçler	- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB) <70 mmHg veya Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi) - Mikst venöz oksijen saturasyonu $<\%70$ - Artmış kardiyak indeks (>3.5 L/dk/m³)
Organ Disfonksiyon Parametreleri	- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$) - Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen en az 2 saatlik idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat) - Kreatinin artışı >0.5 mg/dL - Koagülasyon bozuklukları (internasyonal normalizasyon oranı (INR) >1.5 veya aPTT >60 sn) - İleus (barsak seslerinin yokluğu) - Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$) - Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL)
Doku Perfüzyon Parametreleri	- Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) - Kapiller geri dolumda azalma veya deride renk değişikliği

Şiddetli sepsis

Şiddetli sepsis; organ disfonksiyonu ile komplike, hipoperfüzyon veya hipotansiyonla ilişkili sepsis olarak tanımlanmaktadır (Tablo-2). Şiddetli sepsis artık koroner yoğun bakım üniteleri dışında en yaygın ölüm nedeni kabul edilmektedir. Yeni bir konsensüs paneli, taşikardi, lökositoz gibi SIRS belirtilerinin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumlarda ortaya çıkabildiği ve bu nedenle sepsisi ayırt etmede eksik kaldığını düşünmüştür. Bu nedenle, "sepsis" ve "şiddetli sepsis" bazen akut organ disfonksiyonun eşlik ettiği enfeksiyon sendromu tanımında birbirlerinin yerine kullanılırlar[22].

Tablo 2. Şiddetli sepsis[22]

Sepsisle ilgili organ hipoperfüzyon bulguları
- Sepsise bağlı hipotansiyon - Laktat düzeyinin üst sınırı üzerinde olması - Yeterli sıvı desteğine rağmen oligüri (en az 2 saatlik idrar çıkışı <0.5 mL/kg/saat) - Pnömoni nedenli enfeksiyon odağı yokluğunda $PaO_2/FiO_2 <250$ akut akciğer hasarı - Pnömoni nedenli enfeksiyon odağı varlığında $PaO_2/FiO_2 <200$ akut akciğer hasarı - Kreatinin >2 mg/dL - Bilirubin >2 mg/dL - Trombosit <100.000 μL - Koagülopati (INR >1.5)

2016 yılında yayınlanmış olan 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımlama (Sepsis 3) klavuzuna daha önceki tanımlamaların sınırlamaları eleştirilmiş ve şiddetli sepsis terimi yetersiz olduğu gerekçesi ile kaldırılmıştır[24].

Septik şok

2016 yılında yayınlanan Sepsis 3 kılavuzunda altta yatan dolaşım bozukluğu ve hücresel düzeyde metabolizma anormalliklerinin üzerinde durularak septik şoku tek başına kardiyovasküler hastalığın neden olduğu dolaşım bozukluğundan ayırarak kapsamlı bir görüş sunmuştur. Bunun üzerine septik şok; yeterli sıvı replasmanına rağmen OAB ≥ 65 mm Hg üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacı olan kalıcı hipotansiyon ve serum laktat düzeyi >2 mmol/L olan klinik bir tanımlama ile tekrar güncellenmiştir[24].

Daha önceki SIRS temelli tanımlamaların enflamasyona aşırı odaklanma, SIRS kriterlerinin yetersiz spesifite ve sensivitesi nedeniyle eleştiri alması üzerine 2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) tarafından yayınlanan 3. Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanımlama Konsensüsü (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock -Sepsis 3)'nda Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu ise %10' dan daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkili olan Sepsis-Related Organ Failure Assessment" (SOFA) (Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunda 2 veya daha fazla bir artışla temsil edilmiştir (Tablo 3). Ağır sepsis tanımı ise anlam kargaşasına neden olduğu için kaldırılmıştır. Yine aynı kılavuzda septik şok; yeni sepsis skorumla sistemleri göz önüne alınarak klinik bir tanımlama ile tekrar güncellenmiştir[24, 25].

SOFA kriterleri kreatinin veya bilirubin düzeyi gibi laboratuvar testleri gerektirir ve bu organ sistemlerindeki işlev bozukluğunu erken yakalamada yetersiz kalabilir. Bu nedenle yoğun bakım dışında (acil servis, hastane dışı, ve servis ortamlarında) sepsis ön gördürücü daha basit hızlı değerlendirmeye olanak sağlayacak qSOFA (Quick-SOFA) skoru tanımlanmıştır. Her bir pozitif bulgu 1 puan olmak üzere; hipotansiyon ≤ 100 mmHg, bilinç düzeyi değerlendirmesi (Glasgow Koma Skalası (GKS) ≤ 15), takipne (solunum sayısı ≥ 22 /dk) kriterlerinden oluşan qSOFA kolay uygulanabilirliği ve hastane dışı sepsis öngörmedeki başarısı ile gündeme getirilmiştir. İlk retrospektif çalışma, qSOFA' nın, özellikle yoğun bakım ünitesi dışında (hastane dışındaki hastalar da dahil), yalnızca klinik muayene bulgularına dayandığı göz önünde bulundurularak, olası enfekte hastaları hızlı bir şekilde belirlemeye yönelik yararlı bir klinik araç olabileceğini gösterdi. Bunun aksine çalışmalar YBÜ'de enfeksiyondan şüphelenilen hastalar için, SOFA skorunun öngörü geçerliliğinin qSOFA dan daha üstün olduğunu destekledi.

Yoğun bakım ünitelerinde SOFA ile kıyaslandığında daha az belirleyici olmasına rağmen, laboratuvar testleri gerektirmemesi, kolay uygulanabilirliği, hızlı ve tekrar değerlendirme olanağı sağlaması avantajları nedeniyle qSOFA, enfeksiyon şüphesinde, basit, yatak başı değerlendirme kriterleri olarak kullanıma girmiştir[26, 27, 24].

Tablo 3. SOFA kriterleri[24]

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score ^a					
System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Multiple organ disfonksiyonu sendromu

Akut hastalık durumunda hızlı ve ilerleyici seyreden, vücudun hemostazını sağlayabilmesi için dışardan müdahale gerektiren çoklu organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır[28]. Enfeksiyon nedenli (sepsis, septik şok) ve enfeksiyon dışı sebeplerle (pankreatite sekonder SIRS gibi) gelişebilir.

Primer MODS; organın kendisini direkt olarak etkileyen akut organ disfonksiyonu şeklinde görülür. (Örn; Rabdomyoliz sonucu gelişen böbrek yetmezliği)

Sekonder MODS; hasarlanan organın kendisini etkilemeyip konağın inflamatuvar yanıtına sekonder başka bir organ hasarı ile sonuçlanması şeklinde gözlenir. (Örn; sepsise sekonder ARDS görülmesi)

MODS için kabul edilmiş evrensel bir tanı kriteri yoktur. MODS'a gidişi tahmin etme ve yoğun bakım mortalitesini öngördürücü bazı parametreler (PAO₂/FIO₂, trombosit sayısı, hipotansiyon, bilirubin değeri, GKS ve inotrop ihtiyacı gibi) kullanılmaktadır. [29, 28]

SEPSİS RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsis için risk faktörleri, hastanın enfeksiyona olan yatkınlığı ve enfeksiyon gelişmesi halinde akut organ disfonksiyonu olasılığı ile ilişkilidir[14].

Yaş; Ağır sepsis insidansı birçok çalışmada gösterildiği gibi orantısız biçimde yaşlı popülasyonda artmaktadır ve hastaların yarısından çoğunun yaşlı erişkinler olduğu dikkati çekmiştir. Yine Angus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır sepsisli hastaların yarısından fazlası ≥ 65 yaşındaydı[4].

Cinsiyet; Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, cinsiyetin muhtemel seks hormonlarındaki farklılıklar nedeniyle, sepsis gelişiminde olumsuz sonuçlar için risk faktörü olabileceğini öne sürdü. Bununla birlikte, bazı araştırmalar kadınların daha az risk altında olduğunu öne sürerken, diğerleri bunun tersini savundu[4].

İrk; Epidemiyolojik çalışmalar siyah ırkta beyaz bireylere göre daha yüksek enfeksiyon, sepsis oranı ve daha yüksek akut organ disfonksiyonu riski bildirmektedir[30].

Komorbidite ve immünsüpresyon; Kronik hastalıklar (KOA, diyabet, kronik karaciğer, böbrek hastalığı, AIDS, asplenizm ve malignite gibi birçok hastalık) ve immünsüpresif ajanların kullanımı şiddetli sepsis ve septik şok için iyi bilinen risk faktörleridir[4, 14].

Genetik; Birçok çalışma, doğuştan gelen bağışıklık, sepsis patogenezinde yer alan koagülasyon ve fibrinoliz ile ilgili sitokinler gibi proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlere dikkati çekmiştir. Çok sayıda genin patojenlerle tepkimeye girebildiği, duyarlılığını ve konak yanıtını, dolayısıyla sepsisin seyrini de etkileyebildiği düşünülmektedir[31, 32].

Obezite; enfeksiyona yatkınlık yaratan bağışıklık aracılı henüz net anlaşılamamış bir etki ile enfeksiyon riskini arttıran bir durumdur. Mevcut veriler, obez kişilerin, postoperatif ve diğer nozokomiyal enfeksiyonlar dahil çeşitli durumlarda enfeksiyon ve enfeksiyonların ciddi komplikasyonlarını daha yüksek oranda geliştirme riskinin olduğunu göstermektedir[33].

Bakteriyemi; Kan kültür pozitifliği mevcut olan hastalarda sepsise gidiş sıklıkla beklenen durumdur. Jones GR' nin yapmış olduğu çalışmada bakteriyemi vakalarının

61/64'ünde (%95), kan kültürü alındığı sırada hastaların SIRS kriterlerini karşıladığı görülmüştür[34].

Hastane yatış öyküsü: Hastanede yatış öyküsü ve antibiyotik kullanımı konak florasını önemli ölçüde etkilemektedir. Son 90 gün içinde yatış öyküsü bulunan hastaların sepsis geliştirme riskinin 3 kat fazla olduğu bulunmuştur[35].

Mevsim; Sepsis insidansı ve mortalitesi özellikle solunum sepsisi ile ilişkili olarak kış aylarında yüksektir. Bu durum coğrafi bölgelere göre değişmektedir[36].

Diyabetes mellitus; Özellikle Tip 1 DM de olmak üzere glisemik kontrolden bağımsız doğuştan gelen immünsüpresyon ve kötü glisemik kontrol ile birlikte sepsis için önemli komorbidite sebeplerindendir[37].

Malignite: Angus ve arkadaşları her altı şiddetli sepsis hastasından birinin altta yatan neoplastik hastalığa sahip olduğunu ve bu hastaların diğer ağır sepsis hastalarına kıyasla %30 oranında daha yüksek mortalite riskine sahip olduğunu gösterdi[4]. Ayrıca şiddetli sepsis insidansının hematolojik malignitelerde solid tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi[1].

Nötropeni: Sitostatik kemoterapi alan hastalarda nötropeni, sık görülen bir durumdur ve enfektif durumlar için en önemli risk faktörlerindendir. Nötropeniye veya kemoterapinin toksik etkilerine bağlı oral, faringeal ve gastrointestinal sistemin mukozalarında ve ciltte hasar oluşabilir[38]. Sindirim sisteminin mukoziti, iyi tanımlanmış, sık görülen bir toksisitedir. Bu durum, septisemiye neden olan, ağızda ve gastrointestinal sistemde ülserasyon ile sonuçlanan mukozal bariyerin bozulması, salgılama ve absorpsiyon dengesizlikleri ile karakterize edilir[39]. Bir diğer risk faktörü olan tedavide sıklıkla kullanılan glukokortikoidler, lökositlerin enflamasyon bölgelerine ulaşımını engeller; endotel hücrelerinin, lökositlerin, fibroblastların işlevlerini ve inflamatuvar yanıtta yer alan hümmoral faktörlerin üretimini ve etkilerini bastırır[40]. Lokalize obstrüksiyon, cerrahi tedaviler veya kanserin kendisinin neden olduğu organ disfonksiyonu da sepsis riskini arttıracak nedenlerden biridir[41, 2].

Ağır sepsis gelişen olguların yarısından fazla altta yatan en az bir kronik hastalığı olduğunu dikkati çekmiştir. Diğer risk faktörler arasında ise; malnütrisyon, travma, yanıklar, invaziv tedaviler, prostetik cihazların kullanımı, hemodiyaliz ve büyük cerrahi girişimler gibi nedenler yer almaktadır. Sonuç olarak enfeksiyona uygun immün yanıtın oluşmaması enfeksiyon ve sepsis riskini artırmaktadır[42].

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI

Sepsis ilişkili klinik tabloların tanımında görüş birliğinin olmaması, eşlik eden komorbiditelerin tanıyı zorlaştırması ve bildirimi zorunlu hastalık olmaması gibi sebeplerle sepsisin gerçek insidansını belirlemek zordur. Ağır sepsis insidansı, akut organ yetmezliğinin gelişmesi ve tanımlanmasına bağlıdır. Organ yetmezlik bulguları ise genellikle mekanik ventilasyon gibi destek tedavilerine ihtiyaç durumlarında tanımlanır. Bu sebeple epidemiyolojik çalışmalar gerçek insidanstan ziyade tedavi edilen hastalık insidansını göstermektedir[14].

Daha önce Fleischmann C. ve ark. yapmış olduğu retrospektif çalışmada 1995-2015 yılları arasında sepsis insidansı yıllık 100.000’de 437 olarak tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmanın kısıtlılığı, yalnızca gelişmiş ülkelerde mevcut olan verileri yansıtmaktadır[43].

Türkiye’de ise sepsis insidansını gösteren çalışmalar sınırlıdır. En kapsamlı çalışmalardan biri olan Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde 1983-1989 yılları arasındaki 7 yıllık süreçte gram negatif organizmalara bağlı 448 bakteriyemi vakası incelenerek yapılan çalışmada sepsis ilişkili mortalite oranı %45.0, insidansı ise 4.2/1000 olarak bulunmuştur[44].

SEPSİS FİZYOLOGİSİ

Konak savunması cilt ve mukozal bariyerler, hücresel, humoral faktörler ile sağlanmaktadır. En önemli savunma mekanizması olan vücut bütünlüğünü sağlayan deri bariyerinin yanık, travma, invaziv girişimler gibi durumlarda bozulması sonucu enfeksiyona yatkınlık kolaylaşmaktadır. Ayrıca Diyabet, malignite, AIDS, KBH gibi bağışıklığı baskılayan durumlar enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Bir dokuda enfektif durumun gelişmesi halinde beklenen cevap ; hasarlı dokuyu onarmaya ve patojeni kontrol altına almaya çalışan fagosit hücrelerinin aktivasyonu ile birlikte proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin salınımını içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreç mikroorganizma veya ürünlerinin enfeksiyon odağından, kan dolaşımına karışması halinde bakteriyemi ile sonuçlanır. Ancak bu maddelerin dolaşımında bulunması sepsisin tetiklenmesi için yeterli değildir. Önemli olan konağın vereceği immün yanıttır. Eğer enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar cevap hasarlanan dokudan uzak bir yerde oluşur, pro ve antiinflamatuvar

dengesizlik gelişirse sepsisten bahsedilir. Bu mediatörler normalde organizmayı korurken, sepsis gelişmesi halinde organizmaya zarar verir[45-47].

Mikroorganizma subepitelyal dokuya ulaştığında dokuda yerleşmiş halde bulunan mast, makrofaj, ve dendritik hücrelerle karşılaşır ve CD14 reseptörüne bağlanarak uyarır. Bu hücreler lokal enflamatuvar mediyatörleri salgırlar. Sepsisi tetikleyen moleküllerin başında ise Gram negatif bakterilerin hücre duvarı komponentleri (endotoksinler) gelmektedir. Ayrıca bakterilere ait por oluşturan toksinler, lipoteikoik asit, peptidoglikanlar, gram pozitif patojenlerin süperantijenleri, lipopeptit, viral RNA gibi yapılar sepsisi tetikleyebilmektedir. Mantar, parazit ve viral etkenler de antijenik yapılarıyla sepsis gelişiminde rol oynamaktadır. Bahsi geçen sepsisi tetikleyen moleküller dolaşıma girdikten sonra monositlerden TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1 (interlökin 1) IL-6, IL-8 ve PAF (trombositleri aktive eden faktör) salınmasına neden olurlar. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini uyararak IL-2, IL-4, gama-interferon, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörlerin (GMCSF) salgılanmasını sağlarlar. TNF tarafından aktive edilen lökosit yüzeyindeki adezyon molekülleri nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına ve aktive olarak degranülasyonun gerçekleşmesine neden olur. Degranülasyon sonucu oluşan toksik oksijen radikalleri ve proteazlar endotel hücresinin zedelenmesine yol açmaktadır[47, 48].

Lokal enfeksiyonun yenilmesinde bu inflamatuvar kaskad yararlı iken sistemik veya ağır enfeksiyonlarda, fazla miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hasarı gelişmesine neden olabilir, hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca sitokinlerin uyarılması veya endotoksinin direkt etkisi ile prostoglandin , tromboksan, ve lökotrien gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur ve kapiller permeabilite artışı gerçekleşir. Endotel hasarına sekonder kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesine, dolaşımdaki kan volümünün azalmasına ve bunun bir sonucu olarak şok ve organ yetmezliğine ilerlemesine neden olmaktadır[47, 48].

Bir diğer mekanizma ise endotoksinin kompleman sistemini aktive etmesi sonucu ortaya çıkan C3a ve C5a' nın mast hücreleri ve bazofilleri uyararak hipotansiyona neden olan histamin başta olmak üzere bazı vazoaktif mediatörlerin salınmasına neden olmasıdır. C5a, ayrıca nötrofillerin aktive olması ve endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumlu en önemli mediatörlerden biri olan nitrit oksit (NO) de yine endotel hücresi tarafından salgılanır[47, 48]. Sepsis fizyopatolojisinde önemli yer tutan

sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Endotoksin etkisi ile aktive olur, başlangıçta ekstrinsik yol ve sonrasında intrinsik yolu aktive eder. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimiyle birlikte, DIC gelişimine neden olur.[48, 47].

SEPSİS ETKENLERİ

Sepsisin en yaygın nedeni olan Pnömoni, tüm vakaların yaklaşık yarısından sorumlu olup bunu intraabdominal ve idrar yolu enfeksiyonları izlemektedir[14]. Sepsis etiyolojisindeki patojenler zaman içerisinde değişiklik göstermiştir. 1979' dan 1987' ye kadar, gram negatif bakteriler sepsiste baskın organizmalar iken, gram pozitif bakterilerin görülme sıklığı her geçen yıl artarak, gram (-) enfeksiyon sepsisi ile yaklaşık aynı sıklıkta görülmeye başlamıştır[49]

Gram (+) sepsiste sıklıkla koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), Staf aureus, streptokoklar (*Streptococcus pneumoniae*, Grup B streptokoklar, *Streptococcus pyogenes*,) ve enterokoklar gözlenirken Gram (-) sepsiste ise *Eschericia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gözlenmektedir. Kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi nozokomiyal enfeksiyonlarda ise sıklıkla KNS'ler görülür ve bunu Gram-negatif çomaklar izler. Febril nötropenik sepsisli hastalarda ise Gram negatif çomaklar (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp.) ve Gram pozitif (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, KNS' ler, Viridans streptokoklar) bakteriler yaygın olarak saptanmaktadır[49, 50, 42].

Sepsis ve septik şok vakalarının yaklaşık %5 'inde ise mantar etken olarak gösterilmiştir ve fungal enfeksiyona bağlı sepsis insidansı giderek artmaktadır. Özellikle onkoloji hematoloji servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kritik hastalar, immünsüpresyon, invaziv cihazların sık kullanımı, antibiyotiklerin yaygın kullanımı gibi sebeplerle mantar enfeksiyonları açısından büyük risk altındadır. Fungal sepsislerde etken olarak kandida türleri ağırlıktadır ve Yoğun bakım hastalarında nazokomiyal septisemilerin üçüncü en yaygın nedenidir, %40' ın üzerinde yüksek mortaliteye sahiptir[51].

Geniş çaplı bir meta analizde Gram negatif çomaklara ait bakteriyemilerde Gram pozitif bakteriyemilere oranla daha yüksek mortalite olduğu gösterilmiş. Dolaşım yolu enfeksiyonlarının en sık etkeni KNS ve *E.coli* olarak saptanmıştır, fakat bu patojenlerin mortalite oranları *Acinetobacter* spp.'ye ve *Candida* spp.'ye göre görece düşüktür. *S.aureus*'e bağlı pnömoniler, daha sık gözlenen diğer Gram-pozitif etkenlerinden (*S.pneumoniae*) daha

yüksek mortalite oranına sahiptir. En yüksek mortalite oranı (%77) ise P.aeruginosa pnömonilerinde bulunmuştur[52, 53].

SEPSİS BELİRTİ VE BULGULARI

SSS ve endokrin sistem

Sepsis ile ilişkili ensefalopati (SAE), doğrudan SSS enfeksiyonu veya yapısal anormallik olmadan, diğer ensefalopati türlerinin (renal veya hepatik ensefalopati gibi) dışlandığı, vücuttaki enfeksiyona sekonder ortaya çıkan mental değişikliklerin görüldüğü beyin fonksiyon bozukluğudur. Yoğun bakım ünitelerinde ciddi sepsisi olan hastaların %70' inde hafif deliryumdan, derin komaya görülebilen sepsis ilişkili ensefalopatiye rastlanır. SAE 'de kraniyal sinirler neredeyse hemen her zaman korunur, nöbet görülmesi ise seyrek ve ancak şiddetli vakalarda nöromiyopati görülebilmektedir. Deliryum ise sepsis hastalarının %20 ile %50'sinde görülmektedir[54].

Hipoglisemi sepsiste sık beklenen bulgu olmamakla birlikte malnütrisyon, hepatik, renal yetersizlik, glukoneogenezin inhibisyonu, hepatik glikojen depolarının azalması, adrenal yetmezlik gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. HPA (Hipotalamik Pituitar Adrenal) aksın aktivasyonu stresin ciddiyeti ile orantılıdır. Sepsis ilerledikçe, HPA aktivasyonunda inhibasyon olur, bu da kalıcı veya geçici adrenal yetmezlik ile sonuçlanır. Adrenal bezlerin hipoperfüzyonu, hipofizer veya adrenal hemoraji, sitokinlerin yapmış olduğu adrenal bez disfonksiyonu, ilaçların indüklediği hipermetabolizma, hücresel düzeyde glukokortikoid desensitizasyonu, steroidegenez inhibisyonu adrenal yetmezliğe katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Sepsiste persistan hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi, ve hiperkalemi bulguları olan tüm hastalarda adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Ağır stres durumlarında HPA (hipotalamo-hipofizer-adrenal) aksın aktivasyonu hayat kurtarıcıdır. Adrenal yetmezlik durumlarında özellikle hipotansiyon ve hipoglisemi gibi bulgulara dikkat edilmelidir[55, 56].

Hipotalamo-hipofiz gonadal aksın, ACTH, prolaktin, büyüme hormonu, leptin, kortizol gibi hormonların pulsatil salgısının bozulması, TRH, TSH salgısının baskılanması, hasta ötiroid sendromu gibi endokrin bozukluklar septik hastalarda beklenen bir durumdur[56].

Enfeksiyon ve sepsis durumunda hiperglisemi yaygın gözlenen bir durumdur. Hipergliseminin glikojenoliz, glikoneogenez, lipoliz, karşıt düzenleyici hormonların (kortizol,

katekolaminler, büyüme hormonu vb.) artışı, sitokin aracılı gelişen insülin direnci gibi mekanizmalarla geliştiği düşünülmektedir. Hiperglisemi, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir ve prognozu ile ilişkisi vardır, etkili glikoz kontrolü önerilmektedir[56].

Periferik sinirler ve kaslar

Yoğun bakım yatışı uzun süren hastalarda zamanla polinöropati ve miyopati gelişebilir. Ventilatörden ayırmada zorluk, ekstremitelerde kas kaybı ve halsizlik gibi belirtilerle ortaya çıkar. Yoğun bakımlarda sık kullanılan ilaçlar (nöromüsküler, blokerler, sedatifler, glukokortikoidler vb) klinik tablonun karıştırılmasına yol açabilir[57].

Kan dolaşımı ve KVS

Sepsisin erken dönemlerinde miyokard disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, end diastolik volümde artma, kalp hızında ve kardiyak debide artış gözlenir. Hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon gerçekleşir, arteriyel kan basıncı düşer, perfüzyon çoğu zaman bozulmaz. Daha sonra bu dönemi şok gelişimi izler. Şokun ilk dönemlerinde, cilt sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile birlikte periferik vazokonstrüksiyon gelişir, cilt soğuk ve soluk bir hal alır (soğuk şok). Perfüzyonun bozulması ile multiorgan yetmezliği ve anüri gelişir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda ölüm gelişir[58, 59].

Hematolojik sistem bulguları

Sepsiste en sık görülen hematolojik anormallikler nötrofili, nötropeni, trombositopeni ve DIC tablosu olup kemik iliğinden immatür granülositlerin salınmasıyla nötrofilik lökositoz görülebilmektedir. Enfeksiyona sekonder lenfosit, makrofaj ve diğer dokulardan salınan koloni stimule edici faktör (CSF) kemik iliğini uyararak granülosit yapımını arttırmaktadır. Kronik enfeksiyonlarda görülen nötrofil yüksekliği, CSF salınımı ile ilişkilidir.. Bazı sepsis vakalarında lökosit (Wbc) sayısının 50.000 ila 100.000 /mm³ düzeylerine ulaştığı, lökomoid reaksiyon tablosu bildirilmiştir[59]. Nötropeni ise nadir görülür ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Bu durum nötrofillerin periferik kullanımının artmasına, bakteriyel toksinlerin etkisiyle hasar görmesine veya kemik iliğinin baskılamasına bağlı olarak oluşabilir. Sepsiste eozinofili de beklenen bulgudur[59].

Fungal ve bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofilik lökositoz görülmesi beklenen bir durumdur. Nötrofilik lökositozun görülmemesi ise kötü prognozla ilişkilidir. Sepsis ana mediyatörü olan TNF- α 'nın Lenfosit yüzeyinde bulunanan reseptörlerine bağlanması sonucu lenfosit apoptozunu tetiklediği ve bu nedenle nötrofili gibi lenfopeninin de bakteriyemi göstergesi

olabileceği belirtilmiştir. Daha önce yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir ki bakteriyel sepsis, incelenen popülasyonda önemli bir lenfopeni nedeni olmasıyla birlikte lenfopeni ciddi viral enfeksiyonlarda da ortaya çıkabildiği için bakteriyel sepsise özgü değildir[60, 61].

Sepsis süresince eritrosit üretimi baskılanır, enfeksiyon uzun sürmedikçe genellikle anemi beklenmez. Sepsisteki hastalarda genellikle düşük demir düzeyleri görülür. Sepsis mediatörleri, demirin hızlı bir şekilde karaciğer ve diğer retiküloendotelyal sisteme (RES) geçişine sebep olur. Serumda bulunan demir konsantrasyonu 24 saat içerisinde %50' den daha fazla azalabilir. Bu bir çeşit konak savunma mekanizması olabilir. Çünkü normalde serum demirini arttırmak organizmaların büyümesine olanak sağlar ve RES' teki demir ise bakterileri detoksifiye etmede faydalıdır[59].

Trombositopeni, sepsiste DIC' in bir sonucu olarak görülmekle birlikte yaklaşık %30' unda izole trombositopeni de oluşabilir. Trombositopeni bakteriyeminin erken bir işareti olabilir. Seri trombosit sayımının tedavi yanıtını izlemde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Trombositopeni nedenleri arasında; artmış trombosit döngüsü, trombosit üretiminin baskılanması, endotelyal adherans ve immünolojik mekanizmalar nedeniyle artan trombosit yıkımı sayılabilir[59].

Koagülasyon sistemi

Hemostatik sistem ekstresek yol ile bakteri, virüs, mantarlar, endotoksin ve ekzotoksinler dahil birçok kaynak tarafından tetiklenir. Gram (-) enfeksiyonların gram (+) etkenlere göre DIC' i daha hızlı tetiklediği bilinmektedir. Sepsisin erken döneminde doku plazminojen aktivatörünün salınımının artması ile fibrinolitik sistem aktive olur, mikrosirkülasyonda fibrin depolanmasının kısıtlanmasında rol oynar. Sepsis ilerledikçe, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in salınması ile plazmin üretimi bloke olur ve mikrosirkülasyonda fibrin depolanmasına sebep olur[59].

DIC iki şekilde görülebilir. Kompanse DIC, hemostatik sistemin yavaş şekilde aktive olması ile karakterizedir. Trombosit ve koagülasyon faktörlerinin olması gerekenden daha hızlı tüketilmesine rağmen karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin artırılması, trombositlerin diğer depolama bölgelerinden salınması ile kanama önlenebilir. Dekompanse DIC' te ise kanama ve/veya tromboz gözlenir. DIC düşündüren laboratuvar bulguları trombositopeni, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması, fibrinojen, antitrombin 3 düzeylerinin azalması, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin artışı ile karakterizedir [59].

DİK geliştiği durumlarda mukozalarda peteşi, purpura, yara yerinden kanama, hemorajik büller, kateter ve enjeksiyon yerlerinden sızıntı, akral siyanoz, deri altı hematomları, gastrointestinal kanamalar, , gangren ve doku içine kanama gibi bulgular görülür[62, 63].

Solunum sistemi

Pulmoner sistem sepsise neden olan en sık görülen enfeksiyon odaklarından biridir. Pnömoni ateş, takipne, dispne, hipoksi, öksürük, balgam gibi klinik bulgularla seyretmektedir. En sık etkenler ise Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella pneumophila ve gram negatif basillerdir. Asplenik hastalar Haemophilus influenzae ve Salmonella gibi kapsüllü bakteriler açısından risk altındadır.

Sepsis, akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile en çok ilişkili durumdur. ARDS, yaygın mikrovasküler hasar sonucu, alveolar ve kapiller geçirgenlikte artışa bağlı oluşan akut akciğer ödemi ile karakterizedir. Bu durum akciğerlerde anormal opasitelere ve dispneye sebep olur. Akut akciğer hasarı tanısı, arteriyel hipoksemi ile birlikte pnömoni veya kalp yetmezliği olmadan akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi ile koyulur. Ağır hipoksemi durumunda ise tanı ARDS olur. Sepsis başlangıcından itibaren dakikalar, saatler içerisinde ARDS gelişebilir[64, 59].

Genitoüriner sistem bulguları

Böbrek yetmezliği; hipotansiyon, hipovolemi, renal vazokonstriksiyon ve tedavi sırasında kullanılan ilaçlar gibi nedenlere sekonder gelişir ve sıklıkla akut tubüler nekroz görülür, oligüri izlenir. Patojenlere ve/veya tedavide kullanılan antimikrobiyallere bağlı olarak ise tübülointerstisyel hastalık gelişebilmektedir. Mikroalbumin riden ileri böbrek yetmezliğine kadar değişken klinik gösterebilir. Septik şokta böbrek içinde vazodilatör ve vazokonstriktif madyat rler oluşur ve bunların dengesi böbrek hemodinamisini belirler. Böbrek yetmezliğinin patogenezinde rol oynayan majör faktör, hipoperfüzyona sekonder renal iskemik yaralanma olarak düşünülmektedir. Nötrofil-endotel etkileşimi sonucu meydana gelen toksik ürünler, endotelyal hasar, mikrovasküler trombozlar, reperfüzyon hasarı da renal yetmezliğe katkıda bulunan diğer faktörlerdir. şok bulgusu olmadan, enfeksiyonu olan hastalarda da gelişen renal yetmezlik, glomerulonefrit ve/veya interstisyel nefritin bir sonucu olarak meydana gelebilir. Antibiyotiklere (en sık olarak metisiline) karşı gelişen alerjik reaksiyonlara sekonder akut interstisyel nefrit görülebilir, eozinofili ve eozinofilüri beklenir.

Sepsise bağılı oluşan böbrek yetmezliğı genellikle geri dönüşümlüdür; ancak ilerlemiş böbrek yetmezliğı mortalitede artışa veya taburculuk sonrası kalıcı diyaliz ihtiyacı oluşturan ciddi sonuçlarla neden olabilmektedir[65, 66, 59, 67]

Gastrointestinal sistem

Ciddi enfeksiyon sonucu; mide ve/veya duodenumun mukozal tabakasında, 1-2 mm'lik ağrısız erozyonlar ve buna bağılı minör kan kayıpları meydana gelebilir. Oluşan ülserlerin; azalmış kan akımına, hücrelerin hipoksisine, mukozal bariyerin bozulmasına, bakteriyel ürünler ve enflamatuvar mediyatörlerin toksik etkilerine bağılı olduğu düşünülmektedir. İleus ise sepsiste yaygın görülür, şok düzeldikten sonra günlerce devam edebilir[59]

Hepatik sistem bulguları

Sepsiste en sık görülen hepatic sistem bozukluğu kolestatik sarılıktır. Ağır sepsisteki hastalarda transaminaz artışı, bilirubin (genellikle 10 mg/dl'yi geçmez) ve alkalın fosfataz (normalin 1-3 katı) yüksekliğı beklenen bulgudur ancak ağır karaciğer yetmezliğı nadir görülür. Hepatosellüler disfonksiyon, sitokinler, endotoksin veya immün kompleks hastalıkları kırmızı kan hücrelerinin yıkımına, hemolizli sarılığa neden olur. Uzamış veya ciddi hipotansiyon sonucu akut karaciğer hasarı gelişebilir, transaminazlarda bariz yükselme, karaciğer hücrelerinde hipoksik nekroz ile sonuçlanır[68, 59].

Cilt bulguları

Cilt altı dokuların direk bakteriyel invazyonu (selülit, fasiit, erizipel), hematogen yayılım (peteşi, püstül, eritema gangrenozum, selülit), hipotansiyon ve DIC (periferik dokuların nekrozu, akrosiyanoz), intravasküler enfeksiyon (immun kompleks vaskülit ve/veya mikroemboli) ve toksinler sebebi ile oluşan lezyonlar (toksik şok sendromu)[59].

İmmün yetersizlik

Sepsisli hastalarda immün baskılanma sonucu yaklaşık %35 oranında latent herpes simplex virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının reaktivasyonu görülebilir. Ciddi sepsisli hastalarda sekonder enfeksiyonların görülme sıklığında artış mevcuttur[69].

Asit ve baz dengesi ve laktat değışiklikleri

Septik şokun erken döneminde kan gazında sıklıkla solunumsal alkaloz saptanır. Yetersiz doku perfüzyonu, artmış glikoliz, laktat ve pirüvatın karaciğer klirensinin bozulması

sonucu metabolik asidoz gelişir[59]. Sepsisli hastalarda, şok olmasa dahi laktat düzeyinde sıklıkla artış gözlenir. Kaslarda, fagositlerde ve bazı hücrelerde uyarılmış glukoz alımı, ayrıca katekolaminle uyarılmış aerobik glikoliz sonucu artmaktadır. Solunumsal alkaloz laktatın hücrelere alımını azaltarak sepsisli hastada laktat artışına katkıda bulunmaktadır[59].

SEPSİSTE TANI

Sepsis tanısı için standart bir tanı yöntemi yoktur. Bulgu ve semptomlara göre bazı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. SIRS kriterlerinin yanı sıra bilinç değişikliği, metabolik asidoz/respiratuvar alkaloz (solunumsal alkaloz, eş zamanlı metabolik asidoz sonucu olarak normal pH) görülebilir. Sıvı-elektrolit bozukluğu olarak ise en çok görülenin sodyum düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Şiddetli sepsisi olan hastalarda ise paralitik ileus, bozulmuş glisemik kontrol, yüksek aminotransferaz seviyeleri, trombositopeni, DIC, adrenal disfonksiyon ve ötiroid hasta sendromu yaygındır[14, 70, 71].

Ateş, sepsisin en yaygın belirtisidir ve genellikle 38,3°C ve daha yüksek vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır (bazı tanımlamalara göre 38,0°C ve üzeri). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ise daha düşük bir sıcaklık düzeyi kullanmak mantıklıdır. Yaşlı hastalar, antipiretik veya anti-enflamatuvar ilaç kullananlar, zayıf, ileri yaş, kronik alkol kötüye kullanımı olan hastalar, üremili, açık yara ve geniş yanıkları olan septik hastalar, ötermik ya da hipotermik seyredebilir. Komorbid hastalığı olan, immünosüpressif ve nötropenik hastalarda zayıf enflamatuvar cevap nedeniyle atipik klinikle seyredebilir. Ateş, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati, menenjitte meningeal irritasyon belirtileri, taşikardi, lökositoz gibi enflamatuvar belirtiler gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer enfeksiyon odağını saptama ve sepsis tanısı zordur[70, 22] [72, 73].

En sık enfekte olan sistemler, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemler olup sırayı deri ve yumuşak doku izler. Solunum sistemi ilk sırada olmakla birlikte 65 yaş üzeri bireylerde en yaygın bölge genitoüriner sistemdir[70].

Tam kan sayımı

Enfeksiyona beklenen yanıt nötrofilik lökositoz olmasıdır. Lökosit sayısı (wbc) 12,000/mm³ ün üstündedir. Bazen lökosit sayısının 50,000/mm³ ün üzerine çıktığı lökomoid reaksiyon görülebilir. Bazen de Periferik yaymada bakılan lökosit sayısı normal düzeyde bile olsa nötrofillerin toksik granülasyonu bakteriyel enfeksiyon açısından yönlendirir. Wbc

4,000/mm³ ün altına inerse lökopeniden bahsedilir. Nötropeni gelişimi kötü prognoz ile ilişkilidir, septik ölüm riskini artırır. Lökomooid reaksiyon ise kan viskozitesini artırabilir [74].

Sepsis, eritosit yıkımına neden olabilir, akut faz yanıtının bir ürünü olarak da haptoglobin seviyesi artar. Haptoglobin serbest hemoglobini bağlayarak, konağı serbest hemoglobinin zararlı etkilerinden korur.

İnflamasyon anemisine sebep olacak birçok faktör vardır. İnflamatuvar sitokinlerin sebep olduğu kemik iliği baskılanması, eritropoietin üretiminin azalması, eritropoietin'e bozulmuş kemik iliği cevabı, kırmızı kan hücrelerinin sağkalımının azalması gibi nedenlere bağlı olarak görülmesi beklenir. Katkıda bulunan diğer faktörler ise patojenle ilişkili hemoliz, DIC, beslenme eksikliği, düşük demir seviyeleri ve hipoadrenalizm yer alır. Bakteriler metabolizmalarını sürdürebilmek için demire ihtiyaç duyarlar. Düşük serum demir seviyeleri, demir katalizli gerçekleşen oksidan hücre hasarına karşı koruma sağlayabilir. Kırmızı kan hücreleri ise büyüme ve olgunlaşma için demire ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle bir taraftan patojene sunulmuş demirin az olması yanında anemi gelişmesine de katkıda bulunur. Ön planda hepatik ve renal sistemler olmak üzere çoklu organ disfonksiyonu aneminin kötüleşmesine katkıda bulunabilir. İnflamasyon anemisi tipik olarak hafiftir ve hemoglobin düzeyi nadiren 8 g/dL'nin altına düşer. Şiddetli sepsisli hastalarda genellikle azalmış serum demiri ve transferrin saturasyonu, artmış ferritin ve azalmış demir bağlama kapasitesi görülmesi beklenir[74].

Enfeksiyon başlangıcında akut faz yanıtına sekonder olarak trombosit sayısında artış beklenir. Şiddetli sepsiste ise trombositopeni beklenir. Rol oynayan mekanizmalar; sepsisin, trombositlerin endotele yapışmasını indükleyerek mikrodamarlarda sekestrasyon ve yıkımına neden olması, DIC ile komplike hale geldiğinde tüketilmesi, nadiren de trombositin özgü otoantikorlar (IgG) ile immün aracılı yıkılması olarak belirtilmiştir. İyatrojenik nedenleri arasında masif eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (dilüsyonel), ilaçlar (özellikle heparin), bazı cerrahi müdahaleler ve travma yer alır. Trombosit kümelenmesinden şüphelenilen durumlarda periferik yayma ile kontrol edilir, bu durumda EDTA'sız bir tüple trombosit sayısı yeniden ölçülmelidir.

Trombositopeni, tüketim koagülopatisi ile ilişkiyise, DIC ekranı anormal olabilir. Şiddetli trombositopenik hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Kemoterapiye bağlı geliştiği durumlarda transfüzyonlar için kılavuzlar belirlenmiş olmasına rağmen, sepsise sekonder trombositopenisi olan hasta için transfüzyon eşiği o kadar net değildir[74]. Sebep

olacak ek faktörlerin bulunmaması halinde trombosit sayısı $10 \text{ ila } 15 \times 10^9 /\text{L}$ 'nin altında transfüzyon önerilmektedir. Eşlik eden koagülopati (karaciğer hastalığı vb), trombosit disfonksiyonu (örn. üremi) veya aktif kanama durumlarında transfüzyon eşiği yükseltilmelidir[75].

Sepsise bağlı kanamaya katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında karaciğer fonksiyon bozukluğu, K vitamini eksikliği ve heparin tedavisi yer alır. DIC veya diğer nedenlerle pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi nadiren kanama diyatezi ile biliktedir. Altta yatan koagülopati daha çok prokoagülan durumu yansıtır ve artan fibrin birikimi ile ilişkilidir. Bu sebeple, taze donmuş plazma ve/veya plazma bileşenleri, trombosit transfüzyon tedavisi, yalnızca aktif kanaması olan veya invaziv işlemler, diğer koagülopatiler gibi kanama için yüksek risk taşıyanlarda endikedir[74].

Biyokimyasal testler

Renal ve hepatik fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Septik hastalarda transaminaz seviyeleri, bilirubin ve alkalen fosfataz üç kata kadar artabilir. Daha yüksek KCFT ise altta yatan hepatobilier enfeksiyonu gösterebilir. Karaciğer fonksiyonlarının giderek kötüleşmesi şiddetli sepsis komplikasyonlarından biri olan akalküloz kolesistit ve hepatosit hasarının göstergesi olabilir, bu durum mortalitede artış göstergesidir[76]. Ciddi sepsiste hipoglisemi veya hiperglisemi görülebilir, laktat seviyesi yaklaşık üç ile beş kat artabilir [77]. Sepsisli hastalarda gelişen endotel hasarı ve kapiller aralıktan protein sızmasına bağlı 24 saat içinde plazmadaki albümin düzeyi 1.5-2.0 g/dl' ye kadar düşebilir[62].

Koagülasyon parametreleri

DIK gelişmesi durumunda PT, aPTT uzar, fibrinojen azalır. Trombosit sayısındaki hızlı düşüş veya $100,000/\text{mm}^3$ ün altında olması, koagülasyon inhibitörlerinin plazma seviyelerinin düştüğünün gösterilmesi DIK tanısı için belirleyicidir[59].

Mikrobiyolojik testler

Bakteriyemi; geçici, aralıklı veya devamlı olabilir. Geçici form muhtemelen normal flora tarafından kolonize edilmiş bakterilerce (kolonoskopi, diş çekimi, perkütan kateterizasyon sonrası ...) veya lokalize enfekte bölgelerin müdahalesi ile (örn ; çıbanlar) oluşturulur ve birkaç dakika veya birkaç saat içerisinde dolaşımdan temizlenir. Aralıklı bakteriyemi ise kapalı alan enfeksiyonları (örn;apse) veya pnömoni, osteomyelit gibi fokal enfeksiyonlarla ilişkilidir. Primer enfeksiyon bölgesinde mikroorganizmanın döngüsel olarak

temizlenip nüksetmesi nedeniyle tekrarlayan bakteriyemi atakları oluşur ve aynı patojen kanda aralıklı olarak saptanır. Devamlı-düşük derece bakteriyemi endokardit veya vasküler greft enfeksiyonları gibi intravasküler bir odak ile ilişkilidir. Alınan kan kültürlerinde etken üretme ihtimali, diğer bakteriyemi şekillerine göre daha yüksektir. Bu sebeple sepsis tanısı alan hastaların en fazla %50-60'ında kan kültür pozitifliği saptanmaktadır[78].

SEPSİSTE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve malignite gibi birçok hastalıkta yükselen, TNF ve IL6'nın uyarımı ile karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir. Normal serum düzeyi < 0.3 mg/dL olarak kabul edilir ve sağlıklı bireylerin çoğunda CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'nin altındadır. İnflamasyona sırasında 100 kat hatta 1000 kattan fazla artabilir. CRP' nin 1 mg/dL' nin (10 mg/L) üzerindeki değerlerinin klinik olarak anlamlı enflamasyona işaret ettiği kabul edilir. Minör CRP yükselmesi (0,3 ile 1 mg/dL arasındaki değerler) ise düşük dereceli inflamasyonu gösterir[79].

Düşük dereceli inflamasyonda, klasik inflamasyon belirtileri görülmez ve birçok metabolik strese kaynaklanabilir. Bunlar; ateroskleroz, obezite, hipertansiyon, prehipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi, diyabet, insülin direnci, periodontit, sigara, alkol, üremi, uyku bozukluğu, kronik yorgunluk, depresyon, yaşlılık, düşük fiziksel aktivite, sosyal izolasyon , sağlıksız diyetler gibi yaşam tarzını da içine alan çok sayıda durum ve hastalıklardır, bakteriyel enfeksiyonda görülen derecede olmasa da, viral enfeksiyonda da yükselir [80, 79, 81]. Belirgin CRP yükseklikleri, enfeksiyonla güçlü ilişki içerisindedir.

CRP çeşitli bakteri, parazit, ve mantarların hücre duvarındaki polisakkaritlere bağlanarak CRP-ligant kompleksini oluşturarak klasik kompleman yolunu aktive eder, fagosit hücrelere bağlanır ve inflamasyonu tetikler. Bu şekilde anti-inflamatuvar etki sağlayabilir. Bununla birlikte proinflamatuvar etkisi ile dokuda hasar yapıcı bir potansiyele de sahiptir[82].

Enfeksiyon veya inflamasyon sonrası kanda tetikleyici olaydan yaklaşık 4-6 saat sonra yükselir, ikiye katlanma süresi 8 saattir ve 24-48 saatte pik değerine ulaşır. Serum yarılanma ömrü ise yaklaşık 19 saattir. İnflamasyon sonlandıktan sonra 3-7 gün içerisinde normal değerlere ulaşır. Benzer şekilde de antibiyotik yanıtının 48 saat içinde görülmesi beklenir[81-83]. Katabolizması sabit olması nedeniyle CRP düzeyini belirleyen en temel değişken karaciğerdeki sentez edilme hızıdır[84, 82].

CRP klinik pratikte sıklıkla kullanılmasına rağmen yapılan birçok çalışmada enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumları ayırt etme özelliğinin düşük olduğu görülmektedir.

Sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür. Bu nedene daha çok klinik şüpheleri desteklemek veya tanısı konulmuş hastalıkların seyrini takip etmek için kullanılır. Ayrıca bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında, bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavi yanıtını değerlendirmede, komplikasyonları ve prognozu belirlemede kullanılmaktadır. Tek bir ölçümdense seri CRP ölçümleri hastalığın gidişatı hakkında fikir vermektedir[85-88].

Prokalsitonin (PCT)

PCT, normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid bezindeki C hücrelerinden sentezlenen, kalsitoninin prehormonu olarak salgılanan bir moleküldür. Normalde serum konsantrasyonu önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir[89]. Sağlıklı bireylerin aksine inflamasyon sırasında PCT' in, TNF- α ve IL-6 uyarısı ile başlıca karaciğer (bağırsaklar, akciğer, böbrek, pankreas, nöroendokrin hücreleri, yağ ve kas dokusu vb) ve periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından sentezlendiği düşünülmüştür. Kalsitoninin yarılanma ömrü 10 dk olmasına karşın, prokalsitonin 25-30 saat gibi uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Prokalsitoninin özellikle bakteriyel enfeksiyon, sepsis ve organ yetmezliği durumlarında uyarıldığı bilinmektedir ve yüksek konsantrasyonlarının septik hastalarda mortalite ile güçlü ilişkide olduğu bildirilmiştir [90-93].

Bakteriyel endotoksinlerin etkisi ile TNF-alfa yükselmeye başlar, 90. dakikada pik yapar, ardından IL-6 yükselir ve 180. dakikada pik yapar. PCT ise 2-4. saatlerde hızla yükselmeye başlar, yaklaşık 6-8 saat içerisinde pik değerine ulaşır. İnflamasyonun sonlanması durumunda IL-6 düzeyinin düşmesi ile PCT azalmaya başlar[94, 89].

Bakteriyel kaynaklı olmayan sistemik enflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda anlamlı PCT artışı beklenmez. Viral enfeksiyonlarda PCT yüksekliğinin görülmemesi sebebinin artan interferon-gama (IFN- γ)' nın PCT salınımını baskılaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Atılım yolu tam olarak bilinmemektedir. PCT düzeyi sağlıklı bireylerde 0.01 ng/ml'nin altındadır ve 0.5 ng/ml'nin üzerindeki değerler anormal durumları düşündürür. 0.5-2 ng/ml arası hafif yükselme, olarak değerlendirilir, 2 ng/ml'nin üzerinde sepsisi, 10 ng/ml'nin üzeri ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür. Bununla birlikte yerel laboratuvarlarda farklılık gösterebilir. Bizim çalışmamız için PCT referans değeri <0.5 ng/mL olup, normalin üst sınırı olarak bu değer kabul edildi. Lokal bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar, küçük cerrahi girişimler ve diğer enflamatuvar hastalıklarda PCT düzeyinin 1 ng/ml'yi geçmesi beklenmez. 2 ng/ml'nin üzerinde sepsisi düşündürür ve 1000 kata kadar yükselebildiği görülmüştür. Ayrıca düşük prokalsitonin

seviyelerinin, bakteriyemi varlığını dışlamak için kullanılabileceği öne sürülmüştür ve gram negatif bakteriyemide PCT değerlerinin gram pozitif bakteriyemiye göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur [95, 92, 96-100].

C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin ilişkisi

CRP, PCT ile kıyaslandığında; salınımının immünosüpresif ilaçlardan (kortikosteroid, siklosporin vb) etkilenmesi, enfeksiyona cevabının daha geç olması ve yarılanma ömrünün uzun olması dezavantaj olarak kabul edilmektedir[101].

Serum PCT düzeyi, CRP düzeylerinden daha erken ve hızlı yükselir, kısa sürede pik yapar; ayrıca daha hızlı normal aralığa dönerek uygun tedaviye yanıtı CRP' den daha hızlı bir şekilde gösterir, antibiyotik cevabının daha iyi takibini sağlar ve bu durum onu sepsis için daha iyi bir biyobelirteç yapar[102, 103]. PCT enfeksiyon tanısında daha duyarlı, özgül ve sistemik inflamasyonun enfektif, non-enfektif nedenlerinin ayrılmasında, CRP' den daha üstün bulunmuştur[104, 105].

Sepsisin ilerleyen dönemlerinde PCT yükselmeye devam ederken CRP belli bir düzeyde kalma eğiliminde olup daha fazla artmayabilir. PCT ise sepsisin şiddeti ile orantılı şekilde yükselmeye devam eder ve septik şokta en yüksek seviyesine ulaşır. Diğer yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre de PCT sepsisin ciddiyeti ve prognozunu öngörmede CRP'den üstün bulunmuş[23].

Sepsis ve NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio)

NLR ulaşılması kolay, hızlı ve ucuz olan bir hemogram parametresi olması nedeniyle birçok çalışmaya konu olmuştur. NLR'nin sepsis için önemi; SIRS'ın patofizyolojik mekanizması ile yakın ilişkide olmasından kaynaklanmaktadır. Enflamasyon sırasında dolaşımdaki beyaz küre oranında değişiklikler olmaktadır. Enfeksiyona karşı gelişen erken cevap olarak lökosit/nötrofil sayısında yükselme, lenfosit redistribüsyonu, marginasyonu, ve artan apoptozis nedeniyle lenfositopeni görülür. Sonuç olarak beklenen fizyolojik yanıt, lenfosit sayısında azalma ve nötrofil sayısında artmadır. Yoğun bakım hastalarında NLR' nin enflamasyonun şiddetini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği ve mortalite ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir[106-109].

Sepsis hastaları dışında; kardiyovasküler, gastrointestinal vb hastalıklar, malignitelerde de sıkça araştırılmış, prediktif değeri üzerinde durulmuştur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili yapılmış birçok çalışmada akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği ve aortokoroner bypass cerrahisinde NLR'nin prognostik rolü gösterilmiştir[110, 111]

Yapılmış bazı çalışmalarda NLR'nin bakteriyemi göstermede rutin kullanılan CRP, lökosit ve nötrofil sayısından daha iyi bir belirteç olabileceği belirtilmiştir[109].

Elimizdeki mevcut laboratuvar testlerinin hiçbirisi sepsisin kesin tanısı için yeterli değildir. Tanı için en belirleyici kriter olan kan kültür sonuçları belli bir süre sonra tespit edilebilir ve kontaminasyon gibi durumlarda yanlış pozitif, daha önce antibiyotik kullanımı gibi durumlarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Sepsis tanısı konmuş olan hastaların da en fazla %50-60 kadarında kültür pozitifliği saptanabilmektedir[112, 113, 109].

Bu nedenle kolay uygulanabilir, maliyeti düşük, hızlı çalışılabilecek farklı testlere ve metodlara ihtiyaç duyulmuştur ve NLR' nin sepsis tanısında bakteriyemiye öngörmedeki rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır. Ayrıca pankreas, kolorektal, akciğer gibi kanserlerde, akut miyokard enfarktüsünde, siroz, apandisit gibi hastalıklarda prognozu tahmin etmedeki rolü de birçok çalışmada gündeme getirilmiştir.[114, 109, 115] [116, 110]. Yüksek NLR seviyeleri ayrıca pankreatit, travma, cerrahi ve romatizmal hastalıklar gibi non-enfeksiyöz durumlarla da ilişkilendirilmiştir.[116]

Sepsiste belirlenmiş net bir NLR değeri bulunmasa da >5 , >7 olması halinde bakteriyel enfeksiyonu tahmin etmede ve mortalitede anlamlı olacağını belirten yayınlar vardır. [116, 117]

Sepsis ve MPV (Mean platelet volüme)

Ortalama trombosit hacmi uzun süredir otomatik tam kan sayımında yer almakta olup son zamanlarda sık kullanılan parametreler arasına girmiştir. Erişkinlerde MPV' nin normal değeri 6.0- 13.2 fl olarak belirlenmiştir[118]. Normal şartlarda trombosit sayısı ve boyutu arasında ters ilişki vardır. Plateletlerin sayısı azaldığında megakaryositler trombopoetin etkisiyle stimule olarak daha büyük plateletler sentezlenmesine sebep olurlar. Bu nedenle idiopatik/otoimmün trombositopeni, Bernard-Soluer hastalığı, May/Hegglin anomalisi, sepsise bağlı trombositopeni, myeloproliferatif hastalıklar, prostetik kalp kapakçığı varlığı, lösemiler, splenektomi, megaloblastik anemi, talasemi, vaskülitler, masif kanamalar gibi hastalıklarda MPV artar. Hipersplenizm, kronik böbrek yetmezliği, aplastik anemi Wiskott-Aldrich sendromu, üremik kanama diatezi gibi durumlarda ise MPV azalır. Trombositopenik bir hastada yüksek MPV, trombositlerin aktif kemik iliği üretimini gösterir. Trombositopenik bir hastada düşük MPV ise kemik iliği baskılanmasının göstergesidir. Bu ilişkinin bir

istisnası, hiposplenik durumlarda büyük trombositler yıkılamayacağı için yüksek bir MPV'nin görülmesidir[119, 120].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle akut miyokardiyal enfarktüs, iskemik SVO gibi arteriyel trombotik olaylarda MPV'i anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Benzer şekilde; pnömokonyoz, KOAH, psoriasis, primer bilier siroz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, varikozel, benign prostat hiperplazisi, kronik hepatit B ve karaciğer fibrozu , juvenil idiopatik artrit, akut apandisit, preeklampsi, ülseratif kolit, panik bozukluklar, hipertansiyon, diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu, obezite, ailesel hiperkolesterolemi, malignite ve sepsis gibi birçok hastalıkta MPV yüksekliğinin eşlik ettiği gösterilmiştir[121, 120].

Özellikle akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve iskemik inme gibi arteriyel trombotik olayları ele alan MPV ile ilgili çalışmalar genç trombositlerin (yüksek MPV), trombozların nedeni değil, sonucudur şeklinde hipotezler öne sürse de aynı zamanda genç trombositlerin daha yüksek reaktiviteye sahip olması, antiplatelet ajanlara daha zayıf yanıt vermesi gibi nedenlerle uzun vadede trombotik olayların gelişimini destekleyen protrombotik ortam oluşturduğunu savunmuştur. Benzer şekilde inflamasyonda MPV artışı, azalan trombositlerin yerine genç büyük trombositlerin üretilmesine bağlanmıştır.[121, 122, 120]

Sepsis ve PLR (Platelet to lymphocyte ratio)

Giderek artan sayıda çalışmalarda trombositlerin sepsisin patofizyolojik yollarında yer aldığı gösterilmiş ve PLR' nin sepsis mortalitesini öngörme ve önlenmesinde umut verici bir parametre olduğunu desteklenmiştir. Trombotik/inflamatuvar yolların bütüncül bir yansıması olarak PLR' nin, kardiyovasküler, serebrovasküler ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prediktif öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Lenfopeninin ciddi enfeksiyonlara zemin hazırlaması, sepsis kaynaklı immünsüpresyona yol açması, sepsisteki önemini göstermiş ve daha düşük hayatta kalma süresi ile ilişkili olabileceği düşündürmüştür. Sonuç olarak, birçok çalışmada yüksek bir PLR'nin sepsis mortalitesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür[123]

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif ve tek merkezli olarak yürütülen bu çalışmada 01.09.2018-01.09.2022 tarihleri arasında TNKÜ İç Hastalıkları Anabilim dalı, Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmiş solid organ malignitesi olan, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) kriterleri göz önünde bulundurularak sepsis tanısı almış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 120 hasta ve sepsis dışı sebeplerle takip edilen 120 kontrol bireyinin dosyaları tarandı ve hastaların verileri kaydedilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu çalışma 25.10.2022 tarih ve 2022.190.10.14 protokol numaralı, 14 sayılı kararı ile TNKÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

Hastalar sepsisi olan (Grup 1) ve sepsisi olmayan (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastalar ise “metastazı olan” ve metastazı olmayan” şeklinde iki ayrı alt gruba ayrıldı. Sepsis grubundaki hastalar ayrıca sepsis tanısı aldıktan sonraki ilk 24 saat içindeki laboratuvar verileri toplanarak bazal ve 24.saat değerleri olarak kaydedildi.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

Onkolojik malignite tanısı olan hastalar

18 yaşından büyük olanlar

CRP, Prokalsitonin, NLR, MPV ve PLR değerleri çalışılmış olan hastalar

Hastaların Çalışmadan dışlanma kriterleri;

18 yaşından küçük olanlar

Gebeler

Akut kan kaybı
Hematolojik malignite
Kronik karaciğer hastalığı
Kronik Böbrek Yetmezliği olanlar
Otoimmün hastalığı olanlar
Aktif kemoterapi ve/veya G-CSF alanlar
Kortikosteorid veya immünsüpresif tedavi alanlar
Kemik iliğı metastazı olan hastalar
Hemolitik hastalığı olanlar
Yakın zamanda kan transfüzyonu yapılan hastalar

Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar 4 çalışma grubunda sınıflandırıldı.

- I. Grup 1a: Sepsis olan metastatik kanserli hastalar
- II. Grup 1b: Sepsisi olan metastazı olmayan kanserli hastalar
- III. Grup 2a: Sepsisi olmayan metastatik kanserli hastalar
- IV. Grup 2b: Sepsisi ve metastazı olmayan kanserli hastalar

Kontrol grubu:

Anamnez, vital bulgular, temel laboratuvar testleri, rutin bakteriyolojik ve mikolojik kültürler ile değerlendirilen ve sepsis lehine semptom ve bulgu saptanmayan solid organ malignitesi olan hastalar çalışmaya kontrol grubu olarak alındı.

Verilerin Toplanması

Çalışma süresince dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların; yaş, cinsiyet, kanser türü, metastaz durumu, enfeksiyon odağı, bakteriyemi durumu, yatış süresince kullanılan antibiyotik tedavileri, bazal ve 24.saat CRP, Prokalsitonin, NLR, MPV, PLR değerleri, trombosit sayısı, bilirubin, kreatinin değerleri, vital bulguları, eşlik eden komorbid durumlar, enfeksiyon odağı, etkeni, mortalite durumu, sağkalım süreleri elektronik dosyaları taranarak veri toplama formuna kaydedildi. Sepsis-Related Organ Failure Assessment” (SOFA) (Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skorunda 2 veya daha fazla bir artış olanlar sepsis olarak kabul edildi.

Hastalar yatış sırasında sepsis gelişen hastalar ve sepsisi olmayan hastalar olarak iki grup altında, ayrıca metastaz durumuna göre ise metastatik olanlar ve olmayanlar olarak iki alt grup altında incelendi. Hasta grubunun sepsis tanısı aldıktan sonraki bazal ve 24.saat değerleri kaydedildi. CRP için hastanemiz laboratuvarı üst sınırı olan 5 mg/L, PCT için 0,5 ng/mL, MPV için 9,5 fL, trombositoz için ise 450.000/ μ L üst sınır olarak kabul edildi. Hastaların klinik ve vital bulguları ise SOFA kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi. Hastane yatışı boyunca sepsis tanısı aldıktan sonraki ölüm tarihine kadar (veya sepsis durumunun sonlanması) geçen süre sepsis sonrası sağkalım olarak tanımlandı. Hasta verileri ölüm ya da sepsis sonlanım noktasına kadar incelendi. Enfeksiyon tedavisine klinik yanıt ile birlikte enfeksiyona ait biyokimyasal bulguların gerilemesine ve/veya mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanmasına rağmen görülen ölüm ise malignite ve diğer sebeplere bağlı ölüm olarak kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı.

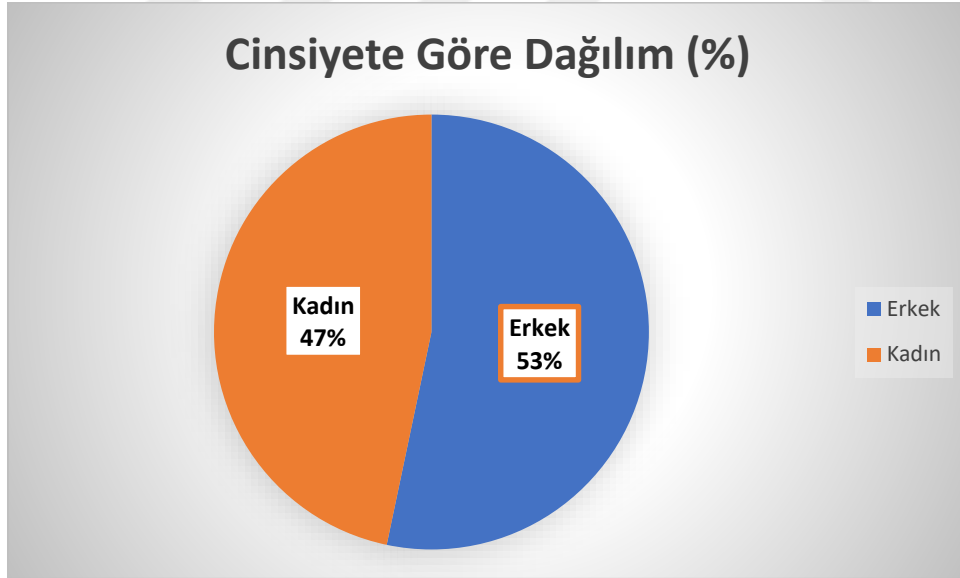
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar **One Way Anova (post hoc bonferoni)**, Normal dağılım göstermeyen veriler için **Kruskall Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi)** yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda **spearman korelasyon** yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre **Ki-Kare ve Fisher testleri** kullanılarak karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin sağ kalım süresini öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri **Receiver Operating Characteristics (ROC)** eğrisi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin 0,05'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 240 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 112 (%46,7)'si kadın, 128 (%53,3)'i erkek idi (Şekil 1). Cinsiyet yönünden bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların yaş ortalaması $60,68 \pm 11,66$ (en küçük=31, en büyük=87) idi.



Şekil 1. Cinsiyete Göre Dağılım

Çalışma metodolojik olarak hasta (N=120) ve kontrol (N=120) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Her grup kendi içinde metastaz olan ve olmayan şeklinde 2 gruba daha ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların Dağılımı

Grup No		N	%
1	Hasta	120	50
	1A	110	45,8
	1B	10	4,2
2	Kontrol	120	50
	2A	96	40
	2B	24	10
Total		240	100

A=Metastaz olan, B=Metastaz olmayan

Hastalarda en fazla akciğer kanseri (%30) saptanmıştır ve ikincil olarak genitoüriner sistem kanserleri (22,5) ve bunu kolorektal kanserler (16,7) izlemiştir.(Tablo 2).

Tablo 2. Kanser Türleri

Kanser Türü	N	%
Akciğer	72	30
Genitoüriner Sistem	54	22,5
Kolorektal	40	16,7
Kolorektal dışı GİS	17	7,1
Pankreas	15	6,3
Meme	14	5,8
Diğer	28	11,7
Total	240	100

Hastalarda en fazla enfeksiyon odağı olarak SS (%13,3) ve idrar yolları (%9,2) enfeksiyonu saptanmıştır. Antibiyotik tedavisi olarak en fazla vancomisin (%23,75) ve meropenem (%20,83) kullanıldığı saptanmıştır. Etken olarak ise en fazla E. Coli (%7,91) ve K. Pneumoniae (%7,08) saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Enfeksiyon Odağı

		N	%
Odak	SS	32	13,3
	İDRAR	22	9,2
	YARA YERİ ENFEKSİYONU	7	2,9
	PERİTONİT	6	2,5
	SAFRA	6	2,5
Antibiyotik	VANCO	57	23,75
	MEROPENEM	50	20,83
	PİP-TAZO	44	18,33
	AMİKASİN	13	5,41
	TİGESİKLİN	11	4,58
	SEFTRİAKSON	11	4,58
	POLİMİKSİN	8	3,33
	CİPROFLOKSASİN	7	2,91
	METRONİDAZOL	4	1,66
	FLUKONA	3	1,25
	FLAGYL	2	0,83
	KOLİSTİN	2	0,83
	TEİKOPLANİN	2	0,83
	SULPEROZON	2	0,83
Etken	E COLİ	20	7,91
	K. PNEUMONIAE	17	7,08
	MRKNS	12	5
	C.KRUSE	4	1,66
	C.KEFY	4	1,66
	VRE	4	1,66
	ACİNETOBACTER BAUMANNİ	3	1,25
	P.AER	3	1,25
	PROTEUS MIRABİLİS	3	1,25
	KNSA	3	1,25
	STAF EPİDERMİDİS	3	1,25
	CANDİDA	2	0,83
	MRSA	2	0,83
	ENTEROCOCCU	2	0,83

Tablo 4. Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	ORT	Median	SS	Min	Max
NLR	6,59	6,1	3,68	0,73	18
NLR_2	13,35	12,38	6,47	2,61	34
MPV	8,97	8,8	1,05	6,5	11,8
MPV_2	9,4	9,5	1,11	6,58	12,7
PLR	200,41	157	159,7	7,3	880
PLR_2	173,97	123	151,47	6	700
CRP	86,18	75,5	52,61	2	327
CRP_2	244,86	224	106,42	51	590
PCT	1,45	0,9	2,13	0,08	22
PCT_2	27,57	6,29	46,87	0,2	249
PLT	254,58	250	148,29	50	581
PLT_2	167,15	145	127,99	11	483
Bilirubin	0,95	0,4	2,31	0,07	18
Bilirubin_2	1,31	0,68	1,38	0,1	4,9
Kreatinin	0,91	0,69	0,72	0,15	3,98
Kreatinin_2	1,69	1,205	1,27	0,28	6,1

Kanser türüne göre gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,702$) (Tablo 5).

Tablo 5. Kanser Türüne Göre Grupların Kıyaslanması

Kanser Türü			Hasta	Kontrol	P^*
Kanser Türü	Akciğer	N	40	32	0,702
		%	33,30%	26,70%	
	Kolorektal	N	16	24	
		%	13,30%	20,00%	
	Genitoüriner Sistem	N	29	25	
		%	24,20%	20,80%	
	Pankreas	N	7	8	
		%	5,80%	6,70%	
	Kolorektal dışı GİS	N	7	10	
		%	5,80%	8,30%	
	Meme	N	6	8	
		%	5,00%	6,70%	
	Diğer	N	15	13	
		%	12,50%	10,80%	
	Total	N	120	120	
		%	100,00%	100,00%	

***Ki-Kare Testi**

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,605$). Metastaz ($p=0,001$) ve mortalite ($p=0,001$) hasta grubunda daha fazla tespit edilmiştir, bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Cinsiyet, Metastaz ve Mortalite Yönünden Kıyaslanması

			Hasta	Kontrol	P^*
Cinsiyet	Kadın	N	54	58	0,605
		%	45,00%	48,30%	
	Erkek	N	66	62	
		%	55,00%	51,70%	
Total		N	120	120	
		%	100,00%	100,00%	
Metastaz	Yok	N	10	24	0,001
		%	8,30%	20,00%	
	Var	N	110	96	
		%	91,70%	80,00%	
Total		N	120	120	
		%	100,00%	100,00%	
Mortalite	Yok	N	23	86	0,001
		%	19,20%	71,70%	
	Var	N	97	34	
		%	80,80%	28,30%	
Total		N	120	120	
		%	100,00%	100,00%	

***Ki-Kare Testi**

Hastaların yaş yönünden kıyaslandığında gruplar arasında bulunan farkın istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,009$). Grup 1A ($63\pm 11,02$)'nin grup 1B' den ($54,5\pm 18,76$) büyük olması istatistiksel farklılığın nedenini açıklamaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Yaş Yönünden Kıyaslanması

Grup	N	ORT	$\pm SS$	P^*	$Post Hoc^\wedge$
1A	110	63,16	11,025	0,009	1A>1B
1B	10	54,5	18,769		
2A	96	58,44	11,133		
2B	24	60,88	11,015		
Total	240	60,68	11,666		

***One Way Anova, $^\wedge$ Bonferroni Test**

Laboratuvar parametrelerinden MPV'nin tanı anından 24. Saate kadarki değişimi 1B grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,204$). Diğer değişkenler NLR, MPV, PLR, CRP, PCT, PLT, Bilirubin ve kreatininin zamana göre değişimi her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup İçi Laboratuvar Parametrelerinin Zamana Göre Değişimi

Grup		N	ORT	$\pm$ SS	Median	P*
1A	NLR	110	8,38	4,14	6,9	0,001
	NLR_2	110	13,49	6,6	12,33	
1B	NLR	10	4,44	2,01	4,575	0,005
	NLR_2	10	11,8	4,9	13,95	
1A	MPV	110	9,06	1,01	8,8	0,001
	MPV_2	110	9,44	1,13	9,5	
1B	MPV	10	8,7	0,4	8,4	0,204
	MPV_2	10	9,01	0,85	9,25	
1A	PLR	110	238,15	183,14	200	0,001
	PLR_2	110	174,36	151,67	120	
1B	PLR	10	126,3	116,94	97	0,014
	PLR_2	10	169,6	157,29	127	
1A	CRP	110	104,6	63,95	106,5	0,001
	CRP_2	110	242,86	106,01	223,5	
1B	CRP	10	48,1	35,93	37	0,005
	CRP_2	10	266,8	114,24	265	
1A	PCT	110	1,49	2,77	0,6	0,001
	PCT_2	109	28,85	48,64	6,29	
1B	PCT	10	0,7	0,48	0,645	0,005
	PCT_2	10	13,61	13,22	6,7	
1A	PLT	110	253,74	146,7	250	0,001
	PLT_2	110	167,03	128,35	145	
1B	PLT	10	263,8	173,23	200	0,020
	PLT_2	10	168,5	130,7	152	
1A	Bilirubin	110	0,96	2,41	0,4	0,001
	Bilirubin_2	110	1,24	1,38	0,6	
1B	Bilirubin	10	0,85	0,59	0,98	0,005
	Bilirubin_2	10	2,11	1,22	2,6	
1A	Kreatinin	110	0,93	0,75	0,69	0,001
	Kreatinin_2	110	1,68	1,29	1,135	
1B	Kreatinin	10	0,76	0,39	0,595	0,005
	Kreatinin_2	10	1,83	0,95	1,69	

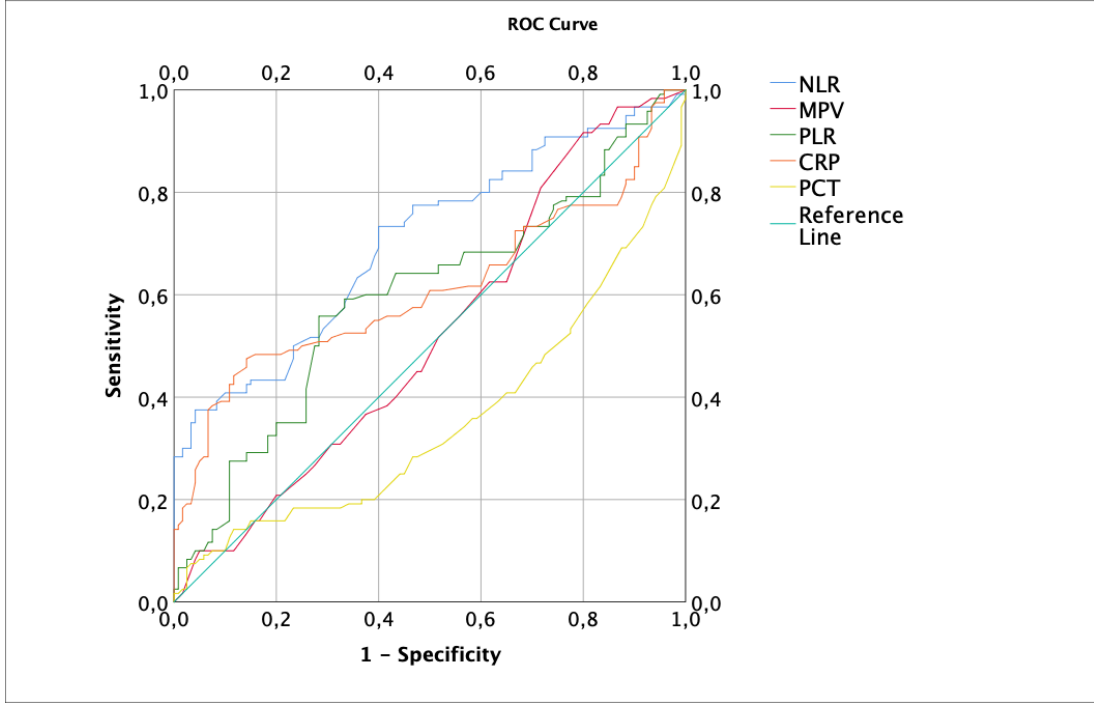
*Wilcoxin Testi

Gruplar arasında MPV ($p=0,675$) değişkeni yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. NLR, PLR, CRP ve PCT değişkenleri yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

		N	ORT	SS	Median	P^*	<i>Post Hoc</i> [^]
NLR	1A	110	8,38	4,14	6,9	0,001	1A>1B
	1B	10	4,44	2,01	4,5		1A>2A
	2A	96	5,26	2,4	5,3		1A>2B
	2B	24	4,63	2,33	4,3		
MPV	1A	110	9,06	1,01	8,8	0,675	
	1B	10	8,7	0,4	8,4		
	2A	96	8,95	1,15	8,8		
	2B	24	8,75	0,98	8,7		
PLR	1A	110	238	183	200	0,002	1A>1B
	1B	10	126	116	97		1A>2A
	2A	96	173	136	127		
	2B	24	167	102	151		
CRP	1A	110	104	63,95	106	0,001	1A>1B
	1B	10	48,1	35,93	37		1A>2A
	2A	96	79,86	29,65	78		1A>2B
	2B	24	42,83	29,41	42		2A>1B
PCT	1A	110	1,49	2,77	0,6	0,001	2A>1A
	1B	10	0,7	0,48	0,64		2A>1B
	2A	96	1,66	1,49	1,25		2A>2B
	2B	24	0,71	0,51	0,5		

*Kruskall Wallis Testi, ^Mann Whitney U Testi



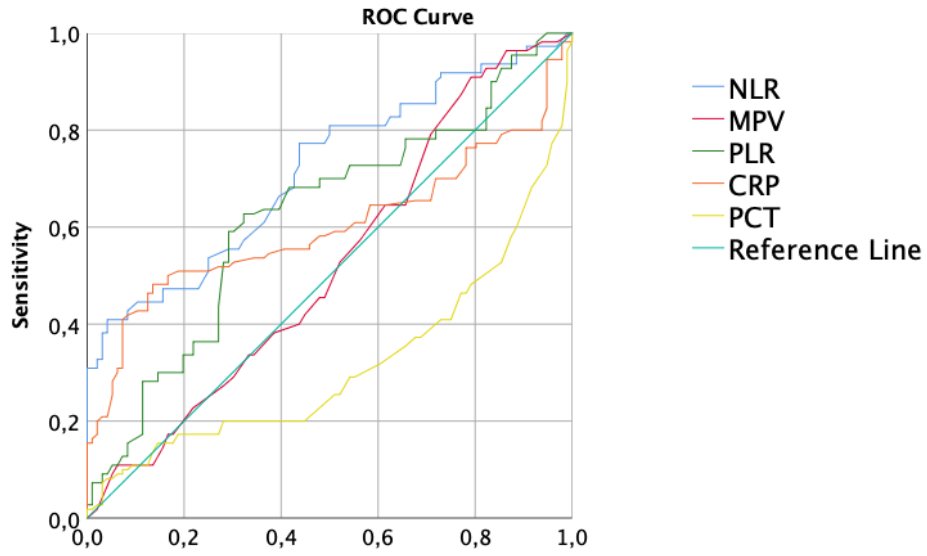
Şekil 2. Sepsis İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Bütün Hastalar-0.Saat)

Sepsis için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 2 ve Tablo 9’da detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=6,15, AUC=0,704, $P \leq 0,001$), PLR (Cut off=159,5, AUC=0,598, $P=0,009$), CRP (Cut off=76,5, AUC=0,612, $P=0,003$), PCT (Cut off=0,885, AUC=0,354, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 9. Sepsis İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Bütün Hastalar-0.Saat)

	AUC (%95)	Cut Off	Sensitivity	Specifity	P^*
NLR	0,704	6,15	63,3	64,2	$\leq 0,001$
MPV	0,52	8,75	51,7	48,3	0,585
PLR	0,598	159,5	60	61,7	0,009
CRP	0,612	76,5	55,8	57,5	0,003
PCT	0,354	0,885	39,2	36,7	$\leq 0,001$

**Roc Curve Analiz*



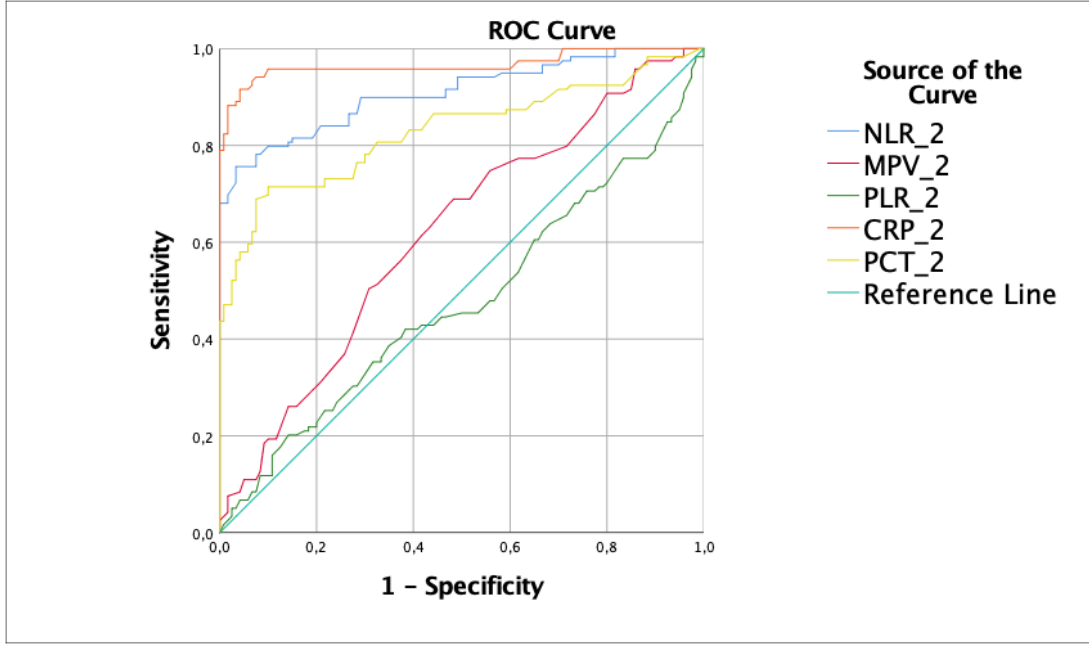
Şekil 3. Sepsis İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Metastatik Hastalar 0.Saat)

Sepsis için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 3 ve Tablo 10’da detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=6,3, AUC=0,716, $P \leq 0,001$), PLR (Cut off=162,5, AUC=0,624, $P=0,002$), CRP (Cut off=82,5, AUC=0,601, $P=0,013$), PCT (Cut off=1,055, AUC=0,317, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 10. Sepsis İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Metastatik Hastalar 0.Saat)

	AUC (%95)	Cut Off	Sensitivity	Specifity	P^*
NLR	0,716	6,3	60,9	63,5	$\leq 0,001$
MPV	0,523	8,75	52,7	52,1	0,575
PLR	0,624	162,5	63,6	63,5	0,002
CRP	0,601	82,5	55,5	55,2	0,013
PCT	0,317	1,055	35,5	34,4	$\leq 0,001$

***Roc Curve Analiz**



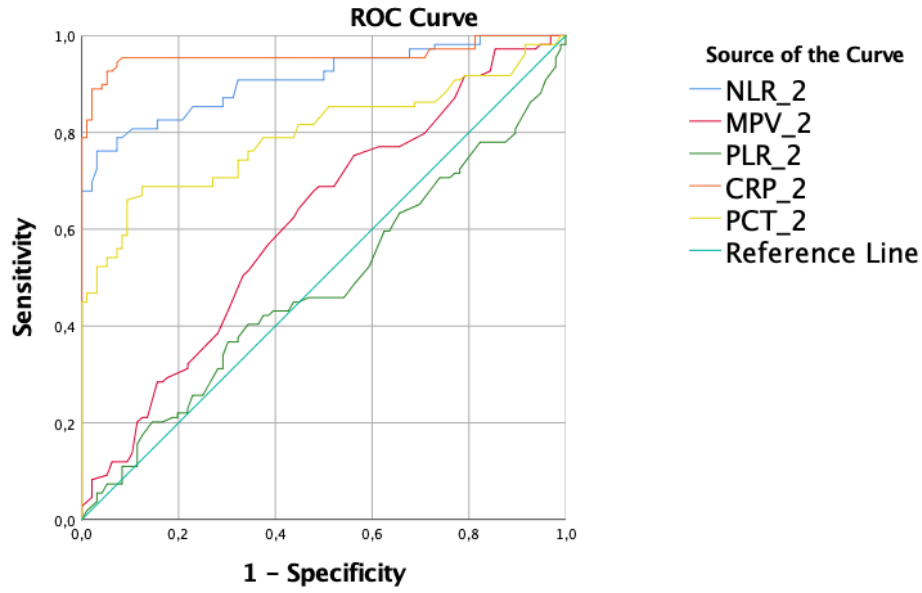
Şekil 6. Sepsis İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Bütün Hastalar-24.Saat)

Sepsis için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 6 ve Tablo 13’de detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=7,15, AUC=0,909, $P \leq 0,001$), MPV (Cut off=9,15 AUC=0,618, $P \leq 0,001$), CRP (Cut off=123,5, AUC=0,966, $P \leq 0,001$), PCT (Cut off=1,71, AUC=0,83, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 13. Sepsis İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Bütün Hastalar-24.Saat)

	AUC(%95)	CUT OFF	sensitivity	specificity	P
NLR_2	0,909	7,15	81,5	80,8	$\leq 0,001$
MPV_2	0,618	9,15	61,3	58,3	$\leq 0,001$
PLR_2	0,477	127,5	45,4	46,7	0,535
CRP_2	0,966	123,5	93,3	92,5	$\leq 0,001$
PCT_2	0,83	1,71	73,1	72,5	$\leq 0,001$

***Roc Curve Analiz**



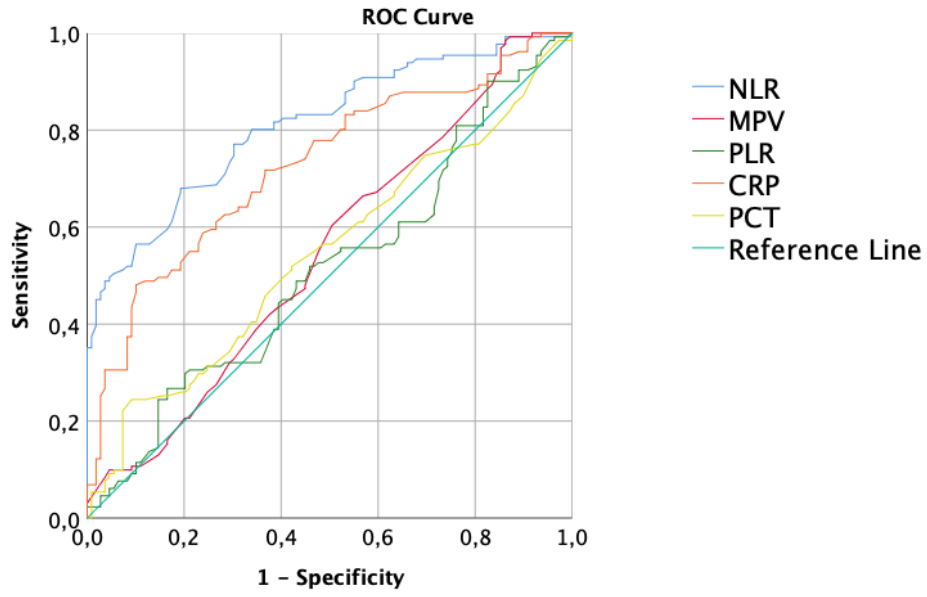
Şekil 9. Sepsis İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Metastatik Hastalar-24.Saat)

Sepsis için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 9 ve Tablo 16’de detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=7,30, AUC=0,91, $P \leq 0,001$), MPV (Cut off=9,15 AUC=0,614, $P=0,005$), CRP (Cut off=127, AUC=0,959, $P \leq 0,001$), PCT (Cut off=1,815, AUC=0,796, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 16. Sepsis İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Metastatik Hastalar-24.Saat)

	AUC (%95)	CUT OFF	sensitivity	specificity	P
NLR_2	0,91	7,3	82,6	82,3	$\leq 0,001$
MPV_2	0,614	9,15	62,4	56,2	0,005
PLR_2	0,483	124	45,9	45,8	0,682
CRP_2	0,959	127	93,6	92,7	$\leq 0,001$
PCT_2	0,796	1,815	70,6	70,8	$\leq 0,001$

***Roc Curve Analiz**



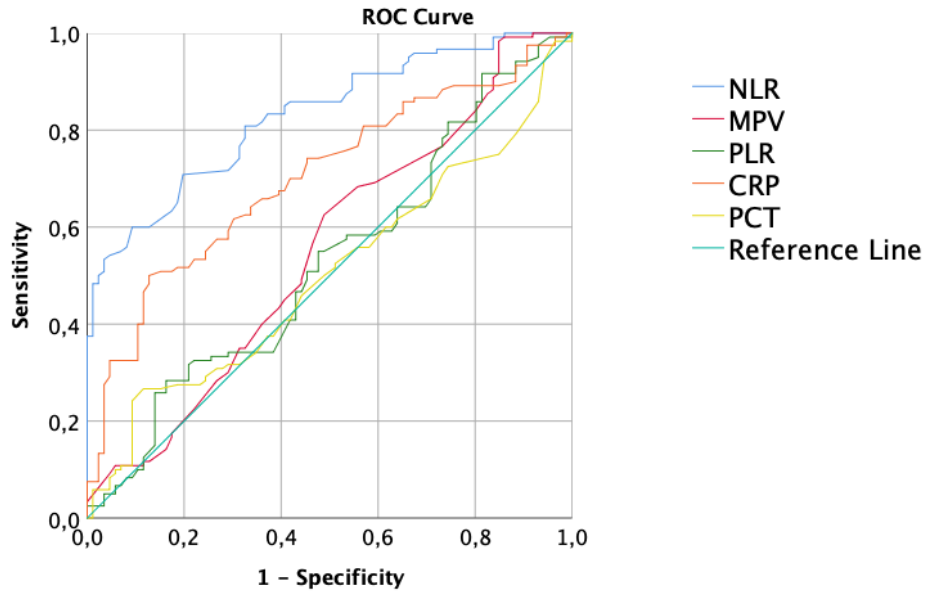
Şekil 4. Mortalite İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Bütün Hastalar 0.Saat)

Mortalite için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 4 ve Tablo 11’da detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=6,05, AUC=0,811, $P \leq 0,001$) ve CRP (Cut off=74,5, AUC=0,727, $P \leq 0,001$), için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 11. Mortalite İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Bütün Hastalar 0.Saat)

	AUC (%95)	Cut Off	Sensitivity	Specifity	P^*
NLR	0,811	6,05	71	71,6	$\leq 0,001$
MPV	0,547	8,75	47,7	52,3	0,209
PLR	0,514	154,5	52,7	52,3	0,716
CRP	0,727	74,5	67,2	66,1	$\leq 0,001$
PCT	0,545	0,55	46,8	53,2	0,229

**Roc Curve Analiz*



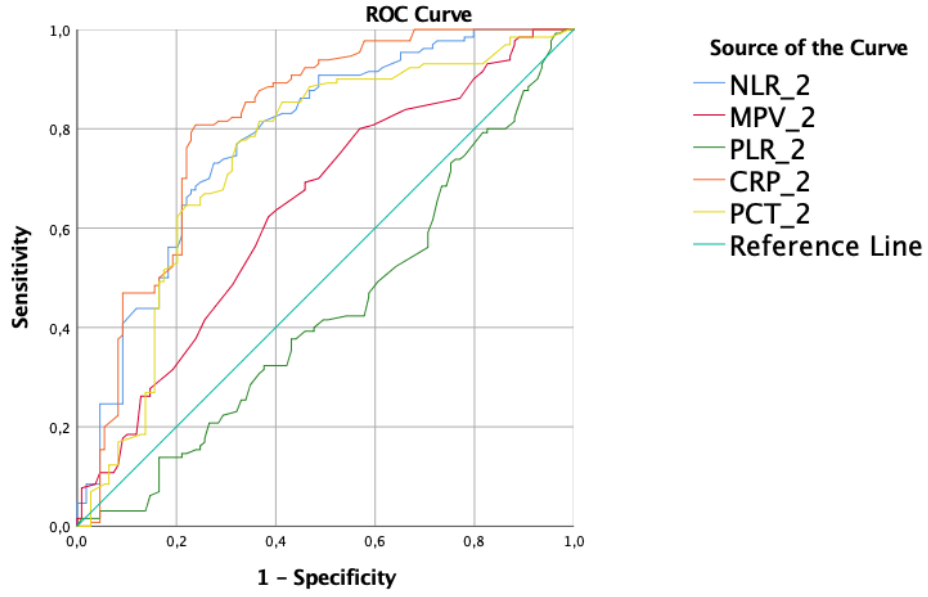
Şekil 5. Mortalite İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Metastatik Hastalar 0.Saat)

Mortalite için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 5 ve Tablo 12’da detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=6,15, AUC=0,83, $P \leq 0,001$) ve CRP (Cut off=79,5, AUC=0,702, $P \leq 0,001$), için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 12. Mortalite İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Metastatik Hastalar 0.Saat)

	AUC(%95)	CUT OFF	sensitivity	specifity	P
NLR	0,83	6,15	71,7	70,9	$\leq 0,001$
MPV	0,552	8,75	56,7	53,5	0,207
PLR	0,528	162,5	53,3	52,3	0,489
CRP	0,702	79,5	65,8	64	$\leq 0,001$
PCT	0,502	1,055	50	51,2	0,962

***Roc Curve Analiz**



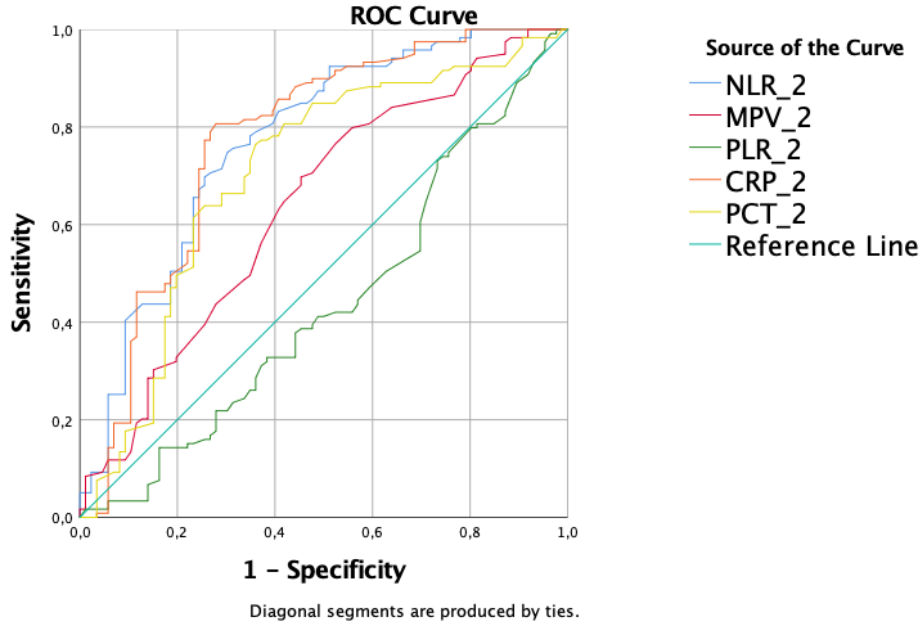
Şekil 7. Mortalite İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Bütün Hastalar-24. Saat)

Mortalite için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 7 ve Tablo 14’de detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=7,05, AUC=0,780, $P \leq 0,001$), MPV (Cut off=9,15 AUC=0,639, $P \leq 0,001$), CRP (Cut off=116,5, AUC=0,810, $P \leq 0,001$), PCT (Cut off=1,61, AUC=0,741, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 14. Mortalite İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Bütün Hastalar-24. Saat)

	AUC (%95)	CUT OFF	sensitivity	specificity	P
NLR_2	0,780	7,05	73,1	72,5	$\leq 0,001$
MPV_2	0,639	9,15	62,3	61,5	$\leq 0,001$
PLR_2	0,433	127,5	42,3	42,2	0,076
CRP_2	0,81	116,5	77,7	77,1	$\leq 0,001$
PCT_2	0,741	1,61	70,8	69,7	$\leq 0,001$

***Roc Curve Analiz**



Şekil 8. Mortalite İçin Değişkenlerin ROC Eğrisi Grafiği (Metastatik Hastalar-24. Saat)

Mortalite için değişkenlerin cut off değerleri Şekil 8 ve Tablo 15’de detaylı şekilde verilmiştir. NLR (Cut off=7,15, AUC=0,771, $P \leq 0,001$), MPV (Cut off=9,15 AUC=0,639, $P \leq 0,001$), CRP (Cut off=123,5, AUC=0,773, $P \leq 0,001$), PCT (Cut off=1,71, AUC=0,706, $P \leq 0,001$) için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 15. Mortalite İçin Değişkenlerin Cut Off Değerleri (Metastatik Hastalar-24. Saat)

	AUC(%95)	CUT OFF	sensitivity	specificity	P
NLR_2	0,771	7,15	71,4	70,9	$\leq 0,001$
MPV_2	0,639	9,15	63	59,3	$\leq 0,001$
PLR_2	0,437	126	43,7	43	0,125
CRP_2	0,773	123,5	73,9	74,4	$\leq 0,001$
PCT_2	0,706	1,71	66,4	66,3	$\leq 0,001$

***Roc Curve Analiz**

Sepsis süresince kolorektal dışı GİS kanserleri ($p=0,001$), diğer kanser türlerinin oluşturduğu grup ($p=0,001$) ve NLR bazal değerlerindeki değişimleri mortaliteye yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Sepsis sürecinde mortaliteyi etkileyen faktörler

	B	P*	Odds Ratio	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Metastaz	-0,125	0,835	0,883	0,273	2,849
Yaş	0,002	0,903	1,002	0,97	1,035
Cinsiyet	-0,675	0,137	0,509	0,21	1,238
Akciğer	0,745	0,356	2,876	0,401	1,302
Kolorektal	-0,427	0,382	0,652	0,25	1,701
Genitoüriner Sistem	0,992	0,112	2,696	0,794	9,155
Kolorektal dışı GİS	4,059	0,001	57,939	8,431	398,16
Diğer	2,664	0,001	14,348	2,908	70,792
NLR	0,155	0,007	1,167	1,042	1,307
NLR_2	-0,066	0,059	0,936	0,873	1,003
MPV	0,234	0,142	1,264	0,925	1,728
MPV_2	0,057	0,69	1,059	0,799	1,404
PLR	0	0,98	1	0,998	1,002
PLR_2	0,001	0,443	1,001	0,998	1,004
CRP	0,002	0,41	1,002	0,997	1,008
CRP_2	0	0,936	1	0,996	1,004
PCT	-0,08	0,257	0,923	0,804	1,06
PCT_2	-0,003	0,353	0,997	0,989	1,004
PLT	0,002	0,186	1,002	0,999	1,006
PLT_2	-0,001	0,575	0,999	0,994	1,003
Ek_Hastalık	0,372	0,331	1,451	0,685	3,076

***Cox Regresyon Testi**

CRP, NLR ve PCT değerlerinin birleri ile pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir, ancak bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. CRP, NLR ve PCT’nin Birleri İle Korelasyonu

		NLR	CRP	PCT
NLR	r		0,154	0,064
	p		0,092	0,484
	N		120	120
CRP	r	0,154		0,102
	p	0,092		0,267
	N	120		120
PCT	r	0,064	0,102	
	p	0,484	0,267	
	N	120	120	

Spearman Korelasyon

TARTIŞMA

Günümüzde Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hasta profili açısından geniş spektruma ve yüksek mortalite riskine sahip, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir birimdir. Yaşlı nüfusun artması, cerrahi ve diğer tanısal tekniklerdeki ilerlemeler, malignite tedavilerindeki gelişmeler, toplum beklentilerinin artması gibi nedenler ile YBÜ’ de takip edilen hasta popülasyonu da zaman içerisinde değişmiş, daha ileri yaş ve karmaşık komorbiditelere sahip olan hastalar olmuştur. YBÜ’ de mortaliteyi artıran en önemli risk faktörlerinin başında ise immünsüpresif durumlar ve enfeksiyonlar gelmektedir. Enfeksiyonların erken tanınması günümüzde klinisyenler için hala önemli bir sorun halindedir. Antibiyoterapilere karşı artan bakteriyel direnç nedeni ile şüpheli enfeksiyon durumlarında akılcı antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonlara özgü biyobelirteçler tanıda önemini korumaktadır.

Sepsis hastalarında akuz faz reaktanı olarak CRP, Prokalsitonin, NLR, MPV, PLR değerleri daha önce birçok çalışmada ele alınmıştır. Kanseri hastalarda ise malignitenin kendisinden kaynaklı kronik inflamasyona bağlı olarak artış gösterebileceği ve prognoz göstergesi olabileceğine dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu durumun metastatik kanserlerde metastatik olmayanlara göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir[124, 125, 120, 121, 123, 126-130].

CRP ve PCT’ nin sepsisi predikte etmedeki etkisini kanserli hastalarda inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmaların ise çoğunun nötropenik ateş tanısı alan ve/veya hematolojik malignitesi olan hastaların değerlendirildiği çalışmalar olduğu görülmektedir[131-134].

Benzer şekilde NLR, MPV ve PLR' nin sepsis ile ilişkisi ve kanser hastalarında prognozu belirlemedeki değeri ile ilgili çalışmalar yapılmış olmasına rağmen onkolojik malignitesi olan hastalarında bu parametrelerin sepsis ile ilişkisini değerlendiren yeterince çalışma bulunmamaktadır[135-138].

Çalışmamızda onkolojik malignitesi olan hastalar hemogram parametreleri üzerine etkili olan sekonder sebepler dışlanarak, bazal ve sepsis tanısı aldıktan sonraki 24.saat değerleri karşılaştırılarak NLR, MPV ve PLR' nin kanserli sepsis hastalarında sepsisi predikte etmedeki değeri, mortalite üzerindeki etkisi araştırıldı ve YBÜ' de sepsis tanısıyla takip edilen kanserli hastalara uygulanabilir bir parametre olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca çalışmamızda metastazı olan ve olmayan kanser hastaları da gruplandırılarak CRP, PCT, NLR, MPV, PLR değerlerinin sepsisi predikte eden en iyi cut-off değeri araştırıldı.

Bizim çalışmamız solid kanserli hastalar üzerinde yapılmış olup nötroopenik olmayan hastalar ele alınmıştır. Ek olarak çalışmamızın desteklediği diğer bir konu ise; enfeksiyonu ve sepsisi öngören inflamatuvar belirteçlerin referans değerlerinin kanseri olmayan popülasyon için kullanılan değerlerden farklı olması gerektiğidir. Özellikle metastatik hastalarda inflamatuvar belirteçler metastaza bağlı da artış gösterebileceğinden, bu hastalarda enfeksiyon değerlendirmesinde yanlış pozitifliklere neden olabileceğinden doğru yorumlanması önemlidir.

Çalışmamıza toplamda 240 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 112 (%46,7)'si kadın, 128 (%53,3)'i erkek idi. Cinsiyet yönünden bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların yaş ortalaması $60,68 \pm 11,66$ (en küçük=31, en büyük=87) olarak saptandı. Hastalar yaş yönünden kıyaslandığında ise gruplar arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Grup 1A ($63 \pm 11,02$)'nin grup 1B' den ($54,5 \pm 18,76$) büyük olması istatistiksel farklılığın nedenini açıklamaktadır.

Hastalarda en fazla görülen kanser türü akciğer kanseri (%30), ikincil olarak genitoüriner sistem kanserleri (22,5) saptanmıştır ve bunu kolorektal kanserler (16,7) izlemiştir. Kanser türüne göre gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Hastalarda en fazla enfeksiyon odağı olarak SS (%13,3) ve idrar yolları (%9,2) enfeksiyonu saptanmıştır. Antibiyotik tedavisi olarak en fazla vancomisin (%23,75) ve meropenem (%20,83) kullanıldığı saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde etken olarak ise en fazla E. Coli (%7,91) ve K. Pneumoniae (%7,08) saptanmıştır.

Khwannimit B. ve ark. yapmış olduğu çalışmada %29 oranında kültür pozitifliği saptanmış, en sık üreyen bakteri %17 ile E. Coli olmuştur[139]. Geung Ho Oh ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık üreyen bakteri E. Coli ve ikinci sırada Klebsiella pneumoniae saptanmıştır[140]. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde etken olarak çalışmamızla benzer sonuçlar bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sepsisi olan metastatik kanser hastalarında metastazı olmayanlara göre CRP, NLR VE PLR değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Sepsisi olan metastatik hastaları sepsisi olmayan metastatik hastalarla kıyaslandığında da benzer şekilde CRP, NLR VE PLR değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

Laboratuvar parametrelerinden MPV' nin tanı anından 24. Saate kadarki değişimi 1B grubunda(metastatik olmayan sepsis hastaları) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Diğer değişkenler NLR, MPV, PLR, CRP, PCT, PLT, Bilirubin ve kreatininin zamana göre değişimi her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Çalışmamızda metastaz ve mortalite hasta grubunda daha fazla tespit edilmiş, bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kanser hastalarında sepsisin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ve metastazın kanser hastalarında sepsis gelişiminin önemli risk faktörleri arasında olduğu daha önce birçok çalışma ile ortaya konmuştur[42].

Kanserli hastalarda CRP ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar genellikle nötropenik ateş tanımlı hastalarda yapılmış çalışmalardır. Nötropenik olmayan solid tümörlü hastalarda enfeksiyon belirteci olarak CRP' nin kullanılabilmesi ile ilgili çok az çalışma vardır.

Nath ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sepsis şüphesiyle takip edilen pediatrik kanser hastalarında bakteriyemiye öngörmede CRP ROC eğri analizinde AUC 0,638, %53,49 sensitivite, %70,04 spesifite, %23 pozitif prediktif değer (PPD), %90 negatif prediktif değer (NPD) ile cut-off değeri 84 mg/L, %72,09 sensitivite, %51,36 spesifite, %19,87 PPD ve %91,67 NPD alındığında, cut-off değeri 53 mg/L saptanmıştır[141].

Sepsisi olan metastatik hasta grubunda CRP bazal değeri ortancası 104 mg/L, metastazı olmayan hasta grubunda 79,86 mg/L, 24. saat değerleri ortancası ise sırasıyla 242 mg/L ve 266 mg/L olarak saptandı. Sepsisi belirlemede CRP, tüm hastalar ele alındığında en iyi cut-off değeri %55,8 duyarlılık, %57,5 özgüllük ile 76,5 mg/L, metastatik hastalarda en iyi cut-off değeri %55,5 duyarlılık, %55,2 özgüllük ile 82,5 mg/L saptandı. CRP' nin 24. saat değeri ise bütün hastalarda, en iyi cut-off değeri %93,3 duyarlılık, %92,5 özgüllük ile 123, mg/L, metastatik hastalarda en iyi cut-off değeri %93,6 duyarlılık, %92,7 özgüllük ile 127 mg/L saptandı. Sepsisli hastalarda bazal CRP değeri ile klinik izlemin ilk 24 saatinde bakılan CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Bu sonuçlar literatür verileri ışığında değerlendirildiğinde CRP' nin solid kanser hastalarında sepsisi ve kanser prognozunu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu göstermekle birlikte tek başına değerlendirildiğinde çoklu metastaz durumlarında yanlış pozitifliklere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Sepsisli kanserli hastalarda PCT' nin rolünü araştıran az sayıda çalışma bulunmakla birlikte bazı çalışmalar PCT' nin, septiseminin bir belirteci olarak ve antibiyotik tedavisine kılavuzluk etmedeki rolünü değerlendirmiş ve PCT' nin CRP' ye kıyasla daha iyi öngörücü olduğunu savunmuştur. YBÜ' de SIRS kriterleri devam eden, PCT değeri belli seviyenin altına düşmüş, uzun süredir antibiyoterapi uygulanan hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi veya azaltılmasında kullanılmaktadır. Bu alanda yapılmış çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışma olan PRORATA çalışması da Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik maruziyetini azaltmak için prokalsitonin kullanımını desteklemiştir[142].

Yapılmış bir diğer çalışmada ise bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi başladıktan 24 saat sonra prokalsitonin düzeyinde %30'un üzerinde azalma olmasının uygun antibiyotiğin başlandığının ve enfeksiyonun kontrol altına alındığının bir göstergesi olarak belirtilmiş, PCT' nin yükselmesi ise antibiyotik tedavi değişikliğine gidilmesi gerektiğini göstermiştir[143].

Chaftari ve ark. tarafından 575 ateşli kanser hastası, 410 ateşsiz kanser hastası ve 79 malignitesi olmayan birey dahil edilerek yapılan kesitsel çalışmada, ortanca PCT seviyesi, evre I-III hastalığı olanlarda evre IV hastalığı olan kanser hastalarına kıyasla daha düşük saptanmıştır (0,127 ng/mL vs 0,190 ng/mL; $p < 0.0001$). Ayrıca ateşli kanser hastalarında ateşi olmayanlara kıyasla daha yüksek (0,310 ng/mL vs 0.1 ng/mL; $p < 0.0001$) bulunmuştur.

Bu çalışmada, PCT'nin kanser prognozunda ve bakteriyemi veya sepsisin tahmin edilmesinde faydalı olduğu belirtilmiştir.[144]

Bizim çalışmamızda da PCT değeri metastatik olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ve sepsisli kanser hastalarında metastatik olan grupta bazal ve 24.saat ortanca PCT değeri 1,49 ng/mL'e 28,85 ng/mL olacak şekilde daha yüksek bulundu. Metastatik olmayan grupta da benzer şekilde 0,7 ng/mL'e 13,61 ng/mL olacak şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızdaki bu sonuçlar PCT'nin kanser prognozunun saptanmasında ve sepsisin öngörülmesinde faydalı olduğunu desteklemektedir. Bu durumda aynı zamanda metastazın prokalsitonin için yanlış pozitifliklere neden olabileceği düşünülebilir.

Benzer şekilde Avrillon V. ve ark. yeni tanı almış akciğer kanserli hastaları içeren bir çalışmada çoklu metastaz varlığında prokalsitonin için yanlış pozitifliklere neden olabileceği öne sürülmüştür[145].

Prokalsitoninin tanısal değerini değerlendirmek için Avrupa'daki merkezlerden birinde 158 febril nötropenik hasta ile yapılan bir çalışmada, ağır sepsisi predikte eden PCT seviyesi 5.0 ng/mL olarak alındığında duyarlılığı % 83.3 özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştu. Böylece PCT'nin ≥ 5.0 ng/mL konsantrasyonlarda ağır sepsisi kuvvetle düşündüren bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştı.[146]

Bizim çalışmamızda ise sepsisi predikte eden PCT için tüm hastalar ele alındığında, en iyi cut-off değeri %73,1 duyarlılık, %72,5 özgüllük ile 1,71 ng/mL, metastatik hastalarda, en iyi cut-off değeri %70 duyarlılık, %70 özgüllük ile 1,81 ng/mL saptandı.

Simon ve ark nın yapmış olduğu bir meta-analizde; bakteriyel ve enfeksiyöz olmayan durumun ayrımında PCT'nin duyarlılığı %88 CRP'nin %75; özgüllüğü ise PCT'nin %81, CRP'nin %67 ile PCT, CRP ye kıyasla daha duyarlı ve özgül bulunmuştur, istatistiksel fark anlamlı değerlendirilmiştir. Ayrıca bakteriyel-viral enfeksiyonları ayırt etmedeki duyarlılıkları PCT'nin %92 iken CRP'nin %86 bulunarak bu konuda da üstünlük sağlamıştır. PCT özgüllüğü %73, CRP özgüllüğü %70 bulunmuş olup bakteriyel-viral enfeksiyonların ayrımında özgüllüklerinin yakın olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile PCT'nin CRP'den enfeksiyöz non-enfeksiyöz durumların ayrımında daha özgül olduğunu gösterilmiştir[89].

Bizim çalışmamızda ise PCT' nin sepsisi göstermedeki duyarlılık ve özgüllük değerleri CRP ile benzer tanısal değere sahip olduğu gösterildi.

CRP, prokalsitonin, ve laktat gibi bazı belirteçlerin bakteriyel kaynaklı sepsisin bir göstergesi olarak özellikle malignite hastalarında düşük özgüllük, duyarlılık ve yüksek maliyete sahip olması kullanımları için bir engel olmaya halen devam etmektedir.

Bakteriyel enfeksiyonda beklenen immün yanıt kan hücresi elemanlarında genellikle nötrofillerde artış ve lenfositlerde azalma ile karakterizedir. Ek olarak enfeksiyonu tanımlamada NLR kullanımı önerilmiştir ve bakteriyemi tahmin etmede potansiyeli olan bir parametredir. Sepsis tanısı için farklı çalışmalarda farklı NLR eşik değerleri öne sürülmüş olmakla beraber ideal eşik değerin ne olduğu halen tartışmalıdır. Daha önce yetişkinler üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, NLR değerinin 5'in üzerinde olmasının sepsisi veya enfeksiyonu belirlemede CRP' den daha uygun bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür[116].

Ayrıca çok sayıda çalışma NLR' nin sepsis, maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut böbrek hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognozun bağımsız bir göstergesi olabileceğini göstermiştir [147-149, 117, 137]. Bununla birlikte malignite hastalarında NLR' nin enfeksiyon ve sepsis tanısında değerini araştıran yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Odagiri ve ark. kanser hastalarında malign ateşle enfeksiyon nedenli ateşi karşılaştıran çalışmasında; iki grup arasında ateşsiz geçen son 1 aylık süre içerisinde bakılan NLR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı, yüksek ateşle birlikte NLR' nin enfeksiyonlu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yükseldiği belirtilmiştir[150].

Yang ve arkadaşlarının sepsisli toplam 317 kanser hastası ile yapmış olduğu çalışmada, NLR' nin sepsisin 28 günlük mortalite ile ve hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, sepsiste iyi bir prognostik değer olduğu öne sürülmüştür[151].

Çalışmamızda sepsisi belirlemedeki gücünü araştırmak için yapılan ROC eğrisi analizinde tüm hastalar için bazal NLR, en iyi cut-off değeri %63,3 duyarlılık, %64,2 özgüllük ile 6,15 saptandı. Metastatik hastalar için en iyi cut-off değeri %60,9 duyarlılık, %63,5 özgüllük ile 6,3 saptandı. 24. saat NLR ROC eğrisi analizinde tüm hastalar için en iyi cut-off değer %81,5 duyarlılık, %80,8 özgüllük ile 7,15 saptandı. Metastatik hastalar için ise en iyi cut-off değer %82,6 duyarlılık, %82,3 özgüllük ile 7,3 saptandı. Bulunan cut off değerler istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Okashah ve ark. yapmış olduğu çalışmada NLR' nin sepsiste CRP, laktat, nötrofil, lökosit, lenfosit sayısına göre yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif, negatif prediktif değerlere sahip olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada NLR' nin sepsis ciddiyetini belirlemede kullanılan APACHE 2 ve SOFA skorum sistemleri ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir[152].

Bizim çalışmamızda NLR' nin cutt of değerlerinin sepsisi göstermedeki tanısai değerinin CRP ile benzer duyarlılık ve özgüllükte olduğu, diğer parametrelerden ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte tanısai değere sahip olduğu gösterildi.

Sepsisi olmayan grupta metastatik hastaların NLR ortancası 5,26, metastaz olmayan grupta 4,63 olarak saptanırken sepsis grubunda metastatik hastaların bazal NLR ortancası 8,38 ve 24. saatteki NLR 13,49, metastaz olmayan grupta bazal ortancası 4,44 ve 24. saat 11,8 ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirgin yüksekti. NLR alt gruplara göre analiz edildiğinde, sepsisi olan metastatik kanser hastaları sepsisi olmayan metastatik hastalara göre, sepsisi olan metastatik kanser hastaları metastazı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

NLR' nin sepsisi olan kanser hastalarında sepsisi olmayanlara göre, metastatik kanser hastalarında metastazı olmayanlara göre, bazal ve 24.saat değerlerinin zamana göre değişiminin istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olması, diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda NLR' nin kanser prognozunda ve kanser hastalarında sepsisi belirlemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların NLR düzeylerine göre gruplandırılarak incelenmiştir. NLR bazal değerleri ile birlikte takiplerindeki değişiklikler kaydedilmiştir. Yüksek NLR düzeyleri ve iki günlük takiplerinde persistan düşük seyreden değerler mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 28 günlük mortalite takibinde en yüksek mortalite oranı NLR düzeyi en düşük olan grupta (%36,4) ve daha sonra en yüksek NLR düzeyine sahip olan grup (%26,2) bulunmuştur ve diğer gruplardan belirgin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada düşük nötrofil düzeyinin bakteriyel enfeksiyona yatkınlığı arttırdığını dolayısıyla düşük NLR' nin sepsise ve yüksek mortaliteye etkisi olduğu düşünülmektedir. Artan NLR değerinin de ciddi sepsis ve mortalite ile ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır[153].

NLR' nin kanser hastalarında prognostik bir belirteç olabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir[154, 155]. Metastatik hastalarda prognozun metastatik olmayan hastalardan daha kötü olduğu birçok çalışmayla desteklenmiştir[128]. Bizim çalışma verilerimiz son çalışmalarla benzer şekilde metastatik hastalığı olan sepsis olan ve olmayan grupta NLR değerlerinin daha yüksek olduğunu, mortalite üzerine NLR bazal değerlerinin değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu desteklemektedir.

Mortalite için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yine de çalışmamızda mortalite yalnızca hastane yatışı süresi içerisinde takip edilebildiğinden NLR düzeylerinin mortalite ve prognozla ilişkisinin daha doğru değerlendirilebilmesi için prospektif ve daha uzun dönem izlem yapılmış olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Son yıllarda giderek artan sayıda çalışmalarda trombositlerin sepsisin patofizyolojik yollarında yer aldığı gösterilmiş, MPV, PLR değerlerinin sepsis mortalitesini öngörme ve önlenmesinde umut verici parametreler olduğunu desteklenmiştir. Ayrıca kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prediktif öneme sahip oldukları gösterilmiştir.

Ortalama trombosit hacminin (MPV) erken başlangıçlı neonatal sepsisini predikte etmedeki değerini araştıran 137 makalenin ele alınarak yapıldığı bir meta analizde sepsisli yenidoğan hastalarının MPV seviyeleri, sepsissiz yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Postpartum ilk 24 saat boyunca artan bir MPV, yüksek neonatal mortalite riski ile ilişkilendirildi. Araştırmalarda sepsis hastaları için MPV cut off değeri 9,95 FL (SD 0,843) olarak saptandı[156].

Bizim çalışmamızda ise farklı olarak erişkin hasta grubu ve solid organ malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında MPV değişkeni yönünden bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olmakla birlikte, metastatik hasta grubunda bazal ve 24. Saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve cut off değeri %62,4 duyarlılık ve %56,2 özgüllük ile 9,15 saptanmıştır.

Chan Ho Kim ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların bazal MPV düzeyleri mortalite göstergesi olarak anlamlı bulunmamıştır ancak 72. saat mortalite grubundaki hastaların MPV değerleri sağ kalan gruptaki MPV değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ve MPV takibinin mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bildirilmiştir.

Yakın zamanda MPV düzeyine etkisi olduğu bilinen antitrombosit ajan kullanımının olup olmadığı ve sigara kullanımı bilgisine kısıtlı sayıda hastada ulaşılabilmektedir. Ayrıca MPV düzeyinin yükselmesine sebep olduğu bilinen üremi durumunun göz önünde bulundurulması gerektiğine vurgu yapılmıştır[157].

Geun Ho Oh ve ark. yaptığı çalışmada 28 günlük mortalite düzeyi incelenmiş ve bazal MPV ve takiplerindeki düzeylerinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. [140].

Bu çalışmalar sonucundaki ortak kanı MPV düzeyinin sepsisle ilişkisiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yönündedir.

Drewry ve ark. nın lenfosit sayıları üzerine yapmış olduğu bir çalışmada sepsisin başlangıcında lenfosit sayılarının düştüğü gözlemlenlenmiş olup, hayatta kalanların lenfosit sayılarında iyileşme olurken, mortalite ile sonuçlanan hastalarda mutlak lenfosit sayılarının düşük kalmaya devam ettiğini bulmuşlardır [158]. Son araştırmalar, sepsiste trombopoietin (TPO), IL3, IL6, IL9, IL11 ve kök hücre faktörü (SCF) gibi sitokinlerin kemik iliğinde, olgun megakaryositlerin ve dolayısıyla trombositlerin üretimini artırabileceğini savunmuştur[159]

İki hücre arasındaki dengesizlik, PLR değişikliğine yansır. PLR' deki bir artış, proinflatuar ve antiinflatuar reaksiyonlarda bir dengesizlik olduğunu düşündürür. Bu bağışıklık tepkisi dengesizliği, immün yetmezliğe, metabolik problemlere ve multiorgan yetmezliğine neden olur. Sepsiste, hiperinflatuar faz sırasında çok sayıda proinflatuar sitokin üretilir. Kemik iliğinde lenfopeni ve trombosit oluşumuna neden olarak PLR' de artışa neden olur. Trombositler, enflatuar sitokinler salgılar ve immün hücrelerle etkileşimi sonucu inflamasyonun kötüleşmesine katkıda bulunur. Bu, yüksek bir trombosit sayısının önemli bir enflamasyonu gösterdiğini, oysa düşük bir lenfosit sayısının enfeksiyona zayıf bir immünolojik tepkiyi gösterdiğini gösterir[160, 161]

Wang ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada sepsisten sağ kurtulamayanlarda PLR düzeylerinin sağ kalanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir[162]. Sonuç olarak, artmış PLR ciddi sistemik inflamasyonla ilişkilidir ve sepsis şiddetiyle ilişkilendirebilir, kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda bile kullanılabilen, düşük maliyetli kolay ulaşılabilen, basit bir potansiyel klinik belirleyici olarak sepsise önemini korumaktadır.

Bizim çalışmamızda ise PLR değerinin metastatik hasta grubunda sepsis hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.. Metastatik olmayan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Birçok çalışmada PLR nin inflamatuvar sürecin ciddiyetini tahmin etmede yararlı bir biyobelirteç olduğu savunulmuş olup onkoloji hastalarında sepsiste kesin bir prediktif ve prognostik biyobelirteç olarak PLR'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Liang ve arkadaşlarının şiddetli kan dolaşımı enfeksiyonu ve sepsisi olan hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada CRP, PCT ve NLR arasındaki korelasyon araştırılmıştır ve aralarında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır[163].

Bizim çalışmamızda ise CRP, PCT ve NLR değerlerinin birleri ile pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir, ancak bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu durumun daha önce bahsedildiği gibi onkoloji hastalarında altta yatan malignitenin bu parametreler üzerindeki etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yönleri erişkin solid tümörlü hastalarda sepsisi predikte eden NLR, MPV ve PLR' nin cut-off değerlerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışmadan biri olması, 120 sepsisli ve 120 sepsisi olmayan toplam 240 kanser hastasından oluşması ve bu sayının literatürde yer alan birçok çalışmadaki hasta sayısından fazla olması ve NLR, MPV, PLR parametrelerinin değerlendirilirken çalışma hastalarından hemogram parametreleri üzerine etkili olabilecek ek hastalığı bulunan veya tedavi sonucu sitopeni gelişmiş olan hastaların çıkarılması sayılabilir. Zayıf yönleri ise çalışmamızın retrospektif olması, hastaların yalnızca yatış süresi boyunca olan kayıtlarının alınabilmesi sayılabilir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza toplamda 240 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 112 (%46,7)'si kadın, 128 (%53,3)'i erkek idi (Şekil 1). Cinsiyet yönünden bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların yaş ortalaması ise $60,68\pm11,66$ (en küçük=31, en büyük=87) olarak saptandı.
2. Çalışma metodolojik olarak hasta (N=120) ve kontrol (N=120) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Her grup kendi içinde metastaz olan ve olmayan şeklinde 2 gruba daha ayrılmıştır.
3. Hastalarda en fazla akciğer kanseri (%30) saptanmıştır ve ikincil olarak genitoüriner sistem kanserleri (22,5) ve bunu kolorektal kanserler (16,7) izlemiştir.
4. Hastalarda en fazla enfeksiyon odağı olarak SS (%13,3) ve idrar yolları (%9,2) enfeksiyonu saptanmıştır. Antibiyotik tedavisi olarak en fazla vancomisin (%23,75) ve meropenem (%20,83) kullanıldığı saptanmıştır. Etken olarak ise en fazla E. Coli (%7,91) ve K. Pneumoniae (%7,08) saptanmıştır. Kanser türüne göre gruplar arasında tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
5. Metastaz ($p=0,001$) ve mortalite ($p=0,001$) hasta grubunda daha fazla tespit edilmiştir, bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır, kanser hastalarında sepsisin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ve metastazın kanser hastalarında sepsis gelişiminin önemli risk faktörleri arasında olduğu diğer çalışmalarla benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir.
6. Onkoloji hastalarında sepsiste kullanılabilecek biyobelirteçler olduğunu öne sürdüğümüz laboratuvar parametrelerinden NLR, MPV, PLR, CRP, PCT, PLT,

Bilirubin ve kreatininin zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Bu parametrelerin onkolojik malignitesi olan hastalarda sepsisi öngörmede yararlı biyobelirteçler olduğunu öne sürmekteyiz

7. Sepsis için NLR, PLR, CRP, PCT değişkenlerinin metastatik ve metastatik olmayan grupta farklı olmak üzere bazal değerleri için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
8. Sepsis için NLR, MPV, CRP, PCT değişkenlerinin metastatik ve metastatik olmayan grupta farklı olmak üzere 24.saat değerleri için tespit edilen cut off değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
9. Sepsis süresince kolorektal dışı GİS kanserleri ($p=0,001$), diğer kanser türlerinin oluşturduğu grup ($p=0,001$) ve NLR bazal değerlerindeki değişimleri mortaliteye yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır.
10. CRP, NLR ve PCT değerlerinin birleri ile pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir, ancak bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

ÖZET

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan yüksek mortaliteye sahip, hayatı tehdit eden multiorgan disfonksiyonudur. Kanser hastaları daha önceki birçok çalışmada gösterildiği gibi sepsis için yüksek riskli grupta yer almaktadır. Bu nedenle kanser hastalarında sepsisin tanınması ve yönetimi önemlidir. Maligniteye bağlı kronik inflamasyon nedeniyle klinik uygulamada sık kullanılan biyobelirteçler kanser hastalarında enfeksiyonu teşhis etmede yetersiz kalabilir. Bu nedenle sepsis tanı ve takibinde kullanılabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, inflamatuvar belirteçler belirlenmesi önem kazanmıştır.

Retrospektif ve tek merkezli olarak yürüttüğümüz bu çalışmada The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) kriterleri göz önünde bulundurularak sepsis tanısı almış çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 120 hasta ve sepsis dışı sebeplerle takip edilen 120 kontrol bireyi “metastazı olan” ve metastazı olmayan” şeklinde iki ayrı alt gruba ayrıldı. Sepsis belirteci olarak NLR, MPV, PLR değerlerinin kanser hastalarında sepsisi predikte eden cut off değerleri , CRP, prokalsitonin ve SOFA skoru gibi diğer sepsis belirteçleri ile kıyaslanarak aralarında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmamızda CRP, NLR VE PLR değerinin sepsis ve metastatik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Sepsis grubunda laboratuvar parametrelerinden CRP, PCT, NLR, MPV, PLR, PLT, Bilirübin ve kreatininin zamana göre değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Sepsis süresince NLR bazal değerlerindeki değişimlerin mortaliteye yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamız bu parametrelerin malignite hastalarında sepsisi belirlemede ve prognoz takibinde kullanılabilecek parametreler olduğunu desteklemektedir. Ayrıca kanser tanılı hastalarda cut-off değerlerinin normal popülasyondan yüksek olduğunun bilinmesi önemlidir. Enfeksiyona ait klinik bulguları olmayan solid organ kanserli hastalarda sadece inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği nedeniyle gereksiz antibiyoterapi tedavi planı yapılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Kanser, İnflamatuvar Belirteç

THE VALUE OF NLR, MPV AND PLR PARAMETERS IN EARLY DETECTION AND PREDICTION OF MORTALITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL MALIGNANCY IN ICU AND COMPARISON WITH OTHER SEPSIS MARKERS

SUMMARY

Sepsis is a life-threatening multiorgan dysfunction with high mortality resulting from a dysregulated host response to infection. Cancer patients are in the high-risk group for sepsis, as shown in many previous studies. Therefore, the recognition and management of sepsis in cancer patients is important. Due to chronic inflammation due to malignancy, biomarkers that are frequently used in clinical practice may be insufficient to diagnose infection in cancer patients. For this reason, it has become important to identify inflammatory markers which can be used in diagnose and follow-up sepsis that are inexpensive, easily accessible, have high sensitivity and specificity..

In this retrospective and single-center study, 120 patients who has both the inclusion criteria and diagnosed with sepsis considering The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) criteria and 120 control patients who were followed-up for non-sepsis reasons, were divided into two subgroups as with metastasis and without metastasis. NLR, MPV, PLR values as sepsis markers were compared with other sepsis markers such as cut-off values, CRP, procalcitonin and SOFA score, which predicted sepsis in cancer patients, and whether there was a correlation between them was examined.

In our study, CRP, NLR, and PLR values were found to be statistically significantly higher in the sepsis and metastatic groups. In the sepsis group, changes over time in laboratory parameters such as CRP, PCT, NLR, MPV, PLR, PLT, Bilirubin and creatinine were statistically significant. It has been determined that changes in NLR baseline values during sepsis increase the susceptibility to mortality.

In line with these results, our study supports that these parameters are the parameters that can be used in determining sepsis and prognosis follow-up in patients with malignancy. In addition, it is important to know that cut-off values are higher in cancer patients than in the normal population. Unnecessary antibiotherapy should not be planned in patients with solid organ cancer who do not have clinical signs of infection, only because of the high level of inflammatory markers.

Keywords: Sepsis, Cancer, Inflammatory marker

KAYNAKÇA

1. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care*. 2004;8(5):R291. doi:10.1186/cc2893.
2. Ravetti CG, Moura AD, Vieira É L, Pedroso Ê R, Teixeira AL. sTREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30(2):440.e7-13. doi:10.1016/j.jcrc.2014.12.002.
3. Fang WF, Chen YM, Lin CY, Huang KT, Kao HC, Fang YT et al. Immune profiles and clinical outcomes between sepsis patients with or without active cancer requiring admission to intensive care units. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179749. doi:10.1371/journal.pone.0179749.
4. 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):1303-10.
5. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *Journal of critical care*. 2012;27(3):301-7.
6. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière M. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2013;32(7):841-50.
7. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.636547.
8. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-40.
9. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HC. Epidemiology and Outcomes of Cancer-Related Versus Non-Cancer-Related Sepsis Hospitalizations. *Crit Care Med*. 2019;47(10):1310-6. doi:10.1097/ccm.0000000000003896.
10. Debiane L, Hachem RY, Al Wohoush I, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y et al. The Utility of Proadrenomedullin and Procalcitonin in Comparison to C-Reactive Protein as Predictors of Sepsis and Bloodstream Infections in Critically Ill Patients With Cancer*. *Critical Care Medicine*. 2014;42(12):2500-7. doi:10.1097/ccm.0000000000000526.

11. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JIF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care*. 2011;15(3):R129. doi:10.1186/cc10242.
12. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2011;48(4):155-70. doi:10.3109/10408363.2011.599831.
13. A BNS. İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2003;12:2.
14. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):840-51. doi:10.1056/NEJMra1208623.
15. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Critical care clinics*. 2009;25(1):83-101.
16. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):958-64. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):1250-6. doi:10.1097/01.Ccm.0000050454.01978.3b.
19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
20. Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical care medicine*. 1997;25(2):372-4.
21. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection*. 2006;8(5):1382-9.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(4):530-8. doi:10.1007/s00134-003-1662-x.
23. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica chimica acta*. 2005;351(1-2):17-29.

24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
25. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.
26. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74. doi:10.1001/jama.2016.0288.
27. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87. doi:10.1001/jama.2016.0289.
28. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Critical care clinics*. 1989;5(2):199-220.
29. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
30. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *Jama*. 2010;303(24):2495-503.
31. Ferwerda B, Alonso S, Banahan K, McCall MB, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ramakers BP et al. Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(25):10272-7. doi:10.1073/pnas.0811273106.
32. Waterer GW, Bruns AH. Genetic risk of acute pulmonary infections and sepsis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(2):229-38. doi:10.1586/ers.10.13.
33. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438-46. doi:10.1016/s1473-3099(06)70523-0.
34. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *Qjm*. 1996;89(7):515-22. doi:10.1093/qjmed/89.7.515.

35. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):581-8. doi:10.1164/rccm.201503-0483OC.
36. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410-5. doi:10.1097/01.Ccm.0000253405.17038.43.
37. Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association. *Shock*. 2017;47(3):276-87. doi:10.1097/shk.0000000000000778.
38. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Annals of Hematology*. 2003;82(2):S105-S17. doi:10.1007/s00277-003-0764-4.
39. Van Seville YZA, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Current Oncology Reports*. 2015;17(11):50. doi:10.1007/s11912-015-0474-9.
40. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1198-208. doi:10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007.
41. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291-8. doi:10.1186/cc2893.
42. Çağatay A, Başaran S, Saribuğa A. Sepsis: genel kavramlar ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics*. 2015;1(3):1-10.
43. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
44. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):866-73. doi:10.1093/clind/15.5.866.
45. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(2):138-50. doi:10.1056/NEJMra021333.
46. Onur U. Sepsis Fizyopatolojisi.
47. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115(6):457-69. doi:10.7326/0003-4819-115-6-457.

48. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91. doi:10.1038/nature01326.
49. 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;348(16):1546-54. doi:10.1056/NEJMoa022139.
50. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85. doi:10.1016/s0196655304005425.
51. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008;34(2):292-9. doi:10.1007/s00134-007-0865-y.
52. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1510-26. doi:10.1097/01.ccm.0000129973.13104.2d.
53. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(2):299-312, vii. doi:10.1016/s0891-5520(05)70076-3.
54. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66. doi:10.1038/nrneurol.2012.183.
55. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1520-3. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2012022.
56. Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. *Med Clin North Am*. 2012;96(6):1095-105. doi:10.1016/j.mcna.2012.09.005.
57. Park S-H, Jeong Y-J, Kim N-H. Critical illness neuromyopathy. *Annals of Clinical Neurophysiology*. 2020;22:61-6. doi:10.14253/acn.2020.22.2.61.
58. Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen N, Jensen M et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(10):1246-59.
59. Hash S. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. *JAMA*. 2011;306:100-. doi:10.1001/jama.2011.930.
60. Wyllie D, Bowler I, Peto Ta. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(9):950-5.
61. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(3):260-8.

62. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van Der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of leukocyte biology*. 2008;83(3):536-45.
63. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World journal of critical care medicine*. 2015;4(2):105.
64. Marx JA, Hockberger R, Walls R. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (Volume 2)*. Elsevier; 2010.
65. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
66. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):509-17. doi:10.1164/rccm.201211-1983OC.
67. Bellomo R. Acute renal failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(5):639-50. doi:10.1055/s-0031-1287872.
68. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*. 2012;32(7):1039-52. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x.
69. Landelle C, Lepape A, Français A, Tognet E, Thizy H, Voirin N et al. Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):1054-65. doi:10.1086/591859.
70. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 2013;88(1):44-53.
71. Williamson M, Snyder L. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests: pathways to arriving at a clinical diagnosis, interpretation of diagnostic tests*. LWW, Philadelphia; 2014.
72. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-49. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9.
73. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(1):77-84.

74. Aird WC, editor. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
75. Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;91(10):3601-6.
76. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. Critical care. 2013;17(5):1-11.
77. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. Critical care medicine. 2009;37(10):2827-39.
78. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. Clinical microbiology reviews. 2010;23(1):235-51.
79. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? Ann Intern Med. 2015;163(4):326. doi:10.7326/l15-5126.
80. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. Faseb j. 2017;31(5):1787-91. doi:10.1096/fj.201601326R.
81. Hacımustafaoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2017;11(1):53-5.
82. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805-12. doi:10.1172/jci18921.
83. McWilliam S, Riordan A. How to use C reactive protein: postscript. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice. 2010;95(6):194-5.
84. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. Annals of medicine. 2000;32(4):274-8.
85. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical infectious diseases. 2004;39(2):206-17.
86. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive care medicine. 2002;28(3):235-43.
87. Giannoudis P, Hildebrand F, Pape H. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? The Journal of bone and joint surgery British volume. 2004;86(3):313-23.

88. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? PLoS One. 2011;6(8):e23615.
89. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004;39(2):206-17. doi:10.1086/421997.
90. Sebök D. Hormokines: A novel concept of plasticity in Neuro-Endo-Immunology: University_of_Basel; 2006.
91. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. Critical care medicine. 2004;32(8):1715-21.
92. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME REVIEW ARTICLE. The Pediatric infectious disease journal. 2000;19(8):679-88.
93. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2015;10(6):e0129450.
94. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiological Research. 2000;49:S57-S62.
95. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? BMC anesthesiology. 2010;10(1):1-6.
96. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. American journal of clinical pathology. 2011;135(2):182-9.
97. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(5):474-81.
98. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. Medicina (Buenos Aires). 2013;73(5):411-6.
99. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. Journal of Intensive Care. 2017;5(1):51. doi:10.1186/s40560-017-0246-8.
100. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. 1999.
101. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. Klimik Dergisi. 2015;28(3):96-102.

102. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert review of anti-infective therapy. 2011;9(1):71-9.
103. Carrol E, Thomson A, Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. International journal of antimicrobial agents. 2002;20(1):1-9.
104. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. Clinica Chimica Acta. 2012;413(21-22):1731-6.
105. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Annals of clinical biochemistry. 2001;38(5):483-93.
106. Joshi VD, Kalvakolanu DV, Cross AS. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis. FEBS letters. 2003;555(2):180-4.
107. 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. The American journal of cardiology. 2006;97(7):993-6.
108. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy. 2001;102(1):5-14.
109. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Critical care. 2010;14(5):1-8.
110. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. The American journal of cardiology. 2008;102(6):653-7.
111. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. American heart journal. 2007;154(5):995-1002.
112. Wyllie D, Bowler I, Peto T. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. Journal of clinical pathology. 2005;58(4):352-6.
113. Bhattacharyya K, Bandyopadhyay M, Karmakar BC, Bhattacharya S, Banerjee P, Chatterjee S et al. A study on blood culture positivity and C-reactive protein variability in neonatal septicaemia at neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital. Journal of the Indian Medical Association. 2012;110(12):920-1, 5.

114. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171.
115. Pine J, Morris E, Hutchins G, West N, Jayne D, Quirke P et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *British journal of cancer*. 2015;113(2):204-11.
116. Gurol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2015;25(4):521-5.
117. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. 2012.
118. Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thromb Res*. 2012;129(4):534-5. doi:10.1016/j.thromres.2011.11.012.
119. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*. 1994;15:12-5.
120. www.uptodate.com Tracy I George . Automated hematology instrumentation.
121. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*. 2016;27(7):607-12.
122. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clinical science*. 1994;87(2):253-7.
123. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioMed Research International*. 2022;2022.
124. Mantovani A, Garlanda C, Allavena P. Molecular pathways and targets in cancer-related inflammation. *Ann Med*. 2010;42(3):161-70. doi:10.3109/07853890903405753.
125. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81. doi:10.1093/carcin/bgp127.
126. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M et al. Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(5):860-7. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.11.025.

127. Nakatsu T, Motoyama S, Maruyama K, Usami S, Sato Y, Miura M et al. Tumoral CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes. *Surg Today*. 2012;42(7):652-8. doi:10.1007/s00595-012-0147-3.
128. Wang S, Zhang Z, Fang F, Gao X, Sun W, Liu H. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncol Lett*. 2011;2(4):735-40. doi:10.3892/ol.2011.304.
129. Dirican N, Karakaya YA, Gunes S, Daloglu FT, Dirican A. Association of intra-tumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Clin Respir J*. 2017;11(6):789-96. doi:10.1111/crj.12417.
130. Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets*. 2015;15(1):57-63. doi:10.2174/1871526515666150320162950.
131. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176-80. doi:10.4143/crt.2011.43.3.176.
132. Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, van Vliet MJ, Nijhuis CS, Kamps WA et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2011;19(10):1593-600. doi:10.1007/s00520-010-0987-6.
133. S RN, Jayapalan S, Nair H, Kusumakumary P, Prema NS, Priyakumari T et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *J Med Microbiol*. 2017;66(5):622-7. doi:10.1099/jmm.0.000478.
134. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol*. 2005;74(4):297-303. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00387.x.
135. Yang Y, Dong J, Li Y, Chen R, Tian X, Wang H et al. Development and validation of a nomogram for predicting the prognosis in cancer patients with sepsis. *Cancer Medicine*. 2022.
136. Chen Z-Q, Yu X-S, Mao L-J, Zheng R, Xue L-L, Shu J et al. Prognostic value of neutrophil–lymphocyte ratio in critically ill patients with cancer: a propensity score matching study. *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(1):139-47.

137. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(3):641-7.
138. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2018;22(9):660.
139. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of critical care*. 2018;44:156-60.
140. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. 2017;47(3):323-30.
141. Nath SR, Jayapalan S, Nair H, Kusumakumary P, Prema N, Priyakumari T et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *Journal of Medical Microbiology*. 2017;66(5):622-7.
142. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463-74.
143. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2010;10:1941-6.
144. Chaftari A-M, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection. *PloS one*. 2015;10(7):e0130999.
145. Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2015;15(1):57-63.
146. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clinical microbiology and infection*. 2004;10(7):628-33.
147. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil–lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Renal failure*. 2015;37(2):225-9.

148. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PloS one*. 2014;9(1):e87315.
149. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care*. 2010;14:1-8.
150. Odagiri T, Morita T, Sakurai H, Yamada H, Matsuo N, Matsumoto Y et al. A Multicenter Cohort Study to Explore Differentiating Factors between Tumor Fever and Infection among Advanced Cancer Patients. *Journal of palliative medicine*. 2019;22(11):1331-6.
151. Yang Y, Dong J, Li Y, Chen R, Tian X, Wang H et al. Development and validation of a nomogram for predicting the prognosis in cancer patients with sepsis. *Cancer Med*. 2022;11(12):2345-55. doi:10.1002/cam4.4618.
152. Okashah A, El-Sawy M, Beshay B, Abd El-Raouf A. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts as a simple marker for sepsis and severe sepsis in intensive care unit. *Res Opin Anesth Intensive Care*. 2014;2:39-45.
153. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(2):234-9.
154. Oh BS, Jang JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2013;13(1):1-9.
155. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.
156. Toro-Huamanchumo CJ, Cabanillas-Ramirez C, Quispe-Vicuña C, Caballero-Alvarado JA, León-Figueroa DA, Cruces-Tirado N et al. Mean Platelet Volume in Neonatal Sepsis: Meta-Analysis of Observational Studies. *Children*. 2022;9(12):1821.
157. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PloS one*. 2015;10(3):e0119437.
158. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock (Augusta, Ga)*. 2014;42(5):383.

159. Liu H, Liu J, Wang L, Zhu F. In vitro generation of megakaryocytes and platelets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:713434.
160. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. *BMJ open*. 2019;9(1):e022896.
161. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 2014;5(1):45-56.
162. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioMed Research International*. 2022;2022:9056363. doi:10.1155/2022/9056363.
163. Liang P, Yu F. Value of CRP, PCT, and NLR in prediction of severity and prognosis of patients with bloodstream infections and sepsis. *Frontiers in Surgery*. 2022;9.

EKLER

ETİK KURUL ONAYI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Yoğun bakım onkolojik hastalarda NLR, MPV, PLR değerlerinin sepsisin erken tanınması, mortaliteyi öngörmedeki değeri ve diğer sepsis belirteçleri ile karşılaştırılması		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Mustafa Oran / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	25.10.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.190.10.14		
	Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer: ☐
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer: ☐
	Araştırmanın Bütçesi	150 b		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: