

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS VE SEPTİK ŞOK
TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA MORTALİTE BELİRTEÇLERİ VE
POLİKLONAL İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİNİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. CANER ACAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. DEVRİM BOZKURT

İZMİR
2021

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SEPSİS VE SEPTİK ŞOK
TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA MORTALİTE BELİRTEÇLERİ VE
POLİKLONAL İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİNİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. CANER ACAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. DEVRİM BOZKURT

İZMİR
2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sırasında, her ihtiyaç duyulduğunda kıymetli desteğini had safhada bizlere sunan, değerli hocam; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. S. Fehmi Akçiçek'e

Her zaman yanımda varlığını hissettiğim değerli hocam ve danışmanım; Doç Dr Devrim Bozkurt'a

Asistanlık eğitimim süresince, gerek pratik gerekse teorik tecrübelerini aktararak uzmanlık yoluna ışık tutan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı bilim dallarındaki öğretim üyelerine;

Gerek tezin yapım aşamasında gerek tüm asistanlık yaşantım boyunca hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen; Uz. Dr. Şükriye Miray Bozgöl Kılınçer'e

Tezin yapım aşamasındaki emeklerinden ötürü değerli asistan arkadaşlarım; Haydar Çağatay Yüksel, Tuğçe Hocagil ve Merve Yetişken'e

Asistanlık yaşantım boyunca her türlü zorluğa rağmen iyi ki burdayım dedirten çok değerli dostlarım; Ahmet Alp Unat, Haydar Çağatay Yüksel, Cemre Engin, Salih Tünbekici, Saadettin Dolar, Ümit Özmen'e

İyi gün, kötü gün demeden hep yanımda olan, kıymetlim; Ecem Sak'a

Çalışma hayatımızda yükümüze ortak olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire ve yardımcı sağlık personeline

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Caner ACAR

İzmir, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis Tanımları.....	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Etiyoloji.....	5
2.4. Patofizyoloji ve İmmünoloji.....	5
2.5. Tedavi.....	7
2.6. Mortalite Belirteçleri	8
2.6.1. C-reaktif Protein (CRP)	8
2.6.2. Prokalsitonin (PCT).....	9
2.6.3. Serum Albümin	10
2.6.4. NPAR (Nötrofil Yüzdesi /Albümin)	10
2.6.5. CRP/Albümin	11
2.6.6. NLR (Nötrofil Sayısı/ Lenfosit Sayısı).....	11
2.6.7. Trombosit Sayısı	12
2.6.8. MPV (Ortalama Platelet Hacmi).....	12
2.6.9. PLR (Platelet Sayısı/ Lenfosit Sayısı).....	12
2.6.10. BNP (Brain Natriüretik Peptide) ve NT-proBNP (N-Terminal Probrain Natriüretik Peptide)	13
2.6.11. Troponin-T (TnT) ve Troponin-I (TnI)	14
2.6.12. Serum Laktat ve Laktat Dehidrogenaz (LDH)	15
2.6.13. Ferritin.....	16
2.6.14. Hscore ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)	17
2.7. Poliklonal IVIg	18
2.8. Sepsiste IVIg Kullanımıyla İlgili Çalışmalar.....	19
3. MATERYAL VE METOD	22

3.1. Tanımlar	22
3.2. Dışlama Kriterleri.....	23
3.3. Bakılan Parametreler	23
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Demografik Bilgilerinin, Klinik Bilgilerinin, Laboratuvar Verilerinin Mortalite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	25
4.2. IVİg Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	37
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. EKLER	
Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	
Olgu Rapor Formu	
Onay Kararı.....	

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis, enfeksiyöz bir sürece karşı vücudun oluşturduğu immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkan organ yetmezliği ve ölüme yol açabilen medikal bir acildir. Sepsis ile ilgili yapılan büyük epidemiyolojik çalışmaların sonucuna göre mortalite yaklaşık %35'tir. Mortalitenin azaltılması adına birçok ek tedavi modalitesi üzerine çalışmalar mevcuttur. Poliklonal IVIg tedavisi bu ek tedavilerden biri olarak dikkat çekmektedir. Ek tedavi ihtiyaçlarının yanında prognozu erken dönemde tahmin edilmesinde ve bu ek tedavilerin uygulanabileceği hastaların seçilmesi için biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu retrospektif kohort çalışması ile sepsiste mortalite ile ilişkili parametrelerin bulunması ve poliklonal IVIg tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Eylül 2013- Şubat 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım biriminde sepsis tanısı ile takip edilen **n=245** hastanın retrospektif incelenmesiyle yapıldı. Sepsis tanısı sepsis-3 kriterlerine göre oluşturulmuştur. Hastaların demografik bilgileri, komorbid durumları, vital bulguları, organ yetmezliği skorlamaları, biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri, IVIg tedavisi alıp almadığı, bu tedaviyle ilgili bilgiler, 30, 60, 90 günlük mortalite sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki toplam hasta sayısı **n=245**. Çalışmanın IVIg tedavisinin mortaliteye etkisinin değerlendirildiği bölümde 102 hastanın IVIg tedavisi aldığı, 143 hastanın IVIg tedavisi almadığı görüldü. Yapılan mortalite analizlerinde IVIg tedavisi alan ve almayan grup arasında mortalite farkı görülmedi (**%51 vs %49 p=0,94**). Sadece 1. ve 2. günde IVIg tedavisi alan hastalar analize dahil edildiğinde benzer şekilde tedavi almayan grupla mortalite farkı tespit edilemedi (**%49,7 vs %44,8 p=0,643**). Yapılan alt grup analizlerinde XDR patojen üremesi olan hastalarda; IVIg tedavisini 1. ve 2. gün alan grupta tedavi almayan gruba göre 60 gün mortalitesi anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (**%95,5 vs %66,7 p=0,33**).

Yapılan cox regresyon analizinde; SOFA skorunun 7'nin üzerinde olması, başvuru sırasında vazopressör ihtiyacının olması, immünsupresif tedavi uygulanması, nötropenik ateş varlığı, hematolojik malignite varlığı, pnömoni varlığı, idrar yolu enfeksiyonu varlığı, serum albümin düzeyinin 2,9 g/dL'nin üzerinde olması, LDH düzeyinin 324 U/L'nin üzerinde olması, MALS varlığı ve serum ferritin düzeyinin 1518'den yüksek olmasının her birinin tek başına 30 günlük mortalite üzerinde istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür. Çoklu lojistik regresyon analizinde, SOFA skorunun 7 puanın üzerinde olması, immünsupresif tedavi almış

olma ve ferritin düzeyinin 1518 ng/ml'nin üzerinde olmasının, 30 günlük mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,021$ ve $p=0,023$).

Uygulanan ROC eğrisi analizinde mortaliteye göre %73 sensitivite ve %64,83 spesifite ile SOFA skoru değişkeninin kestirim değeri (cut off) 7 (AUC=0,713, $p<0,001$), %64,95 sensitivite ve %58,27 spesifite ile albümin değişkeninin kestirim değeri (cut off) 2,9 g/dL (AUC=0,632, $p=0,001$), %50 sensitivite ve %71,58 spesifite ile LDH değişkeninin kestirim değeri (cut off) 324 U/L (AUC=0,593, $p=0,035$), %61,54 sensitivite ve %80,9 spesifite ile ferritin değişken skorunun kestirim değeri (cut off) 1518 ng/ml olarak tespit edilmiştir (AUC=0,732, $p<0,001$).

Sonuç: XDR patojen üremesi olan sepsis hastalarında poliklonal IVIg tedavisi mortalitenin azaltılmasında etkili olabilir. Ferritin >1518 ng/ml olması çok değişkenli regresyon analizinde 30 günlük mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sepsis; mortalite; intravenöz immünoglobulin; ferritin

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. According to the results of large epidemiological studies on sepsis, mortality is approximately %35-40. Many studies have been conducted on additional treatment to reduce mortality in sepsis. Polyclonal IVIg therapy draws attention as one of these additional treatments. In addition to the need for additional treatment, biomarkers are needed to predict the prognosis at an early stage and to select patients to whom these additional treatments can be applied. In this retrospective cohort study, it was aimed to find the parameters associated with mortality in sepsis and to evaluate the efficacy of polyclonal IVIg therapy.

Methods: This study was performed by retrospective examination of n=245 patients who were followed up with a diagnosis of sepsis in the intensive care unit of Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine between September 2013 and February 2021. Sepsis diagnoses were established according to Sepsis-3 criteria. Demographic information, vital signs, comorbid conditions, organ failure scores, biochemical and microbiological parameters, whether they received IVIg treatment, 30, 60, 90-day mortality results were recorded.

Results: The total number of patients in the study was n=245. In the section of the study where the effect of IVIg treatment on mortality was evaluated, it was seen that 102 patients received IVIg treatment and 143 patients did not. There was no difference in mortality between the group that received and did not receive IVIg treatment. (**51% vs 49% p=0.94**) When the analysis is restricted to patients who received IVIg therapy on 1st and 2nd days of sepsis, and patients who did not receive IVIg treatment, There is also no mortality differences between groups (**%49,7 vs %44,8 p=0,643**). In the subgroup analyzes; in patients with XDR pathogen ; It was determined that the group who received IVIg treatment on the 1st and 2nd days of sepsis had a significantly lower 60-day mortality than the group that did not receive IVIg treatment. (**95.5% vs 66.7% p=0.33**).

In univariate cox regression analysis; SOFA score above 7 (OR 4,98 [2,85- 8,70] p <0,001), need for vasopressor treatment at admission (OR 2,14 [1,26- 3,62] p=0,005), use of immunosuppressive therapy (OR 3,37 [1,50- 7,57] p=0,003), presence of neutropenic fever (OR 4,67 [2,38- 9,16] p <0,001), presence of hematological malignancy (OR 4,34 [2,24- 8,42] p<0,001) , presence of pneumonia (OR 2,67 [1,53- 4,64] p<0,001), urinary tract infection (OR 0,38 [0,20- 0,70] p=0,002, serum albumin level above 2.9 g/dL (OR 0,39 [0,23- 0,66] p<0,001), LDH level above 324 U/L (OR 2,52 [1,35- 4,71] p =0,004), presence of MALS

(OR 3,04 [1,64- 5,66] $p<0,001$) and ferritin level higher than 1518 ng/ml (OR 6,78 [2,94- 15,60] $p<0,001$) were significantly associated with 30-day mortality.

In multivariate cox regression analysis, It was observed that SOFA score above 7 points (OR 9,66 [1,16- 80,82] $p=0,036$), immunosuppressive treatment (OR 12,41 [1,45- 106,17] $p=0,021$) and ferritin level above 1518 ng/ml (OR 9,46 [1,36- 65,79] $p=0,023$) was associated with 30-day mortality. AUC values for ferritin, LDH, albumin and SOFA was 0,732, 0,593, 0,632, 0,713 respectively.

Conclusion: Polyclonal IVIg therapy may be effective in reducing mortality in sepsis patients with XDR pathogen. Ferritin value >1518 ng/ml was associated with 30-day mortality in multivariate regression analysis.

Keywords: Sepsis; mortality; intravenous immunoglobulin; hyperferritinemia

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	30 günlük mortalite duruma göre demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar	25
Tablo 2.	30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki laboratuvar parametreleri ve bazı klinik bilgilerin karşılaştırması	27
Tablo 3.	30 günlük mortalite durumuna göre laboratuvar parametrelerinin değişim oran ortancaları karşılaştırılması	28
Tablo 4.	Nötropenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre demografik bilgilerin ve bazı klinik bilgilerine ait karşılaştırmalar	29
Tablo 5.	Nötropenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki laboratuvar parametreleri ve bazı klinik bilgilerin karşılaştırması	31
Tablo 6.	Nötropenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre hemogram parametrelerindeki değişim oranı ortancalarının karşılaştırılması	32
Tablo 7.	30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi-1	33
Tablo 8.	30 günlük mortalitenin ön görülmesinde SOFA skoru, albümin, LDH ve ferritin değişkenleri ROC eğrisi sonuçları	35
Tablo 9.	30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi-2	36
Tablo 10.	IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların demografik bilgilerinin ve bazı klinik dağılımlarının karşılaştırılması	38
Tablo 11.	IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların yatış sırasında klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması	39
Tablo 12.	IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların yatış değerleri ortalama/ortancalarının karşılaştırılması	40
Tablo 13.	IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması	41
Tablo 14.	IVIg tedavisini 1.ve 2. Gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların demografik bilgilerinin ve bazı klinik dağılımlarının karşılaştırılması	43

Tablo 15. IVIg tedavisini 1 ve 2. gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların bazı klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 16. IVIg tedavisini 1. ve 2. gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların yatış değerleri ortalama/ortancalarının karşılaştırılması	45
Tablo 17. IVIg tedavisini 1 ve 2. gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması	46
Tablo 18. SOFA skoru 8 ve üzeri olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması.	47
Tablo 19. XDR patojen üremesi olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması	48
Tablo 20. MALS olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması	48
Tablo 21. Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması	49
Tablo 22. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanların demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar.....	50
Tablo 23. XDR patojen üremesi olan hastalarda; IVIg tedavisi alan ve almayanların bazı klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 24. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanlar arasında yatış parametrelerine ait değer ortancalarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 25. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması.....	53
Tablo 26. XDR patojen üremesi olan hastalarda 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayanların demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar	54
Tablo 27. XDR patojen üremesi olan hastalarda 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayanların bazı klinik bilgilerinin ve 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması	55

Tablo 28. XDR patojen üremesi olan hastalarda; 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayanların yatış parametrelerine ait değer ortancalarının karşılaştırılması	56
Tablo 29. XDR patojen üremesi olan hastalarda; 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ile IVIg tedavisi almayanların mikrobiyolojik parametrelere ait oranların karşılaştırılması.....	57



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	SEPSİS-2 kriterleri	4
Şekil 2.	Sepsiste Proinflamatuvar ve antinflamatuvar süreçler (14).....	6
Şekil 3.	Persistan immünoşupresyon ve katabolizma sendromu (PICS) (16)	7
Şekil 4.	SOFA, Albümin, LDH, ferritin ROC analizi.....	34



KISALTMALAR LİSTESİ

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

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

qSOFA: Quick Sofa

SOFA: Sequential organ failure assesment

PICS: Persistan inflammation and catabolism syndrome

IV: İntravenöz

SAPS-3: Simplified acute physiology score

CRP: C-reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

FDA: Food and drug administration

NPAR: Nötrofil yüzdesi albümin oranı

NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı

MPV: Ortalama platelet hacmi

PLR: Platelet-Lenfosit oranı

BNP: Brain Natriüretik Peptide

NT-proBNP: N-terminal probrain natriüretik peptide

TnT: Troponin-T

TnI: Troponin-I

LDH: Laktat dehidrogenaz

TCA: Trikarboksilik asit

HLH: Hemofagositik lenfohistiositoz

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MALS: Makrofaj aktivasyon benzeri sendrom

IVIg: İntravenous immonuglobulin

Ig: İmmunoglobulin

IVIg GAM: IgM ile zenginleştirilmiş Ig preparatı

IVIg G: Sadece IgG içeren Ig preparatlar

DIC: Dissemine intravasküler koagulasyon

AST: Aspartat Aminotransferaz

XDR: Extended drug resisten patojen

MDR: Multidrug resistant patojen

ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis

INR: İnternational normalized ratio

PTZ: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel trombin zamanı

KİAB: Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyöz bir sürece karşı vücudun oluşturduğu immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkan organ yetmezliği ve ölüme yol açabilen medikal bir acildir (1). Sepsis ile ilgili yapılan büyük epidemiyolojik çalışmaların sonucuna göre mortalite yaklaşık %35'tir. Septik şok gelişen hastalarda bu oranın %60'lara ulaştığı görülmektedir. Bir diğer bakışla bu sonuçlar yoğun bakımda yatan; tüm destek tedavi ve uygun antibiyotik kullanımına rağmen hastaların 1/3'ünün kaybedildiğine işaret etmektedir. Tüm gelişmelere rağmen, yoğun bakım hastasında sepsis, halen daha önde gelen ölüm sebeplerinden biridir (2).

Sepsiste mortaliteye sebep olan temel mekanizmalardan biri konağın enfeksiyöz etkene karşı geliştirdiği çok basamaklı kontrolsüz immün yanıttır. Konağın immün yanıtını doğrudan hedefleyerek modüle edecek tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kompleks ve çok basamaklı patofizyoloji sebebiyle, tedavi hedefi olarak tek bir basamağın hedeflenmesi, global tedavi başarısını getirmemektedir. Konak immün yanıtını çoklu basamaklarda etkileyebilmesi sebebiyle, potansiyel tedavilerden biri, intravenöz immünoglobulinlerdir (IVIg). IVIg, yoğun endotoksin ve inflamatuvar aktiviteyle mücadele, bakteriyel ve viral klirensin arttırılması ve apoptotik hücrelerin de temizlenmesi dahil birçok basamakta etkili bir tedavi alternatifidir (3).

Güncel literatürde sepsis veya septik şokta IVIg etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak sepsisteki heterojen hasta popülasyonu, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların oluşmasına neden olmaktadır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, IVIg preparatının özelliğinin (içerdiği immünoglobulin M düzeyi), verme zamanlamasının, dozunun, sepsis etiyolojisinin ve konaktaki inflamatuvar durumun, IVIg etkinliğinde, farklı sonuçların oluşmasına yol açtığını düşündürmektedir. Sepsiste IVIg tedavisinin hangi subgrup popülasyonda daha etkili olabileceği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4, 5).

Yüksek mortaliteyle seyretmesi nedeniyle, ek tedavilerin gerekliliği ve ileri tedavi seçeneklerinin erken dönemde başlanmasının planlanması için, mortaliteyi öngörülecek biyomarkere ihtiyac duyulmaktadır. Sıklıkla rutin hasta değerlendirilmesinde kullanılan CRP, prokalsitonin, NLR gibi parametrelerin yanında son dönemde NTproBNP, ferritin, presepsin gibi birçok yeni markerla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ancak bu parametrelerin hiçbirinin, şu ana kadar ki çalışmalar, mevcut klinik uygulamada, rutin olarak uygulanan SOFA ve APACHE gibi klasik yoğun bakım skorlamalarına, ek katkıda bulunabileceğini ortaya koyamamıştır. Bu nedenle gerek tedavi modifikasyonu, gerek

mortaliteyi öngörmek adına biyomarkerlar ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Eylül 2013-Şubat 2021 tarihleri arasında sepsis nedeniyle yatan hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalık bilgileri, takipte laboratuvar değerleri, IVIg tedavisi alıp almadığı ve tedaviyle ilişkili bilgileri toplanarak, IVIg tedavisi etkinliği ve mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis Tanımları

Sepsis, enfeksiyöz bir etkene karşı vücudun oluşturduğu kontrolsüz immün yanıt sonucu oluşan yüksek mortaliteye sahip çoklu organ yetmezliği tablosudur (1). Sepsis için ilk olarak 1992 yılında ACCP/SCCM (American College of Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine) tarafından SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterleri belirlenmiştir (Sepsis-1 kriterleri) (7).

SIRS kriterleri: Aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması olarak tanımlanmıştır.

- Vücut sıcaklığının 38 °C'den yüksek veya 36 °C'den düşük olması
- Kalp hızının 90/dakikadan fazla olması
- Solunum sayısının 20/dakikadan fazla veya arteriyel CO₂ basıncının >32mmHg olması
- Lökosit sayısının >12000/mm³ veya <4000/mm³ veya band oranının >%10 olması.

Ağır sepsis: Sepsise organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon eşlik ettiği durum olarak tanımlanmıştır.

Septik Şok: Sepsis kaynaklı hipotansiyonun yeterli sıvı tedavisine rağmen devam etmesi ve hipoperfüzyon bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

İlerleyen dönemde oluşturulan kriterlerin, hastalığı tanımlamada yetersiz kalması sonucunda, 2001 yılında 'Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı' yapılmıştır ve Sepsis-2 kriterleri yayınlanmıştır. Toplantıda, SIRS kriterlerinin, sepsis tanısında, sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle yetersiz kaldığı ve ek kriterlere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. SIRS kriterlerinin kabul edilmesinin yanında tanı kriterlerine ileride biyokimyasal ve/veya immünolojik kriterlerinin de eklenebileceği belirtilmiştir (Şekil 1) (8).

SIRS Kriterlerinin düşük spesifiteye sahip olması ve sadece artmış inflamatuvar yanıtla yönelik kriterlerden oluşması nedeniyle 2016 yılında, sepsis tanımı yeniden yapılmıştır (Sepsis-3 kriterleri). Sepsis-3 tanımına göre konağın enfeksiyöz etkene karşı oluşturduğu aşırı inflamasyon yerine, konağın oluşturduğu uygunsuz immün yanıt sonucu gelişen organ yetmezliği tablosu olarak tanımlanmıştır (1). Sepsis-3 kriterlerinde sepsis ve ilişkili sendromlar şu şekilde tanımlanmıştır.

Sepsis: Enfeksiyöz etken kaynaklı organ yetmezliği tablosu oluşmasıdır. Organ yetmezliği sequential organ failure assesment (SOFA) skorunda ≥ 2 artış olarak

tanımlanmaktadır. Bilinen organ yetmezliği olmayan hastalarda SOFA skoru 0 olarak kabul edilmektedir.

Sepsis Tanısal Kriterleri	
Genel Parametreler	Enfeksiyon Dökümanite edilmiş ya da şüpheli ve aşağıdakilerin bazıları Ateş, >38.3°C veya hipotermi, <36°C Nabız, >90/dak veya > 2 SD Takipne, >30/dak Bilinç değişikliği Ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL/kg, 24 saat) Diyabet yokluğunda hiperglisemi (KŞ>110 mg/dL)
İnflamatuvar Parametreler	Lökositoz (WBC:>12000/mm ³) Lökopeni (WBC:<4000/mm ³) İmmatür WBC >10% CRP: Normalin > 2SD Prokalsitonin: Normalin >2 SD
Hemodinamik Parametreler	Arteriyel hipotansiyon; SBP<90 veya MAP<70 veyaSBP düşme >40 mmHg Miks venöz O ₂ sat >70% Kardiyak İndeks >3.5 L/dak/m ² Organ Disfonksiyonu Arteriyel Hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ >300) Akut Oliguri (<0.5 mL/kg/saat) Kreatinin artışı >0.5 mg/dL Koagülasyon anormallikleri (INR >1.5 veya aPTT>60 sn) İleus Trombositopeni (<100.000/mm ³) Hiperbilirubinemi (Total bilirubin >4mg/dL)
Doku Perfüzyon Parametreleri	Hiperlaktatemi (>3 mmol/L) Azalmış Kapiller Dolum Zamanı

Şekil 1. SEPSİS-2 kriterleri

Bu tanımın yanında acil serviste erken sepsis hastalarının erken tanınması için quick SOFA (qSOFA) kriterleri kullanılması önerilmektedir. Olası veya tanımlanmış enfeksiyöz etken düşünülen hastada qSOFA skorunun ≥ 2 olması sepsis gelişimi için riskli olarak değerlendirilerek yakın gözleme alınması önerilmektedir.

qSOFA aşağıda belirtilmiştir:

- Solunum Sayısı ≥ 22 /dakika
- Mental durum değişikliği
- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

Septik Şok: Sepsis kriterlerini sağlayan hastalarda yeterli sıvı replasmanına rağmen ortalama arteriyel basıncın ≥ 65 mmHg tutulması için vazopressör tedavi gerekliliği ve serum laktat düzeyinin ≥ 2 mmol/L üzerinde olması olarak tanımlanmıştır.

2.2. Epidemiyoloji

Yetersiz raporlama ve farklı tanımlamaların kullanılması nedeniyle sepsisin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. 2001'de ABD'de yayınlanan rapora göre sepsis insidansı yılda 750.000 vaka olarak belirtilmektedir (9). 2014'de İngiltere'de yayınlanan rapora göre sepsis prevalansı yoğun bakım yatışlarının %27'sini oluşturduğu belirtilmiştir (10). 2020 yılında Dünya genelinde sepsis insidans ve sepsis kaynaklı ölümleri araştıran çalışmada yılda yaklaşık 48 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis kaynaklı ölüm olduğu tahmin edilmektedir (11).

Sepsisin erken resüsitasyon algoritmalarının gelişmesi sonrasında sepsis mortalitesinde eski döneme göre azalma görülmüştür. Ancak sepsis kaynaklı mortalite halen % 30 civarında seyretmektedir. Septik şokta ise mortalite halen %50 civarında seyretmektedir (2).

2.3. Etiyoloji

Sepsis toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı olarak hemen her enfektif etkene maruziyet sonrasında gelişebilmektedir. Hastane kaynaklı gelişen sepsiste ölüm oranları daha yüksek seyretmektedir. Sepsis vakalarının %80'ini toplum kaynaklı etkenler oluşturmaktadır. Gram pozitif ve gram negatif etkenler hemen hemen eşit oranda görülmektedir (12).

En sık görülen sepsis odakları sırasıyla:

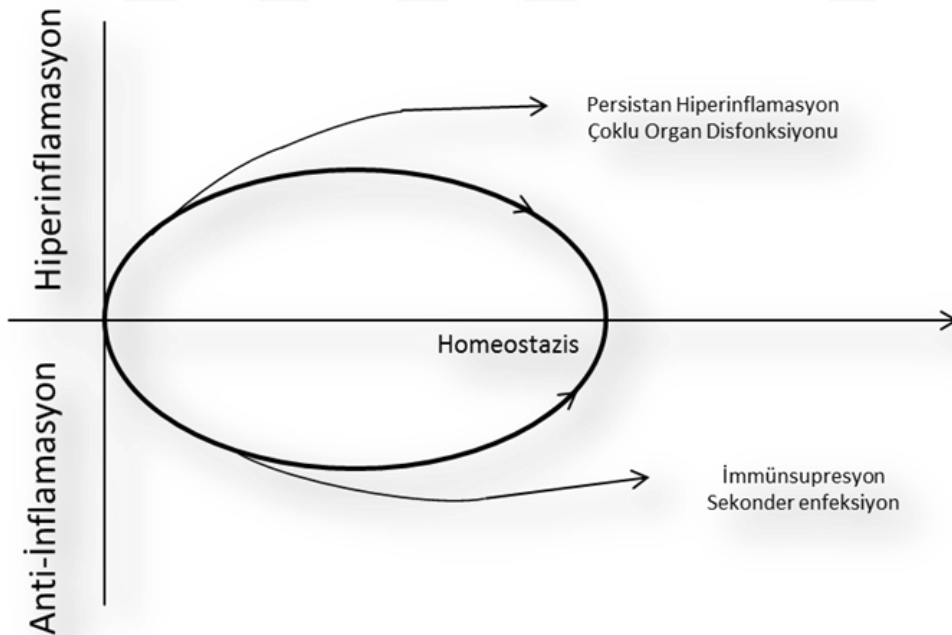
- Akciğer (%64)
- Abdomen (%20)
- Kan-Kateter (%15)
- Genitoüriner sistem (%14) olduğu belirtilmektedir (13).

2.4. Patofizyoloji ve İmmünoloji

Sepsiste mikrobiyal etken yüksek bir inflamatuvar sitokin salınımına ve ayrıca buna eşlik eden antiinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Daha önce yapılan çalışmalarda sepsisin kontrolsüz inflamatuvar süreç ve bunu takip eden antiinflamatuvar fazdan kaynaklı yüksek mortaliteyle karakterize bir sendrom olduğu düşünülmüştür. Son dönemde yapılan çalışmalarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçlerin beraber ilerlediği görülmüştür (Şekil 2) (7).

Ancak bu evrelerin süresi ve baskınlığı hasta bazında yaş, immüsupresyon, bakteri virölansı komorbiditelere bağlı olarak değişebilmektedir (14). Özellikle genç hastalarda toksik şok sendromu, meningoksemi gibi etiyolojilerden kaynaklı septik tablolarda masif hiperinflamatuvar süreç erken mortaliteye yol açmaktadır. Bu tablo ani kardiyovasküler kollaps, solunum yetmezliği tablosuyla ölümlere neden olur (15). Yaşlı-kronik hastalık bulunan popülasyonunda ise sepsis hiperinflamatuvar safhanın az veya hiç olmadığı, antiinflamatuvar süreçlerin daha hakim olduğu immüsupresyon fenotipiyle ilerlemektedir. Bu durum uzun dönemde nazokomiyel enfeksiyonlara bağlı olarak mortalite ve uzun süren bakım ve morbidite sürecini beraber getirmektedir (Şekil 3) (16).

Sepsiste oluşan hiperinflamatuvar faz için antiinflamatuvar tedaviler (IL-1 reseptör antagonist, plazma değişim tedavisi, TLR-4 antagonisti gibi) (17), immünparalizi faz için immünaktivatör tedaviler (PDL-1 antagonisti, G-CSF, IL-7) denenmektedir (18). Daha önce belirtildiği üzere bu iki fazın iç içe geçmiş yapısı ve hastalar arasında baskınlığının değişmesi tek başına antiinflamatuvar ve immünaktivatör tedavilerin etkinlik şansını düşündürmektedir. Güncel tedavi çalışmaları ağırlıklı olarak bu iki grup tedavinin etkin olabilme şansını artıracak ve çalışmaya katılan hastaları daha homojen hale getirecek biyobelirteçlere yönelmektedir (19).



Şekil 2. Sepsiste Proinflamatuvar ve antinflamatuvar süreçler (14)

2.5. Tedavi

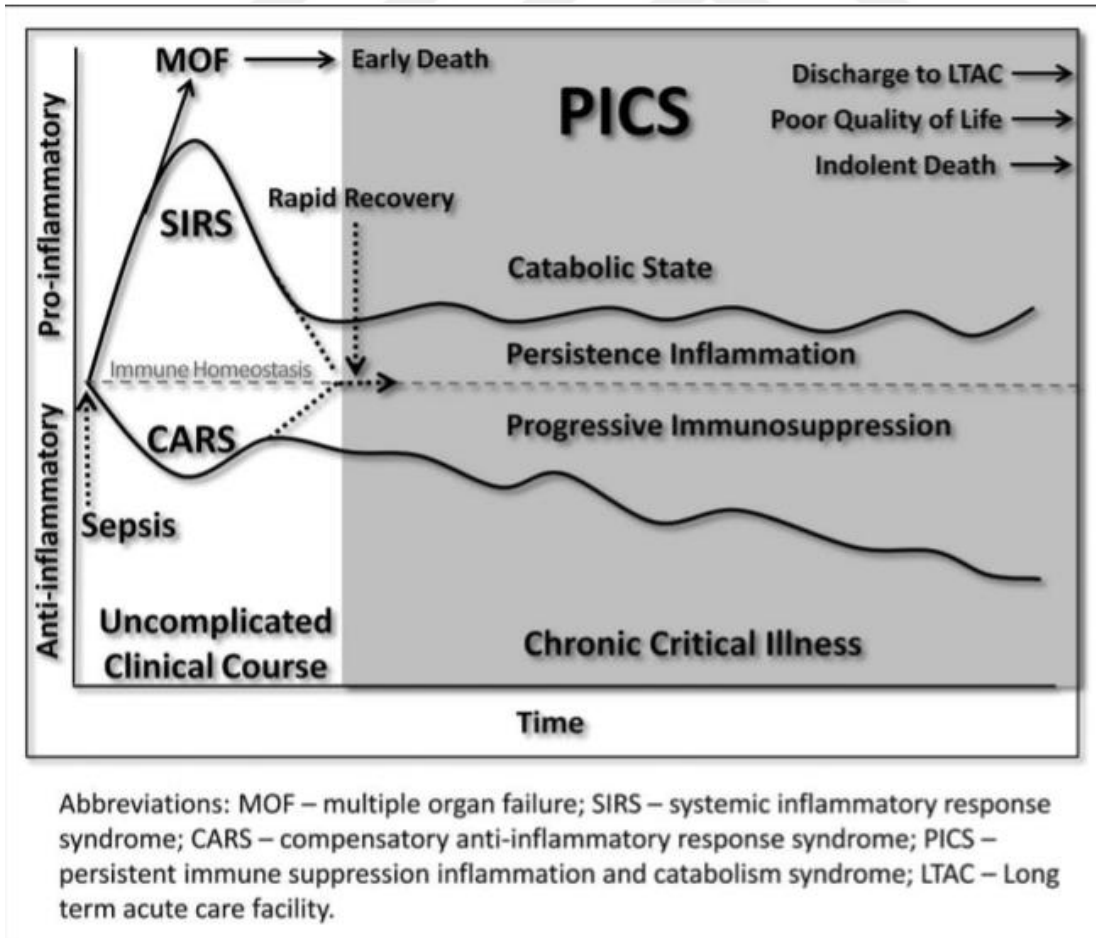
Sepsis tedavisinde temel iki amaç şu şekildedir:

- İlk 1 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanması

- Erken İntravenöz (IV) sıvı desteği ve vazopressör ajanlarla ortalama arteriyel basıncın > 65 mm Hg tutulması ve doku perfüzyon hedeflerine uygun olarak (idrar çıkışının ≥ 0.5 ml/kg/saat sağlanması, serum laktat düzeyi <2 mmol/L, kapiller dolum hızı <4 sn) tedavi titrasyonunun sağlanması (20).

Bu hedeflerin dışında hastaların genellikle yoğun bakım izlemi ve standard destek tedaviler uygulanır (Stres ülser korunması, hiperglisemi tedavisi, mekanik ventilatör uygulamaları).

Bu tedavilerin optimize edilmesi ve seçilecek ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ancak son dönemde yoğun bakım izlem imkanlarının artması ve destek tedavilerin ilerlemesine rağmen sepsis mortalitesi halen kabul edilemez oranlarda yüksek seyretmektedir. Bu durum son 30 yılda sepsis tedavisinde mortalitenin azalmasını sağlayacak ek ajanların ve yöntemlerin keşfi için sayısız çalışmaya konu olmuştur (21).



Şekil 3. Persistan immünosupresyon ve katabolizma sendromu (PICS) (16)

2.6. Mortalite Belirteçleri

2.6.1. C-reaktif Protein (CRP)

CRP, sepsiste uzun süredir kullanılan biyomarkerlerden biridir. İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömonisi olan bir hastanın serumunda streptococcus pneumoniae C fraksiyonunu çöktürme kapasitesinin fark edilmesi üzerine bulunmuştur (22). Ağırlıklı olarak IL-6 uyarısı sonrasında karaciğer tarafından üretilmektedir (23). Uyarı sonrasında 4-6 saat sonra salınmaya başlar, 36-50 saatte tepe değerine ulaşır. Yarı ömrü 19 saat civarındadır (24). Renal replasman tedavisi alan, glukokortikoid tedavisi alan ve nötropenik hastalarda CRP değerlerinin etkilenmediği gösterilmiştir (25, 26, 27). Ancak ciddi hepatik disfonksiyonu olan hastalarda CRP yanıtında etkilenme olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (28).

CRP'nin temel etkisi bakteri, fungus ve parazitlerin polisakkarid ve peptidopolisakkaridlerine bağlanarak klasik yoldan kompleman yolağını aktive etmesidir (29). Akut viral enfeksiyonlarda diğer etkenlere göre daha az yükselme eğilimindedir. Ancak bazen komplike olmayan viral enfeksiyonlarda da çok yüksek değerlere ulaşabilir (31). Ayrıca fizyolojik koşullarda nekrotik dokuların temizlenmesinde rol alır (30).

Enfeksiyöz etkenlerin dışında her türlü inflamatuvar süreçte CRP artışı görülebilir. Bu durum sepsiste tanı ve prognostik değerinin sınırlı olmasına yol açmaktadır (32). Sepsiste CRP'nin prognostik değerinin değerlendirilmesi için pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar genel hatlarıyla şu şekildedir;

Silvestre ve arkadaşlarının septik hastalarda yaptıkları çalışmada yoğun bakıma yatışında bakılan CRP değeri mortaliteyle ilişkisi gösterilememiştir (33).

2020 yılında Koozi ve arkadaşlarının 851 septik hastayı içeren çalışmasında yatış CRP değeri >100 mg/l olması, SAPS-3 (simplified acute physiology score) skorundan bağımsız olarak artmış mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (34).

Lobo ve arkadaşlarının yoğun bakım hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada yatış CRP değeri >10 mg/dl olan hastalarda, ilk 48 saatte CRP düşüşü görülenlerde mortalite %15.4, CRP artışı görülenlerde ise %60.9 olarak bulunmuştur (35).

Povoa ve arkadaşlarının bakteriyemik hastalarda yaptığı çalışmada 4. günde CRP değerinin başlangıç değerine oranı >0.58 olması %89 sensitivite ve %69 spesifitede mortalite ön görücüsü olarak bulunmuştur (36).

Selignman ve arkadaşlarının ventilator ilişkili pnömoni hastalarında yaptıkları çalışmada başlangıç CRP değeri mortalite ile ilişkili bulunmazken 4. ve 0. günler arasındaki CRP düşüşü mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur (37).

Povoa ve arkadaşlarının 891 toplum kaynaklı sepsis hastasını içeren prospektif çalışmasında 5.gün CRP değerinin 1.gün CRP değerine oranlanması sonrasında hastalar < 0.4 hızlı yanıtı, 0.4-0.8 yavaş yanıtı ve > 0.8 olanlar yanıtı olarak gruplanmış. Hızlı, yavaş ve yanıtı hastalarda hastane içi mortalite sırasıyla %23, %30, %41 olarak bulunmuştur (38).

Zhang ve Ni'nin 14 çalışmayı ve 1969 hastayı içeren 2011 yılında yayınlanan meta analizinde CRP başlangıç değerleri 3 çalışmada yaşayan hastalarda, 5 çalışmada mortalite görülen hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. 6 çalışmada ise fark saptanmamıştır. CRP değerinin başlangıçtan 48 saat sonrasındaki değişimleri mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (39).

Mevcut çalışmalara göre yatış CRP değerinin prognostik değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ancak 48.saatten itibaren CRP değişimleri mortalite öngörücüsü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

2.6.2. Prokalsitonin (PCT)

Kalsitoninin öncül molekülüdür ve ilk olarak rat meduller karsinom hücre serilerinde tespit edilmiştir (40). Sağlıklı bireylerde ölçülemeyecek düzeydedir (<0.1ng/ml). Enfeksiyon, yanık, travma, cerrahi gibi inflamatuvar uyarılar sonrasında üretimi artar (41) (42). Hangi dokudan üretildiği tam olarak bilinmemekle birlikte mevcut kanıtlar makrofaj ve hepatositlerden üretildiğini göstermektedir (43). İnflamatuvar sürecin başlatılmasında değil artırılmasından sorumlu sekonder mediyatörlerden biridir (44). İnflamatuvar uyarı sonrasında 4.saatte üretilmeye başlar, 6.saatte tepe değerine ulaşır, 8-24 saat arasında tepe değeri korunur. Yarı ömrü 24 saattir (45).

İlk klinik önemi 1993 yılında Assicot ve arkadaşları tarafından pediatrik hasta gurubunda artmış PCT seviyesinin enfeksiyonunun şiddetiyle korele olduğu gösterilmesiyle anlaşılmıştır (46). Bu dönemden sonra PCT düzeyinin sepsiste tanı ve prognostik değerinin değerlendirilmek üzere pek çok çalışma yapılmıştır (47). PCT düzeyine göre antibiyoterapi sonlandırılmasının, antibiyotik verilme süresi ve hastanede yatış süresini azaltılmasına yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(48). Ancak sepsiste prognoz öngörücü değeri halen kesin olarak ortaya konulamamıştır (47, 49, 50, 51).

Jain ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan 54 hastalık prospektif çalışmasında yatış prokalsitonin değerinin 7 ng/ml üzerinde olması kısa dönem mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (52).

Bloos ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan 175 ağır pnömoni hastasını içeren çok merkezli gözlemsel çalışmasında yatış PCT değeri 1.1ng/ml üzerinde olması mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (53).

2012 yılında yayınlanan 858 hastayı içeren prospektif çok merkezli MOSES çalışmasında 4.gün PCT değerinin bazal değere göre %80'den fazla azalmadığı durumlarda mortalitede 2 kat artış tespit edilmiştir (54).

Yunus ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan 364 hastayı içeren retrospektif çalışmasında başlangıç PCT değeri mortaliteyle ilişkili olarak bulunmamıştır. Ancak PCT değişim kinetiği mortalite öngörücüsü olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bakteriyemik hastalarda ve diyaliz bağımlı kronik böbrek hastalarında PCT değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (55).

Arora ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları 25 çalışmayı içeren meta analizde PCT 1.gün ve 3.gün değerleri mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur. Ancak ağır sepsis ve septik şoku içeren alt grup analizinde PCT 1.gün değerleri mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilememiştir (47).

Bu çalışmalar sonucunda Food and Drug administration (FDA) 2016 yılında sepsis hastalarında PCT takibinin 28 gün mortalitenin öngörülmesine yardımcı olduğu gerekçesiyle kullanımını onaylamıştır.

Mevcut çalışmalarda küçük popülasyona sahip gözlemsel çalışmalarda başlangıç PCT değerinin mortalite öngörücüsü olduğuna dair sonuçlar olmakla birlikte meta analizlerde ve büyük hasta popülasyonları içeren çalışmalarda bu sonuç doğrulanamamıştır. Ancak PCT değişim değerleri CRP'de olduğu gibi mortalite öngörücüsü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ve FDA bu amaçla kullanımını onaylamıştır.

2.6.3. Serum Albümin

SIRS tablosu oluşan hastalarda serum albümin düzeylerinde düşüş görülmektedir. İnflamatuar süreçte artan TNF-alfa ve IL-1 düzeylerinin serum albümin sentezinde azalmaya yol açması, kapiller geçirgenliğin artması sonrasında intravasküler alandan albümin kaçağı oluşması, plazmada en önemli antioksidan protein olması nedeniyle artmış oksidatif stressten dolayı albümin katabolizmasının artması serum albümin düzeyindeki azalmanın temel sebepleridir (56, 57, 58). Sepsiste görülen albümin azalmasının prognostik belirteç olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59, 60).

2.6.4. NPAR (Nötrofil Yüzdesi /Albümin)

Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin temel elemanlarından biridir. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek nötrofil sayısı sepsis şiddetiyle korele olduğu ortaya konmuştur (61). Serum albümin ise SIRS'da kapiller kaçağa bağlı olarak azalmaktadır (62). Daha önce yapılan çalışmalarda serum albümin düzeyinde azalma inflamasyonun şiddetiyle ve mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (63).

Yakın dönemde Nötrofil-albumin oranı rektal kanser ve pankreas kanserinde prognostik belirteç olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (64, 65). Bu sonuçlar sonrasında 2020 yılında NPAR'nin yeni bir inflamatuvar marker adayı olarak sepsisteki prognostik öngörücü değerini değerlendirmek üzere Gong ve arkadaşları tarafından 2166 hastayı içeren retrospektif bir çalışma yayınlandı. Çalışma sonucuna göre başlangıç NPAR değeri bağımsız mortalite öngörücüsü olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsisteki prognostik değeri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olup ek çalışmalar gerekmektedir (66).

2.6.5. CRP/Albümin

CRP ve serum albümin tek başına sepsiste prognostik değerlendirilmesi için daha önce birçok çalışma yapılmıştır (36, 63). CRP/albümin değerinin sepsiste mortaliteyle ilişkisini değerlendiren çalışmalar şu şekildedir:

Ranzani ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan 334 sepsis hastasını içeren çalışmada ağır sepsis ve septik şok hastalarında yatış CRP/albümin değeri 90 gün mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada CRP/albümin değeri, tek başına CRP'den mortaliteyi daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (67).

Kim ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında yatış CRP/albümin değeri sepsis hastalarında bağımsız mortalite belirteci olarak bulunmuştur. Ancak 72.saat CRP/albümin değeri anlamlı olarak bulunmamıştır (68).

Park ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan çalışmasında yatış CRP/albümin değeri yoğun bakım hastalarında bağımsız mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur (69).

2.6.6. NLR (Nötrofil Sayısı/ Lenfosit Sayısı)

NLR sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Genel olarak inflamatuvar durumlarda nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısında azalma gözlenir. Ayrıca lenfopeni hücrel immün yanıtın güçsüzlüğünü göstermektedir. NLR sepsis dışında onkoloji, kardiyovasküler hastalık ve diğer inflamatuvar patolojilerde de belirteç olarak kullanılmaktadır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda NLR'nin tek başına nötrofil sayısı ve lenfosit sayısından daha iyi bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir (70).

Huang ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 11564 sepsis hastasını içeren meta analizde yüksek NLR değeri mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur. Ancak meta analize dahil edilen çalışmalarda NLR ayırıcı değeri 4.36- 23.8 arasında değişmesi nedeniyle ideal ayırıcı değer bulunamamıştır (71).

Nötropenik hastaların dahil edildiği çalışmalarda yüksek NLR değerinin yanında düşük NLR değeri de sepsiste mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (72, 73).

Yatış değeri dışında 48.saat ve sonrasındaki NLR değerleri de sepsiste mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur. 2019 yılında Türkiye’de yayınlanan Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında 3.gün NLR değeri >15 olması mortalite göreceli olasılık oranı 6.96 olarak bulunmuştur (74).

Mevcut çalışmalar sonucunda yüksek ve düşük NLR değerleri sepsiste mortalite öngörücüsü değer olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir. Ancak ideal ayırıcı değer henüz tespit edilememiştir.

2.6.7. Trombosit Sayısı

Trombositler normal homeostazda kanamanın engellemesinde, vasküler bütünlüğünün korunmasında, koagülasyon sistemin aktivasyonunda görevlidir. Bozulmuş kemik iliği üretimi ve periferde tüketimin artması sepsiste trombositopenin görülmesine neden olur. Sepsiste artan trombosit aktivasyonu, mononükleer hücrelerin aktivasyonunda, mikrotrombus oluşumunda ve sonuçta çoklu organ yetmezliği tablosunun oluşumunda katkıda bulunur (75). Sepsiste azalan trombosit değerleri ve bozulmuş trombosit fonksiyonu artmış mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (76, 77).

2.6.8. MPV (Ortalama Platelet Hacmi)

MPV ile total platelet sayısı arasında ters korelasyon mevcuttur (78). Sepsiste artmış trombosit döngüsü ve artan trombosit aktivasyonu, granül sayısının artmasına trombosit hacminde artışa yol açar. Aktive olan trombositlerin diskoidden sferik şekile dönüşümü de MPV artışına katkıda bulunmaktadır (79, 80). Sepsis episodunda artan MPV ve platelet sayısındaki değişimlerin prognostik değeri daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Oh ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında sepsis hastalarında başlangıç ve 24.saat MPV/platelet değeri mortalite öngörücü biyomarker olarak bulunmuştur (81).

Kim ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı çalışmada 72.saat MPV değerinin, başlangıç MPV değerine göre değişimi mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur (78).

2.6.9. PLR (Platelet Sayısı/ Lenfosit Sayısı)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarı, hepatosellüler karsinom, küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında PLR’nin yeni bir inflamatuvar belirteç ve mortalite öngörücüsü olarak değerinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır (82, 83, 84). Ancak PLR’nin sepsisteki mortalite öngörücü değeri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Shen ve arkadaşlarının 2019 yılında sepsis hastalarında PLR’nin prognostik değerinin değerlendirildiği çalışmada PLR>200 olması mortaliteyle ilişkili olarak

bulunmuştur. Ancak alt grup analizlerinde SOFA >10, vazopressör ihtiyacı olan hastalarda bu ilişki gösterilememiştir (85). PLR'nin sepsiste prognostik değerinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6.10. BNP (Brain Natriüretik Peptide) ve NT-proBNP (N-Terminal Probrain Natriüretik Peptide)

Natriüretik peptidler kalp kası hücrelerinden artmış volüm durumu ve miyokardiyal duvar stresi sonrasında salınan peptid yapıda hormonlardır. ProBNP öncül molekülü olarak salınır ve proteoliz sonrasında NT-proBNP ve aktif form olan BNP oluşur (86). BNP'nin yarı ömrü 20 dakika, NT-proBNP yarı ömrü ise 1-2 saattir. NT-proBNP daha stabil yapıda olması nedeniyle BNP'ye göre daha iyi bir biyomarker olduğu düşünülmüştür (87). BNP eliminasyonu natriüretik peptide reseptör-C ile reseptör aracılı internalizasyonla ve nötral endopeptidaz sayesinde karaciğer, akciğer ve böbrekte gerçekleşmektedir. NT-proBNP eliminasyonu ise böbrekte gerçekleşmektedir.

NT-proBNP değeri, BNP değerine göre daha yüksek saptanmaktadır. Dispneik hastalarda kalp yetmezliği tanısının değerlendirilmesinde BNP <100 pg/ml ekartasyon için, >400pg/ml kalp yetmezliği lehine değerlendirilmektedir. NT-proBNP de ise <300pg/ml ekartasyonu için kullanılan eşik değerdir. Hastanın kalp yetmezliği olduğu lehine değerler ise yaşa göre değişmektedir. <50 yaş için 450 pg/ml, 50-75 yaş 900pg/ml, >75 yaş için 1800pg/ml değerleri kullanılmaktadır (88, 89).

Fizyolojik fonksiyonları şu şekildedir (90):

- Vazomotor tonusda gevşeme
- Sempatik sistem inhibisyonu
- Kardiyak preloadda azalma
- Renal kan akımında artış
- Natriürez ve diürezde artış

Başlıca kalp yetmezliği olmak üzere, pulmoner emboli, renal yetmezlik, hipertiroidi gibi hastalıklarda biyomarker olarak üzerinde çalışmalar yapılmıştır (91). BNP düzeyinde renal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak artış görülebilir ancak yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında renal replasman tedavi modalitesinden ve volüm durumundan bağımsız olarak mortalite belirteci özelliğinin korunduğu gösterilmiştir (92). Sepsiste BNP ve NT-proBNP yükselme sebepleri ise şunlardır (90):

- Septik kardiyomiyopati sonucunda
- Volüm replasman tedavisine bağlı olarak
- Akut böbrek hasarı sonucunda

- Vazopressör kullanımına bağlı olarak
- İnflamatuar mediyatörlerden kaynaklı

Esas kullanım yeri kalp yetmezliği ve miyokard ilişkili patolojiler olmakla birlikte yapılan çalışmalarda sepsiste BNP değerinin miyokard depresyonundan bağımsız olarak sistemik inflamasyona bağlı artabileceği gösterilmiştir (93). BNP ve NT-proBNP sepsiste mortalite öngörücüsü değerinin değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar özetle şu şekildedir.

Charpentier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BNP düzeyi 190pg/ml üzerinde olması 30 günlük mortaliteyi 5 kat artırdığını göstermektedir (94).

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında BNP düzeyi 113 pg/ml üzerinde olması mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur (95).

Papanikolau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BNP düzeyi 800 pg/ml üzerinde olması %65 sensitiv %64 spesifik olarak mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur. Ancak septik şok hastalarını içeren alt grup analizde yatış BNP değeri mortalite öngörücüsü olarak bulunamamıştır (96).

Plazma BNP'nin mortalite öngörücüsü olduğunu gösteren çalışmalarda farklı ayırıcı değerler bulunmakla birlikte bazı çalışmalarda ise plazma BNP düzeyi mortalite ile ilişkili olarak bulunamamıştır (97, 98).

Guaricci ve arkadaşlarının 2015 yılında yapılan çalışmasında yatış değerinin dışında 72.saatteki NT-proBNP düzeyi 1000 pg/ml üzerinde olması %95.5 sensitivite ve %94.4 spesifisitede mortalite öngörücüsü olduğu görülmüştür (99).

2012 yılında Wang ve arkadaşlarının 12 çalışmayı içeren meta analizinde toplam 1865 septik hasta değerlendirilmiş olup BNP ve NT-proBNP mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur. Ancak dahil edilen çalışmalarda belirtilen ayırıcı değer BNP için 32.1-681.4 pg/ml, NT-proBNP için 400-13.600pg/ml arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Bu heterojenite nedeniyle ideal ayırıcı değer tespit edilememiştir (100).

2019 yılında Vallabhajosyula ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta analizde sepsis hastalarında BNP ve NT-proBNP için sırasıyla 622 pg/ml ve 4000 pg/ml değerleri erken mortaliteyi öngören ayırıcı değerler olarak bulunmuştur (101).

BNP ve NT-proBNP'nin sepsiste mortalite öngörücüsü olarak optimal değeri ve ayrıca kronik böbrek hastalığı, ciddi kalp yetmezliği gibi durumların eşlik ettiği hastalarda ideal değerin tespiti için çalışma ihtiyacı devam etmektedir.

2.6.11. Troponin-T (TnT) ve Troponin-I (TnI)

Kardiyak TnT ve TnI miyokardiyal hasarın sensitif ve spesifik belirteçleridir. Akut koroner sendrom tanısında, prognozunda ve tedavi seçimlerinin değerlendirilmesinde

yerleşmiş bir yeri bulunmaktadır. Ancak kardiyak hastalıklar dışında pulmoner emboli, subaraknoid kanama, felç gibi durumlarda da prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (102, 103). Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmada hastaların %60'ında TnT artışı tespit edilmiştir ve TnT artışı mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (104).

Sepsis hastalarında yapılan çalışmalarda ise %85'e varan oranda TnT yüksekliği saptanmıştır. Sepsiste görülen bu yükseklik sol ve sağ ventriküler disfonksiyonuyla, hipotansiyon süresiyle, vazopressör kullanımıyla ilişkili olarak bulunmuştur (105, 106). Ayrıca TnT yüksekliğinin sepsiste mortalite öngörücü değeriyle ilgili çalışmalar mevcuttur (107, 108).

2017 yılında TnT'nin sepsisteki prognostik değerini araştıran 944 septik hastayı içeren retrospektif çalışmada, yatış sırasında saptanan TnT yüksekliği yaş, hastalık şiddeti ve kardiyak komorbid durumlarla ilişkili olarak saptanmıştır. Ayrıca erken ve uzun dönem mortaliteyi ön görmede faydalı olduğu bulunmuştur. Ancak TnT değişim değerleri mortalite ile ilişkili olarak bulunmamıştır (109).

2.6.12. Serum Laktat ve Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH aerobik glikolizde son basamak olan pirüvattan laktata dönüşümü katalizleyen enzimdir. Sepsis modellerinde yapılan çalışmalarda immün sistem hücrelerinde glikoz metabolizmasında tekrar programlanma görülmüştür (110). Konuyla ilgili diğer çalışmada, lipopolisakkarid infüzyon sonrasında immün sistem hücrelerinde ATP üretimi için Trikarboksilik asit (TCA) siklüsünden aerobik glikolize kayma saptanmıştır (111, 112). Bu değişim immün hücrelerin fonksiyonunda önemli rol oynar, çünkü TCA siklüsünde tek seferde 36 ATP üretilmesine rağmen, birim zamanda ATP üretimi aerobik glikolizle beraber daha fazla olmaktadır. Aerobik glikolize kayma sonucu laktat birikiminde artış gerçekleşir (113).

Sepsis hastalarında görülen hiperlaktatemi, hipoperfüzyon sonucunda görülen anaerobik glikoliz dışında, immün sistem hücrelerinde görülen glikoz metabolizmasındaki tekrar programlamanın da bir sonucudur. Hemorajik ve septik şok hastalarında yapılan çalışmada iki şok tipinde de laktat artışı görülmesine rağmen pirüvat birikimi sadece septik şok grubunda görülmüştür. Bu durum septik şok hastalarında laktat üretiminin immün hücrelerdeki glikoz metabolizmasındaki değişimin de katkıda bulunduğunu gösteren bir bulgudur (114). Benzer metabolik değişiklikler kanser hastalarında da gösterilmiştir (115).

Serum laktat sepsiste prognostik biyomarker olarak yerleşmiş yeri bulunmaktadır. 2016 yılında yayınlanan sepsis-3 kriterlerinde septik şok tanımına vazopressör tedaviye

rağmen laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması kriteri eklenmiştir (1). Ayrıca serum laktat düzeyinin 4 mmol/l üzerinde olması mortaliteyle güçlü olarak ilişkilendirilmektedir (119).

Serum LDH düzeyi malignite hastalarında, akut koroner sendromda prognostik değeri daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (116, 117). Ancak sepsiste mortalite ile ilişkisini değerlendirilen fazla çalışma bulunmamaktadır. Serum laktatın dışında; LDH enzimi glikoz metabolizma değişimini yansıttığı için septik hastalarda mortalite belirtici olarak potansiyel taşımaktadır. 2018 yılında Lu ve arkadaşları tarafından retrospektif çalışmada LDH düzeyinin normal değerinden yüksek olması (>225 u/l) bağımsız mortalite belirtici olarak bulunmuştur (118).

2.6.13. Ferritin

Ferritin demir bağlanması ve demirin depolanmasından sorumlu ağır ve hafif zincir yapılarından oluşan proteindir. Demirin serbest halde dolaşımını engelleyerek protein, lipid, DNA yapıları potansiyel toksisitesinden korunmayı sağlar (120). İnflamatuar süreçlerde hemoksijenaz-1 enziminin uyarısı sonrasında ferritin düzeyinde artış görülür. Ferritin düzeyindenki artış inflammatuar süreçlerde ortaya çıkan oksidatif hasarı engellemeye yönelik koruyucu rol üstlenmektedir (121, 122).

Erişkinde hiperferritinemi yapan patolojiler şu şekildedir (123):

- Hemofagositik lenfositosis (HLH)
- Hemodiyaliz hastaları
- Hemokromatoz
- Sık transfüzyon alan kişiler
- Karaciğer yetmezliği,
- Antifosfolipid antikor sendromu,
- Erişkin Still hastalığı
- Sepsis

HLH'nin yerleşmiş bir tanısal ve prognostik belirticidir (124). 2004 yılında revize edilen HLH tanı kriterlerinde Ferritin>500 ng/ml üzerinde olması tanı kriterlerinden bir tanesidir (125). Ayrıca 2014 yılında erişkinlerde sekonder HLH tanısı için Hscore puanlama sistemi oluşturulmuştur. Bu puanlama sisteminde ferritin değeri 2000 ng/ml üzeri anlamlı değer olarak kabul edilmiştir (126).

Erişkin yaş grubunda hiperferritineminin sepsiste mortalite belirtici olarak değerinin değerlendirilmesi için fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmada ferritin değeri >500ng/ml olanlarda ölüm riskinin 3.2 arttığı görülmüştür (127).

2011 yılında Bennet ve arkadaşlarının pediatrik yoğun bakıma hastalarında yaptığı çalışmada ferritin >3000 ng/ml olması 4.3 kat mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (128).

2017 yılında Carcillo ve arkadaşlarının pediatrik septik hastalarda yaptığı çalışmada ferritin >1980 ng/ml üzerinde olması mortalite belirteci olarak bulunmuştur (129).

2020 yılında Knaak ve arkadaşlarının erişkin yoğun bakım hastalarında yaptığı HLH sıklığının ve mortalitesinin değerlendirildiği çalışmada ferritin değeri 4083 ng/ml üzerinde olması %93.8 sensitivite, %78.9 spesifitede mortalite öngörücüsü olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışma HLH hastalarını içermektedir (130).

2.6.14. Hscore ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)

Makrofaj aktivasyon sendromu fulminan sitokin fırtınası sonucu hiperferritinemi, karaciğer disfonksiyonu, pansitopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, çoklu organ yetmezliği tablosunu içeren ölümcül bir durumdur. Genellikle hematolojik malignitelere, otoimmün, otoinflamatuvar süreçlere ve viral enfeksiyonlara sekonder olarak görülmektedir (131). Ancak son dönemde yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda sepsis ve MAS birlikteliğinin beraber görülebildiği ve farklı bir alt grup hastalık olduğuna dair teoriler bulunmaktadır.

Topeli ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı çalışmada %3-4 civarında septik hastalarında MAS bulguları bulunduğunu belirtmiştir. Fatal seyreden bu alt grupta mortalite, sepsis genel mortalitesinden yüksek olarak saptanmıştır (132).

Hscore 2014 yılında Fadet ve arkadaşları tarafından sekonder HLH tanısı için kullanılan bir puanlama sistemidir. Ancak bu çalışmaya yoğun bakım hastaları dahil edilmediğinden dolayı kritik hastalarda tanısal değeri kesin olarak ortaya konulamamıştır. (126) Bu skorumanın yayınlanması sonrasında 2020 yılında Knaak ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarını içeren çalışmasında Hscore >168 olması %100 sensitivite ve %94.1 spesifitede sekonder HLH tanısını öngördüğü belirtilmiştir. Ancak kritik hastalarda Hscore kullanımı için daha fazla çalışma gerekmektedir (130).

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın sepsis hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği prospektif çalışma 2017 yılında tekrar analiz edilmiştir. Karaciğer disfonksiyonu ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu birlikteliği olan hastalar; sepsise eşlik eden MAS olarak değerlendirilerek alt grup mortalite analizi yapılmıştır. Bu alt grupta IL-1 reseptör antagonistlerinin plaseboya göre mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (133). Bu çalışma sonrasında sepsis ve MAS birlikteliğinin tanımlanmasında karaciğer disfonksiyonu-yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu birlikteliği ve Hscore kullanımı gündeme gelmiştir.

2017 yılında Kyriazopoulou ve arkadaşlarının sepsis-MAS birlikteliğini değerlendiren bir çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada MAS, karaciğer disfonksiyonu-yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu beraber bulunması veya Hscore >151 olması olarak tanımlanmıştır. Hscore’unda yapılan bu değişiklik puanlamadan kemik iliği aspirasyon-biyopsi sonuçları çıkarılması nedeniyle yapılmıştır. Yapılan bu aday kriterlermeye uygun hastalar Makrofaj aktivasyon benzeri sendrom (MALS) olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada sepsis hastalarında MALS bulgularının olması erken dönemde bağımsız mortalite öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (134).

2.7. Poliklonal IVIg

Sepsiste standart tedavilere kullanılmasına rağmen ağır sepsis ve septik şokta mortalite %50 civarında seyretmeye devam etmektedir. Bu durum standart tedavinin yanında ek tedavi seçeneklerinin denenmesine yol açmaktadır (21). Poliklonal IVIg ek tedavi seçeneği olarak uzun süredir sepsiste denenmektedir.

IVIg en az 1000 sağlıklı kişinin plazmasından elde edilen yüksek miktarda immünoglobulin (Ig) içeren solüsyondur. İçerisinde mikrobiyal antijenlere karşı, self antijenlere karşı antikor içermektedir (135). Sağlıklı kişilere verildiğinde yarı ömrü 2-3 hafta, immün yetmezlikli hastalara verildiğinde yarı ömrü 35 gün civarındadır. İnfüzyon sonrasında ilk 1-7 günde ekstravasküler alana geçiş nedeniyle hızlı şekilde azalır. Takibinde yavaş bir eliminasyon gerçekleşir (136).

Başlıca İmmün yetmezlik hastalarında Ig replasman tedavisinde kullanılmakla birlikte 1981 yılında otoimmün trombositopenilerin düzelmesine yardımcı olduğu görülmesi üzerine immünomodülatör etkisi farkedilmiştir (137). Bu dönemden sonra artmış inflamatuvar süreçlerin baskılanması amacıyla HLH, otoimmün hastalıklar, sepsis, vaskulit gibi birçok hastalıkta denenmeye başlanmıştır (138). IVIg tedavisinin immünomodülatör etkileri kısaca şöyle özetlenebilir (3):

- Kompleman sistem baskılanması
- Monositlerde proinflamatuvar etkinin azaltılması
- Dentritik hücrelerinde modülasyon
- Proinflamatuvar sitokinlerin salınımının
- Sitokin ve kemokinlerin nötralizasyonu
- Otoantikor ,toksinlerin, patojenlerin temizlenmesi
- Regulatuvar T hücrelerin artışı

Türkiye’de içerik açısından temel farka sahip 2 çeşit IVIg preparatı bulunmaktadır. Bunlar standart İVİg G (tamamen IgG içeren) ve IVIg GAM, IgM ile zenginleştirilmiş

preparatlardır (pentaglobin). Sadece Ig G içeren IVIg preparatlarında yaklaşık %96 civarında Ig G bulunmaktadır. Ig M zenginleştirilmiş preparatta %12 Ig M bulunmaktadır. Ig M pentamerik yapıda olması nedeniyle bakteriyel endotoksinleri temizlemede Ig G antikorlarına kıyasla daha etkili olduğu düşünülmüştür. Son dönemde yapılan çalışmalarda Ig M zenginleştirilmiş preparatların sepsis tedavisinde bir adım daha önde olduğunu düşündürmektedir (139).

IVIg tedavisi erken dönemde verildiğinde immünmodülator etkisiyle inflamatuvar süreçlerin baskılanması ve geç dönemde azalan Ig konsantrasyonu nedeniyle artan nazokomiyal enfeksiyon riskini azaltılabileceği düşünülmüştür.

Sepsiste tüm sınıftaki Ig düzeylerinde düşüş görülür. Sepsiste görülen endojen Ig düzeyindeki bu azalma tam olarak sebebi bilinmemektedir. Ig harcanmasının artması, ekstrasvasküler alana kaçışın artması, Ig'lerin enfekte alana birikmesi, üretimini azalması mevcut teorilerdir. Ig düzeylerinin sepsisin başlangıcında veya takip sürecinde azalması kötü prognoz ve hastalık şiddetiyle ilişkili olarak bulunmuştur. Bu grup hastalarda IVIg tedavisinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir (4, 5).

2.8. Sepsiste IVIg Kullanımıyla İlgili Çalışmalar

Son 30 yıldır sepsiste IVIg kullanımıyla ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda homojen hasta popülasyonu seçilmemesi düşük hasta sayısı ve biyomarkere göre seçilmiş hastaların olmaması çalışmaların yetersiz kalmasına yol açmaktadır (140). Bu çalışmalarda IVIg preparatlarının farklı olması, doz ve süre farkı, heterojen grup hastalara verilmesi farklı sonuçların çıkmasına yol açmaktadır (141). IVIg preparatlarının birbiriyle karşılaştırıldığı direk bir çalışma bulunmamaktadır.

IVIg G'nin sepsiste kullanımıyla ilgili 1981 yılından itibaren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu küçük hasta popülasyonlarından oluşturmaktadır ve retrospektiftir.

IVIg G ile ilgili en büyük randomize kontrollü çalışma 653 hastayı içeren SBITS çalışmasıdır. 0.9 gr/kg IVIg tedavisi verilen hastalarda 28 günlük mortalite veya morbidite farkı saptanmamıştır (142).

2008 yılında Werdan ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada IVIg G'nin post kardiyak SIRS hastalarında mortaliteye katkısının olmadığı görülmüştür (143).

2007 yılında Turgeon ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde IVIg G kullanımının sepsiste mortaliteye olumlu yönde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (144).

2008 yılında Kreymann ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde IVIg kullanımının mortaliteye olumlu yönde etki ettiği görülmüştür. Alt grup analizlerinde IVIg

GAM tedavisi alanlarda IVIg G alanlara göre bu farkın daha belirgin olduğu görülmüştür (145).

IVIg G'nin sepsiste kullanımında meta analizlerde olumlu sonuçlar olmakla birlikte, prospektif çalışmalarda anlamlı sonuçlar tespit edilememiştir. Ancak mevcut prospektif çalışmalar genellikle 2000 yılı öncesi dönemi içeren kohortlardan oluşmaktadır. Bu dönemde sepsis tanı, tedavi ve erken resüsitasyon rejimleri günümüz tedavilere göre değişiklik göstermektedir.

Yapılan meta analizler sonucunda IVIg GAM tedavisinin daha etkili olabileceği düşünülerek son dönemdeki çalışmalar daha çok bu preparat üzerine oluşturulmaktadır (145).

2006 yılında Hentrich ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında nötropenik sepsis hastalarında IVIg GAM kullanımının mortaliteye etkisi değerlendirilmiştir. Ancak 28 ve 60 gün mortalitesinde fark bulunamamıştır. (146)

2013 yılında Toth ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi solunum yetmezliği ile beraber septik şok hastalarında IVIg GAM kullanımının mortaliteye katkısı görülmemiştir (147).

Prospektif çalışmalarda IVIg GAM tedavisinin etkinliğini gösteren çalışma sınırlı sayıda mevcuttur. Retrospektif çalışmalarda ve son dönemde yayınlanan meta analizlerde mortalite azaltıcı etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (148, 149, 150, 151, 152).

Düşük doz IVIg kullanımıyla antimikrobiyal etki görülmesine karşın immünmodülator etkinin ortaya çıkması için yüksek doz IVIg kullanımı (>1gr/kg) gerekmektedir. Lizuka ve arkadaşlarının 2017 yılında 3195 hastayı içeren çalışmasında düşük doz IVIg kullanımının mortaliteye faydası gösterilememiştir (153).

2007 yılında Turgeon ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde IVIg G kullanımının sepsiste mortaliteye olumlu yönde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan alt grup analizlerde septik şok hastalarında, 1gr/kg dozunun üstünde alanlarda ve 2 günden daha uzun süre tedavi alanlarda mortalite katkısının daha belirgin olduğu görülmüştür (144).

IVIg zamanlamasının mortaliteye katkısını değerlendiren 2 çalışma bulunmaktadır. 2012 ve 2018 yılında yayınlanan, Berlot ve arkadaşlarının sepsis hastaları üzerinde yaptığı çalışmada yoğun bakım yatış zamanından itibaren erken IVIg GAM kullanımının geç kullanıma göre mortaliteye olumlu yönde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (150, 154).

2005 yılında IVIg GAM tedavisinin cerrahi sepsis hastalarda uygulandığı randomize kontrollü çalışmada 5 günlük tedavi rejimi uygulanmış ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (155). Bu çalışmadaki olumlu sonuçlar mevcut planlanan prospektif çalışmalarda 5 günlük tedavi rejimi uygulanmasını teşvik etmiştir (156, 157).

IVIg kullanımıyla ilgili başarısız çalışmalar yeni oluşturulan çalışmaların hedefe odaklı ve daha homojen popülasyonda planlanmasına yol açmıştır. 2018 yılında yayınlanan CIGMA çalışmasında invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastane kaynaklı pnömoniler hasta popülasyonu olarak seçilmiştir. 160 hastayı içeren bu çalışmada 28 günlük mortalite farkı bulunamamıştır. Ancak alt grup analizlerinde CRP >70mg/l ve IgM < 0.8g/L olan hastalarda mortalite avantajı saptanmıştır (156). 2019 yılında başlatılan ve henüz sonuçlanmamış olan PEPPER çalışmasında 200 peritonite bağlı sepsis hastası randomizasyonu ve sadece başlangıç IL-6 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde olanların kişilerde IVIg GAM tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi planlanmaktadır (157).

Bourboulis ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada yoğun bakımda multidrug resisten gram negatif enfeksiyon kaynaklı sepsis hastalarında IVIg GAM tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (149).

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları ve streptokokal toksik şok sendromu IVIg tedavisinin en başarılı olduğu etiyolojilerdir. 2003 yılında konuyla ilgili randomize kontrollü çalışma başlatılmış ancak yetersiz hasta sayısı nedeniyle erken sonlandırılmıştır (140). 2018 yılında yayınlanan meta analizde streptokokal toksik şok sendromunda IVIg kullanımı mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (158). Bu çalışma sonrasında Avrupa cerrahi enfeksiyon kurumu streptokokal Grup A enfeksiyonuna bağlı nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin yanında IVIg kullanımını önermeye başlamıştır (159).

Mevcut çalışmalar sepsiste IVIg kullanımının yüksek doz, uzun süreli, erken dönemde (ilk 48 saatte) başlanmasını ve Ig M zengin IVIg preparatlarının kullanımını önermektedir. Özellikle nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda IVIg kullanımı öncelikli olarak düşünülmelidir. Ancak konuyla ilgili kesin önerilerin yapılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Haziran 2013- Şubat 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım biriminde sepsis tanısı nedeniyle takip edilen n=245 hastanın retrospektif incelenmesiyle yapıldı. Hastaların sepsis tanıları sepsis-3 kriterlerine göre tekrar değerlendirilmiştir.

3.1. Tanımlar

Sepsis: Sepsis-3 kriterlerine uygun olarak enfeksiyöz etken kaynaklı SOFA skorunda ≥ 2 artış olarak tanımlanmıştır. Bilinen organ yetmezliği olmayan hastalarda SOFA skoru 0 olarak kabul edilmektedir.

Septik şok: Serum laktat düzeyleri verilerindeki eksiklikten dolayı, septik şok tanımı sepsis-2 kriterlerine göre alınmıştır. Bu tanıma göre sepsis kaynaklı hipotansiyonun yeterli sıvı tedavisine rağmen devam etmesi ve hipoperfüzyon bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

Hastane kaynaklı enfeksiyon: Kronik hemodiyaliz hastaları, Son 30 gün için kemoterapi alan, son 3 ay içerisinde 2 gün veya daha fazla hastane yatış öyküsü olanlar, huzurevinde kalan, evde bakım tedavisi alan (İV tedavi veya yara bakımı) kişilerde görülen enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.(160)

Toplum kaynaklı enfeksiyon: Hastane kaynaklı enfeksiyon tanımına uymayan hastalar (160).

Uygunsuz antibiyotik kullanımı: Kültür sonuçları sonucunda üreyen patojenin enfeksiyon tanısı veya şüphesi nedeniyle başlanan ampirik antibiyoterapiye dirençli olması durumudur.

MDR patojen: 3 veya daha fazla antibiyotik kategorisinden en az bir ajana karşı direnç bulunmasıdır.

XDR patojen: 2 veya daha az antibiyotik kategorisi dışında tüm antibiyotik gruplarından en az birine dirençli olması durumudur (161).

Hepatobiliyer disfonksiyon: Total serum billuribin konsantrasyonu 2.5mg/dl, serum AST konsantrasyonu ≥ 2 x normalin üst limiti, INR ≥ 1.5 kriterlerinden ikisinin sağlanması

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC): ISTH skorlama sistemine göre ≥ 5 puan alan hastalar kabul edilmiştir.

MALS: Hepatobiliyer disfonksiyon ve DIC kriterlerini beraber içeren veya Hscore tüm parametreleri mevcut olan hastalarda >169 olan, KİAB yapılmayan hastalarda >151 puan olan hastalar MALS olarak kabul edilmiştir. Bu kriterler 2017 yılında Kyriazopoulou ve

arkadaşları tarafından yapılan MALS-sepsis birlikteliğini araştıran çalışmadaki kriterlere göre belirlenmiştir (134).

3.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altında olan hastalar ve gebeler
- Acil cerrahi girişim gerektiren hastalar
- Refrakter veya stabil olmayan malignite hastaları
- Palyatif bakım hastaları
- Aktif gastrointestinal kanaması olan hastalar
- Akut pankreatit hastaları
- IVIg etkinlik değerlendirilmesinde IVIg tedavi dozu <0.9gr/kg olan hastalar

3.3. Bakılan Parametreler

Hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşları, komorbid durumları, sepsis etiyolojisi ve kökeni, sepsis başlangıç zamanları, IVIg kullanımı, IVIg dozu, süresi, sepsis tarihinden itibaren kaçınıcı gün başlandığı, tanı anındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları, başlangıç ve takibinde bulunan organ yetmezlikleri, SOFA skoru, total billuribin, AST, INR, PTZ, aPTT, d-dimer, fibrinojen, üre, kreatin, ürik asit, plazma sodyum, albümin, globülin, LDH, CRP, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, NLR, PLR, NPAR, Crp/albumin, TnT, laktat, kardiyotorasik indeks, ilk 3 gündeki maksimum CRP değeri, ilk 7 gündeki en düşük albümin değeri, mikrobiyolojik üreme sonuçları, antibiyogram sonuçlarına göre XDR ve MDR sınıflaması, bakteriyemi varlığı, uygun antibiyotik kullanımı, 30, 60 ve 90 gün mortalite sonuçları değerlendirilmiştir.

Veri yetersizliği olması nedeniyle; sepsis başlangıç tarihinden itibaren prokalsitonin ilk 48 saat sonuçları, NT-proBNP için ilk 72 saat sonuçları, ferritin ilk 5 gün içinde bakılan sonuçlar başlangıç değeri olarak kabul edilmiştir. Trigliserid, KİAB için ferritin sonucu değerlendirilen tarihe en yakın sonuçlar alınmıştır.

Başlangıç değerlerini yanında;

48.saat: LDH, CRP, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, trombosit, NLR, PLR, MPV

72.saat: albümin, globülin, LDH, CRP, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, trombosit, MPV, NLR, PLR, NPAR, Crp/albumin

7.gün: albümin, globülin, LDH, CRP, nötrofil, nötrofil yüzdesi, lenfosit, trombosit, MPV, NLR, PLR, NPAR, Crp/albumin değerlerine bakılmıştır.

Prokalsitonin değişiminin değerlendirilmesinde sepsis tarihinden itibaren D0,3,7. Gün değişimlerine

Nt-Probnp değişiminin değerlendirilmesinde ilk 7 günde görülen regresyon değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bunun için ilk 72 saat verileri ile 7 gün içindeki değerlerin değişimine bakılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama ± standart sapma* veya *medyan, minimum ve maksimum* olarak tablo halinde verilmiştir. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlenmiştir.

Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk*, *Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edilmiştir.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T-Test*, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanılmıştır.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarında *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarında ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarında ise *Fisher Freeman Halton test* kullanılmıştır.

ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile 30 günlük sağ kalımı ayırt etmede için SOFA skoru, albümin, LDH ve ferritin sınıflaması değişkenleri ile ilişkisi incelenmiştir. MedCalc Statistical Software Trial version (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org> 2015) programı ile, DeLong yöntemi kullanılarak Youden's indeksi ile optimal kesim değeri, %95 güven aralığı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır.

30 Aylık mortaliteye etki eden risk faktörleri tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile araştırıldı. Çoklu modele dahil edilen değişkenler için hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlılık göz önünde bulundurulmuştur.

İstatistiksel analizler “Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.8.4.0) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve JASP (Version 0.14.1.0) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Bilgilerinin, Klinik Bilgilerinin, Laboratuvar Verilerinin Mortalite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 1’de araştırmaya dahil edilen hastaların (n=245) 30 günlük mortalite durumuna göre SOFA skoru ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$); buna göre ex olan hastaların SOFA skoru ortancası, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Aynı şekilde ex olan hastaların başvuru sırasında vazopressör ihtiyacı, yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,004$).

Ayrıca 30 günlük mortaliteye göre ek hastalık varlığı oranları karşılaştırıldığında; ex olan hastalarda vaskülit, immüsupresif tedavi ve nötropenik ateş oranları, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,004$ ve $p<0,001$). Diğer karşılaştırmalarda ise 30 günlük mortaliteye göre ortalama/ortanca/oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 1. 30 günlük mortalite duruma göre demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar

	30 günlük Mortalite		p
	Yaşıyor (n=145)	Ex (n=100)	
Yaş	60,0 ± 17,8	62,2 ± 15,9	0,306***
Cinsiyet (%)			
Erkek	71 (49,0)	50 (50,0)	0,977*
Kadın	74 (51,0)	50 (50,0)	
SOFA skoru ****	6,0 [2,0 – 15,0]	9,0 [2,0 – 16,0]	<0,001**
Vazopressör ihtiyacı, var	69 (47,6)	66 (66,0)	0,004*
Akut böbrek hasarı, var	85 (58,6)	51 (51,0)	0,294*
Komorbidite varlığı, var	100 (69,0)	70 (70,0)	0,975*
Diyabetes mellitus, var	51 (35,2)	32 (32,0)	0,705*
Hipertansiyon, var	73 (50,3)	48 (48,0)	0,817*
Dislipidemi, var	36 (24,8)	24 (24,0)	0,999*
Kronik Kalp Yetmezliği, var	24 (16,6)	21 (21,0)	0,474*
Kardiyovasküler hastalık, var	23 (15,9)	23 (23,0)	0,215*
Atrial Fibrilasyon, var	15 (10,3)	7 (7,0)	0,501*
KOA/astım, var	11 (7,6)	11 (11,0)	0,489*
Kronik böbrek hastalığı, var	12 (8,3)	12 (12,0)	0,456*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı, var	25 (17,2)	16 (16,0)	0,935*
Vaskülit, var	1 (0,7)	7 (7,0)	0,009*
Bağ Dokusu Hastalığı, var	7 (4,8)	8 (8,0)	0,455*
Onkolojik malignite, var	8 (5,5)	2 (2,0)	0,206*
İmmüsupresif tedavi, var	10 (6,9)	20 (20,0)	0,004*
Nötropenik ateş, var	15 (10,3)	35 (35,0)	<0,001*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 2’de hastaların (n=245) 30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki ve ilk 7 gündeki en düşük albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$); buna göre yaşayan hastaların başlangıçtaki ve ilk 7 gündeki en düşük albümin ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Aynı şekilde 30 günlük mortalite göre başlangıçtaki LDH, laktat, ferritin (tüm hastalar ve hematolojik malignite olmayan hastalar) değer ortancaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,005$, $p<0,001$ ve $p=0,002$); buna göre ex olan hastaların LDH, laktat, ferritin (tüm hastalar ve hematolojik malignite olmayan hastalar) değer ortancaları, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

30 gün içerisinde ex olan hastalardaki MALS, hematolojik malignite ve XDR patojen üremesi varlığı oranları, yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca 30 gün içerisinde yaşayan hastaların uygun antibiyotik alma oranı, ex olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

30 gün içerisinde ex olan hastalardaki pnömoni varlığı oranı, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken ($p=0,001$); yaşayan hastalardaki idrar yolu enfeksiyon varlığı, ex olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,001$).

Diğer karşılaştırmalarda ise 30 günlük mortalite bakımından ortalama/ortanca/oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 2. 30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki laboratuvar parametreleri ve bazı klinik bilgilerin karşılaştırması

	30 günlük Mortalite		p
	Yaşıyor (n=145)	Ex (n=100)	
CRP mg/L	240,0 [7,0 – 619,0]	230,0 [18,0 – 471,0]	0,402**
CRP ilk 3 gün en yüksek değer mg/L	294,0 [18,0 – 687,0]	300,0 [59,0 – 645,0]	0,683**
Albümin g/dL	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,7	0,002***
Albümin ilk 7 gün en düşük değer g/dL	2,5 ± 0,5	2,2 ± 0,5	<0,001***
CRP/albumin oranı mg/g	79,6 [1,5 – 238,1]	81,2 [4,4 – 261,7]	0,397**
LDH U/L	277,0 [85,0 – 3798,0]	320,5 [99,0 – 4730,0]	0,034**
Prokalsitonin µg/L	19,5 [0,3 – 100,0]	7,7 [0,3 – 100,0]	0,069**
NT-proBNP (tüm hastalar) ng/L	8299,5 [113,0 – 70000,0]	5536,0 [262,0 – 70000,0]	0,941**
NT-proBNP (Toplam HD olan hastalar)	15631 [540 – 70000]	11238 [369 – 70000]	0,779**
NT-proBNP (Toplam HD olmayan hastalar)	5588 [113 – 70000]	3146 [262 – 70000]	0,879**
Troponin-T ng/L	51,0 [13,0 – 604,0]	61,0 [13,0 – 1824,0]	0,090**
Laktat mmol/L	2,3 [0,6 – 24,0]	3,0 [0,6 – 11,0]	0,005**
KTİ	56,7 ± 6,8	57,0 ± 7,8	0,747***
Ferritin (tüm hastalar) µg/L	705,0 [104,0 – 76893,0]	2337,0 [291,0 – 44258,0]	<0,001**
Ferritin (Hematolojik malignite olan hastalar)	3387 [764 – 76893]	8596 [718 – 31122]	0,242**
Ferritin (Hematolojik malignite olmayan hastalar)	672,5 [104 – 26275]	1590 [291 – 44258]	0,002**
MALS, var	21 (14,5)	34 (34,0)	0,001*
Hematolojik malignite, var	16 (11,0)	35 (35,0)	<0,001*
XDR patojen üremesi, var	13 (9,0)	37 (37,0)	<0,001*
Uygun antibiyotik almış mı? evet	142 (97,9)	67 (67,0)	<0,001*
Gram negatif, var	66 (45,5)	56 (56,0)	0,138*
Gram pozitif, var	39 (26,9)	20 (20,0)	0,276*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	33 (22,8)	44 (44,0)	0,001*
İdrar yolu, var	51 (35,2)	17 (17,0)	0,003*
Hepatobiliyer sistem, var	12 (8,3)	3 (3,0)	0,155*
Abdomen, var	14 (9,7)	5 (5,0)	0,273*
Kateter, var	21 (14,5)	19 (19,0)	0,445*
Enfektif endokardit, var	4 (2,8)	2 (2,0)	0,999*
Menejit, var	0 (0,0)	1 (1,0)	0,408*
Selülit, var	10 (6,9)	10 (10,0)	0,526*
Septik artrit, var	3 (2,1)	1 (1,0)	0,647*
Primer bakteriyemi, var	1 (0,7)	4 (4,0)	0,162*
Spondilodiskit, var	1 (0,7)	0 (0,0)	0,999*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 3'te araştırmaya dahil edilen hastaların (n=245) 30 günlük mortalite durumuna göre bazı laboratuvar parametrelerine ait (CRP, albümin, CRP/albümin, Prokalsitonin, LDH, BNP (toplam HD olan ve olmayan hastalar)) değerlerin başlangıç-ikinci gün, başlangıç-üçüncü gün ve başlangıç-yedinci gün değişim oran ortancaları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalara göre başlangıç-üçüncü gün albümin değişim oranı (p=0,712) hariç diğer parametrelerdeki ortancalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucu görülmüştür (her biri için p<0,05).

Tablo 3. 30 günlük mortalite durumuna göre laboratuvar parametrelerinin değişim oran ortancaları karşılaştırılması

	30 günlük Mortalite		p*
	Yaşıyor (n=145)	Ex (n=100)	
CRP_D2_D0	-6,4 [-87,5 – 564,3]	7,9 [-86,4 – 566,7]	0,002
CRP_D3_D0	-32,4 [-91,5 – 469,0]	0,9 [-93,2 – 324,2]	<0,001
Albümin_D3_D0	-10,6 [-39,5 – 50,0]	-10,7 [-46,9 – 76,9]	0,712
CRP_albumin_D3_D0	-26,5 [-92,9 – 469,0]	12,5 [-94,0 – 384,9]	<0,001
Prokalsitonin_D3_D0	-63,0 [-99,1 – 936,6]	20,4 [-81,4 – 1933,3]	0,004
Prokalsitonin_D7_D0	-92,2 [-99,4 – 311,1]	-61,0 [-96,1 – 30900,0]	0,003
LDH_D2_D0	-4,5 [-48,2 – 258,5]	6,4 [-76,0 – 1344,3]	0,012
LDH_D3_D0	-5,4 [-52,5 – 201,0]	25,1 [-88,1 – 494,3]	0,001
BNP_D7_D0	-60,5 [-97,4 – 73,8]	23,2 [-82,2 – 1746,3]	<0,001
BNP_D7_D0 (Toplam HD olan hastalar)	-41,6 [-95,5 – 73,8]	1,7 [-82,3 – 654,6]	0,042
BNP_D7_D0 (Toplam HD olmayan hastalar)	-69,8 [-97,4 – -6,6]	78,5 [-79,1 – 1746,3]	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

Negatiflik (-) azalışı simgelemektedir.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tablo 4'te nötroopenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181); 30 gün içerisinde ex olan hastalara ait SOFA skoru ortancası ve başvuru sırasında vazopressör ihtiyacı olma oranları, yaşıyanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,040$). Ayrıca yine 30 gün içerisinde ex olan hastaların vaskülit varlığı oranı da yaşıyanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,012$).

Tablo 4. Nötroopenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre demografik bilgilerin ve bazı klinik bilgilerine ait karşılaştırmalar

	30 günlük Mortalite		p
	Yaşıyor (n=124)	Ex (n=57)	
Yaş	61,7 ± 17,1	66,4 ± 15,3	0,065***
Cinsiyet (%)			
Erkek	58 (46,8)	26 (45,6)	0,999*
Kadın	66 (53,2)	31 (54,4)	
SOFA skoru ****	6 [2 – 15]	9 [2 – 16]	<0,001**
Vazopressör ihtiyacı, var	58 (46,8)	36 (63,2)	0,040*
Akut böbrek hasarı, var	77 (62,1)	36 (63,2)	0,999*
Komorbidite varlığı, var	91 (73,4)	45 (78,9)	0,536*
Diyabetes mellitus, var	50 (40,3)	25 (43,9)	0,775*
Hipertansiyon, var	68 (54,8)	35 (61,4)	0,505*
Dislipidemi, var	34 (27,4)	18 (31,6)	0,691*
Kronik Kalp Yetmezliği, var	20 (16,1)	13 (22,8)	0,382*
Kardiyovasküler hastalık, var	20 (16,1)	11 (19,3)	0,754*
Atrial Fibrilasyon, var	15 (12,1)	6 (10,5)	0,955*
KOAHA/astım, var	11 (8,9)	7 (12,3)	0,657*
Kronik böbrek hastalığı, var	11 (8,9)	10 (17,5)	0,149*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı, var	24 (19,4)	13 (22,8)	0,736*
Vaskülit, var	1 (0,8)	5 (8,8)	0,012*
Bağ Dokusu Hastalığı, var	6 (4,8)	5 (8,8)	0,326*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 5’te nötropenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181); 30 günlük mortalite bakımından ilk yedi gün en düşük albümin değeri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,018); buna göre 30 gün içerisinde yaşayan hastaların ilk yedi gün en düşük albümin değeri ortalaması, ex olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Nötropenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181); 30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki LDH, laktat ve ferritin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,009, p=0,015 ve p=0,014); buna göre nötropenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181) 30 gün içerisinde ex olan hastaların başlangıç LDH, laktat ve ferritin ortancaları, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Aynı şekilde nötropenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181); 30 gün içerisinde ex olan hastalardaki MALS varlığı ve XDR patojen üreme oranı, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken (sırasıyla p=0,012 ve p<0,001); yaşayan hastalarda ise uygun antibiyotik alma oranı, ex olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,001).

Diğer karşılaştırmalarda ise nötropenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181) 30 günlük mortalite bakımından ortalama/ortanca/oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 5. Nötropenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre başlangıçtaki laboratuvar parametreleri ve bazı klinik bilgilerin karşılaştırması

	30 günlük Mortalite		p
	Yaşıyor (n=124)	Ex (n=57)	
CRP mg/L	227,0 [7,0 – 619,0]	230,0 [18,0 – 397,0]	0,500**
CRP ilk 3 gün en yüksek değer mg/L	293,5 [18,0 – 687,0]	292,0 [59,0 – 645,0]	0,959**
Albümin g/dL	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,6	0,108***
Albümin ilk 7 gün en düşük değer g/dL	2,5 ± 0,5	2,3 ± 0,5	0,018***
CRP/albumin oranı mg/g	75,0 [1,5 – 238,1]	75,3 [4,4 – 141,8]	0,985**
LDH U/L	285,5 [136,0 – 774,0]	330,0 [188,0 – 4730,0]	0,009**
Prokalsitonin µg/L	15,5 [0,3 – 100,0]	7,7 [0,4 – 100,0]	0,192**
NT-proBNP ng/L	8415,0 [113,0 – 70000,0]	3875,0 [262,0 – 70000,0]	0,640**
Troponin-T ng/L	59,0 [13,0 – 604,0]	63,0 [13,0 – 1824,0]	0,206**
Laktat mmol/L	2,2 [0,6 – 24,0]	2,8 [0,6 – 11,0]	0,015**
KTİ	57,3 ± 6,6	58,7 ± 7,6	0,291***
Ferritin µg/L	665,0 [104,0 – 26275,0]	971,0 [291,0 – 44258,0]	0,014**
MALS, var	13 (10,5)	15 (26,3)	0,012*
XDR patojen üremesi, var	9 (7,3)	17 (29,8)	<0,001*
Uygun antibiyotik almış mı? evet	124 (100,0)	43 (75,4)	<0,001*
Gram negatif, var	57 (46,0)	30 (52,6)	0,501*
Gram pozitif, var	34 (27,4)	15 (26,3)	0,999*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	23 (18,5)	17 (29,8)	0,132*
İdrar yolu	47 (37,9)	15 (26,3)	0,175*
Hepatobiliyer sistem	12 (9,7)	3 (5,3)	0,396*
Abdomen	10 (8,1)	3 (5,3)	0,758*
Kateter	18 (14,5)	12 (21,1)	0,377*
Enfektif endokardit	4 (3,2)	1 (1,8)	0,999*
Menenjit	0 (0,0)	1 (1,8)	0,315*
Selülit	9 (7,3)	7 (12,3)	0,410*
Septik artrit	3 (2,4)	1 (1,8)	0,999*
Spondilodiskit	1 (0,8)	0 (0,0)	0,999*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 6’da nötrojenik ateş ve hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=181); 30 günlük mortaliteye göre platelet (başlangıç-ikinci gün ve başlangıç-üçüncü gün), lenfosit (başlangıç-ikinci gün), NLR (başlangıç-ikinci gün ve başlangıç-üçüncü gün), PLR (başlangıç-ikinci gün ve başlangıç-üçüncü gün) ve NPAR (başlangıç-üçüncü gün) değişim oranı ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (her bir için $p>0,05$).

Tablo 6. Nötrojenik ateş ve Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30 günlük mortalite durumuna göre hemogram parametrelerindeki değişim oranı ortancalarının karşılaştırılması

	30 günlük Mortalite		<i>p</i> *
	Yaşıyor (n=124)	Ex (n=57)	
Platelet D2 - D0	-4,8 [-96,3 – 285,7]	-2,6 [-86,4 – 900]	0,484
Platelet D3 - D0	-5,1 [-97,7 – 600]	-8,8 [-78,4 – 1300]	0,836
Lenfosit D2 - D0	18,6 [-95,1 – 1900]	7,5 [-74,6 – 332,3]	0,363
NLR D2 - D0	-25 [-85 – 11231,6]	-27,8 [-94,7 – 1605,8]	0,641
NLR D3 - D0	-27,3 [-96,3 – 700]	-38 [-95,3 – 3419,9]	0,264
PLR D2 - D0	-16,5 [-98,1 – 1093,4]	-4,6 [-79,8 – 611,9]	0,124
PLR D3 - D0	-36,1 [-99,3 – 432]	-33,8 [-89,6 – 2572,7]	0,425
NPAR D3 - D0	6 [-94,1 – 923,2]	7,5 [-40,6 – 447,1]	0,665

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.

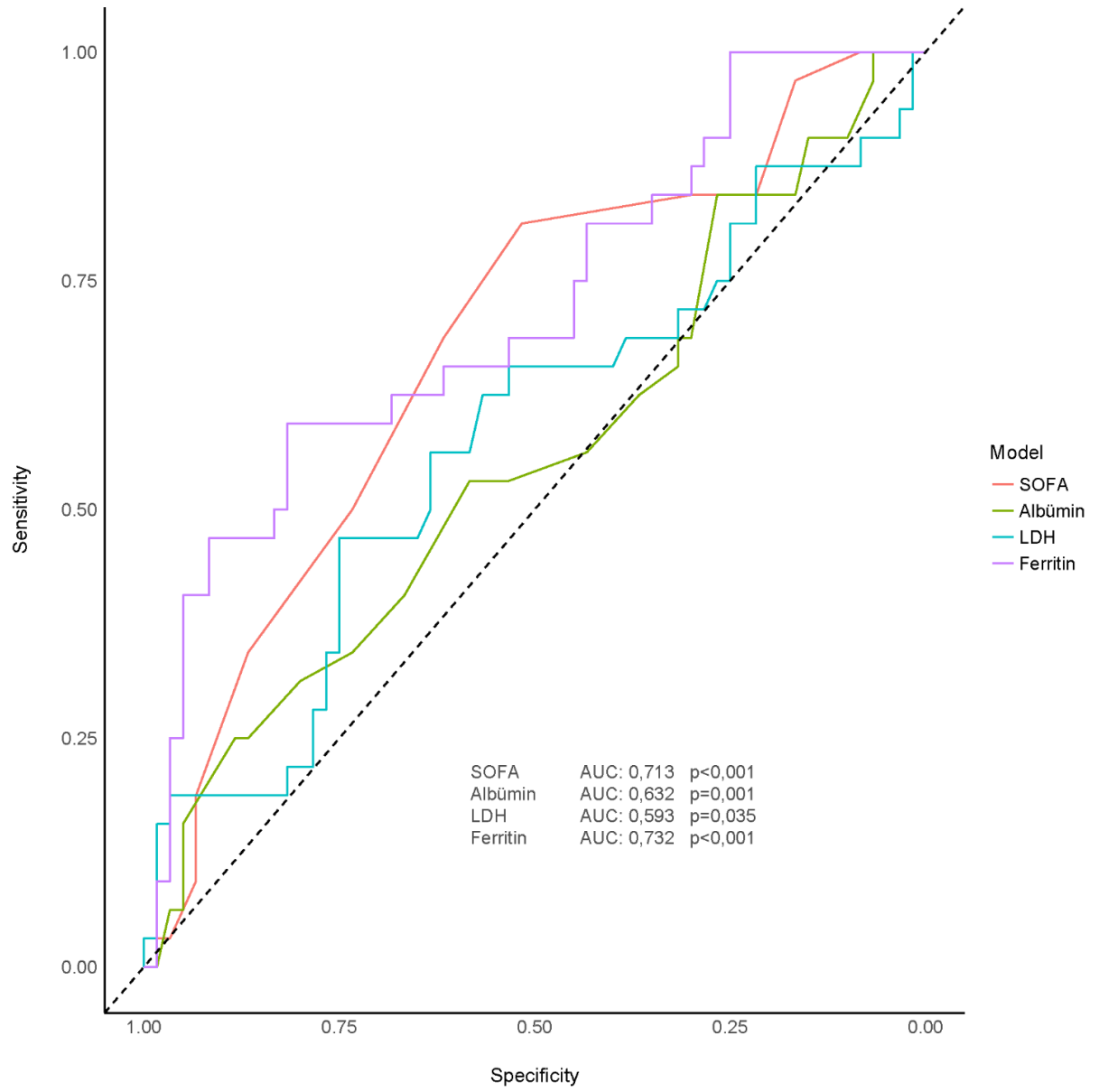
Negatiflik (-) azalışı simgelemektedir.

*, Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tablo 7’de cox regresyon analiz sonuçlarının ilki görülmediktedir. 30 günlük mortalite sonuçlarına göre yapılan değerlendirilmede tek değişkenli regresyon analizinde SOFA skoru, immüsupresif tedavi kullanımı, nötropenik ateş, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, laktat, albümin, ferritin, LDH, MALS bulunması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Diğer parametreler anlamlı olarak saptanamamıştır. Bu parametreler içerisinde esas araştırma odağı olan ferritin, LDH, albümin, MALS varlığı dışındaki parametreler MODEL-1 olarak oluşturularak araştırılan parametreler modellemenin üzerine eklenerek çoklu regresyon analizine sokulmuştur. Yapılan modelleme sonucu analiz sonuçsuz kalması sonrasında ilgili parametrelere ROC analizi (Şekil 4) yapılması sonrasında tekrar analiz yapılmıştır.

Tablo 7. 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi-1

	Tek Değişkenli LR OR (95%CI)	p-değeri	Çoklu LR OR (95%CI)	p-değeri
MODEL 1				
SOFA skoru	1,31 (1,18-1,45)	<0,001	1,21 (1,03-1,43)	0,021
Vazopressör ihtiyacı	2,14 (1,26-3,62)	0,005	0,78 (0,31-1,95)	0,598
İmmüsupresif tedavi	3,37 (1,50-7,57)	0,003	6,03 (2,02-18,06)	0,001
Nötropenik ateş	4,67 (2,38-9,16)	<0,001	3,55 (1,12-11,18)	0,031
Hematolojik malignite	4,34 (2,24-8,42)	<0,001	2,02 (0,67-6,10)	0,212
Pnömoni	2,67 (1,53-4,64)	<0,001	1,86 (0,82-4,23)	0,141
İdrar yolu enfeksiyonu	0,38 (0,20-0,70)	0,002	0,90 (0,38-2,08)	0,797
Laktat	0,50 (0,33-0,77)	0,002	1,09 (0,94-1,26)	0,276
MODEL 2				
Albümin	1,00 (1,00-1,00)	0,023		
LDH	3,04 (1,64-5,66)	<0,001		
Ferritin	1,01 (1,00-1,01)	0,026		
MALS	1,01 (1,00-1,01)	0,001		
CRP D2 - D0	1,13 (0,97-1,30)	0,111		
LDH D2 - D0	1,00 (1,00-1,00)	0,072		
Prokalsitonin D3 - D0	1,00 (1,00-1,00)	0,385		
CRP D3 - D0	1,00 (1,00-1,01)	0,078		
NLR	0,99 (0,97-1,01)	0,304		
PLR	0,99 (0,99-1,00)	0,210		
NPAR	1,01 (0,98-1,04)	0,443		



Şekil 4. SOFA, Albümin, LDH, ferritin ROC analizi

Tablo 8’de araştırmaya dahil edilen hastalarda 30 günlük mortalitenin n görülmesinde SOFA skoru, albümin, LDH ve ferritin değişkenleri ROC eğrisi sonuçları verilmiştir.

Uygulanan ROC eğrisi analizinde mortaliteye göre %73 sensitivite ve %64,83 spesifite ile SOFA skoru değişkeninin kestirim değeri (cut off) 7 olarak saptanmıştır (AUC=0,713, $p<0,001$).

Uygulanan ROC eğrisi analizinde mortaliteye göre %64,95 sensitivite ve %58,27 spesifite ile albümin değişkeninin kestirim değeri (cut off) 2,9 olarak belirlenmiştir (AUC=0,632, $p=0,001$).

Uygulanan ROC eğrisi analizinde mortaliteye göre %50 sensitivite ve %71,58 spesifite ile LDH değişkeninin kestirim değeri (cut off) 324 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,593, $p=0,035$).

Uygulanan ROC eğrisi analizinde mortaliteye göre %61,54 sensitivite ve %80,9 spesifite ile ferritin değişken skorunun kestirim değeri (cut off) 1518 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,732, $p<0,001$).

Tablo 8. 30 günlük mortalitenin n görülmesinde SOFA skoru, albümin, LDH ve ferritin değişkenleri ROC eğrisi sonuçları

	AUC	Sensivite	Spesifite	Kesme Değeri	%95 GA	p-değeri
SOFA	0,713	73	64,83	>7	0,652- 0,769	<0,001
Albümin	0,632	64,95	58,27	$\leq 2,9$	0,567- 0,694	0,001
LDH	0,593	50	71,58	>324	0,517- 0,667	0,035
Ferritin	0,732	61,54	80,9	>1518	0,646- 0,806	<0,001

Tablo 9’da 30 günlük mortaliteye risk olabilecek faktörler ROC analizinde elde edilen değerlere göre tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile araştırılmak istenmiştir. İlk olarak tek değişkenli lojistik regresyon modeli incelendiğinde, SOFA skorunun 7 üzerinde olması, başvuru sırasında vazopressör ihtiyacının olma durumu, immüsupresif tedavi uygulanması, nötropenik ateş varlığı, hematolojik malignite varlığı, pnömoni varlığı, idrar yolu enfeksiyonu, albümin düzeyinin 2,9 g/dL üzerinde olması, LDH düzeyinin 324 U/L üzerinde olması, MALS varlığı ve Ferritin düzeyinin 1518 µg/L’den yüksek olmasının her birinin tek başına 30 günlük mortalite üzerinde etkisinin önemli olduğu görülmüştür (Tablo 28, her biri için $p<0,05$). Çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde ise, SOFA skorunun 7 puanın üzerinde olması, immüsupresif tedavi uygulanması ve Ferritin düzeyinin 1518 µg/L üzerinde olması, 30 günlük mortaliteyi etkilediği gözlenmiştir (Tablo 28, sırasıyla $p=0,036$, $p=0,021$ ve $p=0,023$).

Tablo 9. 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modeli ile incelenmesi-2

	Tek Değişkenli LR		Çoklu LR	
	OR. [%95 GA]	p-değeri	OR. [%95 GA]	p-değeri
SOFA Skoru: >7 vs ≤ 7	4,98 [2,85- 8,70]	<0,001	9,66 [1,16- 80,82]	0,036
Vazopressör ihtiyacı: Var vs yok	2,14 [1,26- 3,62]	0,005	0,14 [0,02- 1,16]	0,068
İmmüsupresif tedavi: Var vs yok	3,37 [1,50- 7,57]	0,003	12,41 [1,45- 106,17]	0,021
Nötropenik ateş: Var vs yok	4,67 [2,38- 9,16]	<0,001	4,94 [0,60- 40,51]	0,137
Hematolojik malignite: Var vs yok	4,34 [2,24- 8,42]	<0,001	1,21 [0,12- 11,97]	0,872
Pnömoni: Var vs yok	2,67 [1,53- 4,64]	<0,001	0,95 [0,16- 5,68]	0,954
İdrar yolu: Var vs yok	0,38 [0,20- 0,70]	0,002	1,58 [0,23- 10,86]	0,639
Laktat mmol/L	1,13 [0,97- 1,30]	0,111	1,51 [0,92- 2,49]	0,103
Albumin : $>2,9$ vs $\leq 2,9$ g/dL	0,39 [0,23- 0,66]	<0,001	0,47 [0,12- 1,90]	0,288
LDH : >324 vs ≤ 324 U/L	2,52 [1,35- 4,71]	0,004	3,81 [0,89- 16,18]	0,070
MALS: Var vs yok	3,04 [1,64- 5,66]	<0,001	0,59 [0,11- 3,22]	0,542
Ferritin >1518 vs ≤ 1518 µg/L	6,78 [2,94- 15,60]	<0,001	9,46 [1,36- 65,79]	0,023

LR: Lojistik regresyon, GA: Güven aralığı, OR. Odds ratio

Bağımlı değişken: 30 günlük mortalite

4.2. IVIg Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tablo 10’da araştırmaya dahil edilen hastaların (n=245) IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların yaş ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$); buna göre IVIg tedavisi almayan hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksektir.

IVIg tedavisi almayan hastaların hipertansiyon ve hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı varlığı oranı, IVIg tedavisi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,009$); vaskülit ve bağ dokusu hastalığı oranı IVIg tedavisi alan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,021$).

IVIg tedavisi alan hastalarda hematolojik malignite oranı, IVIg tedavisi almayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,003$).

Ayrıca IVIg tedavisi almayan hastaların idrar yolu enfeksiyon oranı, IVIg tedavisi alanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,011$). Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 10. IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların demografik bilgilerinin ve bazı klinik dağılımlarının karşılaştırılması

	IVIg		<i>p</i>
	Hayır (n=143)	Evet (n=102)	
Yaş	66,0 ± 15,0	53,8 ± 17,3	<0,001***
Cinsiyet (%)			
Erkek	65 (45,5)	56 (54,9)	0,184*
Kadın	78 (54,5)	46 (45,1)	
Komorbidite varlığı, var	104 (72,7)	66 (64,7)	0,229*
Diyabetes mellitus, var	52 (36,4)	31 (30,4)	0,403*
Hipertansiyon, var	80 (55,9)	41 (40,2)	0,021*
Dislipidemi, var	36 (25,2)	24 (23,5)	0,885*
Kronik Kalp Yetmezliği, var	22 (15,4)	23 (22,5)	0,208*
Kardiyovasküler hastalık, var	27 (18,9)	19 (18,6)	0,999*
Atrial Fibrilasyon, var	16 (11,2)	6 (5,9)	0,228*
KOAH/astım, var	14 (9,8)	8 (7,8)	0,765*
Kronik böbrek hastalığı, var	14 (9,8)	10 (9,8)	0,999*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı, var	32 (22,4)	9 (8,8)	0,009*
Vaskülit, var	1 (0,7)	7 (6,9)	0,010*
Bağ Dokusu Hastalığı, var	4 (2,8)	11 (10,8)	0,021*
Hematolojik malignite, var	20 (14,0)	31 (30,4)	0,003*
Onkolojik malignite, var	7 (4,9)	3 (2,9)	0,528*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	38 (26,6)	39 (38,2)	0,072*
İdrar yolu, var	49 (34,3)	19 (18,6)	0,011*
Hepatobiliyer sistem, var	9 (6,3)	6 (5,9)	0,999*
Abdomen, var	8 (5,6)	11 (10,8)	0,210*
Kateter, var	24 (16,8)	16 (15,7)	0,957*
Enfektif endokardit, var	3 (2,1)	3 (2,9)	0,695*
Menenjit, var	0 (0,0)	1 (1,0)	0,416*
Selülit, var	14 (9,8)	6 (5,9)	0,387*
Septik artrit, var	3 (2,1)	1 (1,0)	0,643*
Primer bakteriyemi (odak belli değil), var	2 (1,4)	3 (2,9)	0,652*
Spondilodiskit, var	0 (0,0)	1 (1,0)	0,416*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 11’de araştırmaya dahil edilen hastaların (n=245) IVIg tedavisi alan ve almayan hastalarda sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp hızı ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,021, p=0,036 ve p=0,016). Buna göre IVIg tedavisi alan hastaların sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp hızı ortalamaları, IVIg tedavisi almayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

IVIg tedavisi almayan hastaların hipotansiyon ve başvuru sırasında vazopressör ihtiyacı oranı, IVIg tedavisi alanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek (sırasıyla p=0,028 ve p=0,016) iken trombositopeni varlığı oranı IVIg tedavisi alan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,001). Diğer karşılaştırmalarda ise IVIg tedavisi alma durumuna göre ortanca/oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (her biri için p>0,05).

Tablo 11. IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların yatış sırasında klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması

	IVIg		p
	Hayır (n=143)	Evet (n=102)	
Sistolik kan basıncı	96,7 ± 24,1	108,0 ± 26,0	0,021***
Diastolik kan basıncı	58,4 ± 14,2	64,7 ± 16,8	0,036***
Kalp hızı	103,1 ± 23,0	115,0 ± 24,9	0,016***
SOFA skoru	7 [2 – 16]	8 [2 – 15]	0,495**
SOFA (IVIg alan hastalarda veriliş anındaki değer)	[–]	9 [2 – 16]	-
Hipotansiyon, var	107 (74,8)	62 (60,8)	0,028*
Vazopressör ihtiyacı, var	88 (61,5)	47 (46,1)	0,016*
Akut böbrek hasarı, var	86 (60,1)	50 (49,0)	0,110*
Hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, var	24 (16,8)	25 (24,5)	0,184*
Akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz, var	56 (39,2)	34 (33,3)	0,425*
Hepatobiliyer Disfonksiyon, var	23 (16,1)	27 (26,5)	0,068*
Dissemine intravasüler koagülasyon, var	20 (14,0)	22 (21,6)	0,167*
Solunum yetmezliği, var	45 (31,5)	45 (44,1)	0,059*
Trombositopeni, var	78 (54,5)	80 (78,4)	<0,001*
GKS düşüşü, var	51 (35,7)	26 (25,5)	0,121*
Yoğun bakımda yatış süresi	9,0 [2,0 – 52,0]	10,0 [3,0 – 62,0]	0,204**
Mortalite (30 gün), ex	56 (39,2)	44 (43,1)	0,622*
Mortalite (60 gün), ex	65 (45,5)	50 (49,0)	0,674*
Mortalite (90 gün), ex	71 (49,7)	52 (51,0)	0,940*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kullanıldı.

***. Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 12’de IVIg tedavisi alan ve almayan hastalar arasında başlangıçtaki total bilirubin ve ferritin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,011$); buna göre IVIg tedavisi alan hastaların total bilirubin ve ferritin ortancaları, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Aynı şekilde hastaların ($n=245$) IVIg tedavisi alma durumuna göre globulin, kreatin, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı ortancaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ ve $p<0,001$). Ayrıca IVIg tedavisi alan hastaların MALS varlığı oranı, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

IVIg tedavisi alma durumuna göre diğer yatış değeri ortanca/ortalamları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 12. IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların yatış değerleri ortalama/ortancalarının karşılaştırılması

	IVIg		p
	Hayır (n=143)	Evet (n=102)	
Yatış değerleri			
Total bilirubin mg/dL	0,7 [0,2 – 10,1]	1,3 [0,1 – 28,5]	<0,001*
AST U/L	25,0 [5,0 – 571,0]	28,0 [5,0 – 1278,0]	0,290*
INR	1,2 [0,8 – 3,9]	1,1 [0,9 – 4,2]	0,891*
PTZ %	13,8 [9,9 – 39,0]	13,4 [10,2 – 41,7]	0,633*
APTZ sn	29,0 [17,9 – 64,9]	28,9 [13,2 – 67,3]	0,687*
D-dimer µg/L FEU	4336,0 [812,0 – 4581,0]	4208,5 [287,0 – 4580,0]	0,406*
Albümin g/dL	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,7	0,064**
Globulin g/dL	3,0 ± 0,9	2,6 ± 0,9	0,006**
CRP mg/L	221,0 [19,0 – 619,0]	239,5 [7,0 – 564,0]	0,312*
LDH U/L	288,0 [152,0 – 1409,0]	306,0 [85,0 – 4730,0]	0,410*
Üre mg/dL	96,0 [10,0 – 383,0]	85,0 [9,0 – 317,0]	0,166*
Kreatin mg/dL	3,0 [0,3 – 10,4]	1,7 [0,3 – 8,7]	0,001*
Ürik asit mg/dL	6,6 ± 3,1	6,2 ± 3,3	0,462**
Plazma sodyum mEq/L	137,1 ± 5,7	135,7 ± 7,1	0,088**
Nötrofil sayısı	10980,0 [0,0 – 43540,0]	5505,0 [0,0 – 57930,0]	<0,001*
Nötrofil yüzdesi	86,5 [0,0 – 98,8]	85,4 [0,0 – 97,2]	0,087*
Lenfosit sayısı	700,0 [0,0 – 87520,0]	425,0 [0,0 – 74280,0]	0,002*
Hemoglobin g/dL	10,0 ± 2,1	9,7 ± 2,2	0,421**
Trombosit sayısı	148000,0 [2000,0 – 559000,0]	83500,0 [1000,0 – 629000,0]	<0,001*
MPV	11,0 [0,0 – 13,9]	11,2 [8,7 – 13,9]	0,494*
Troponin-T ng/L	64,5 [13,0 – 1824,0]	43,0 [13,0 – 748,0]	0,149*
Laktat mmol/L	2,3 [0,6 – 24,0]	2,6 [0,6 – 7,2]	0,466*
Prokalsitonin µg/L	9,2 [0,3 – 100,0]	24,0 [0,4 – 100,0]	0,081*
NT-proBNP ng/L	6306,0 [113,0 – 70000,0]	7231,5 [149,0 – 70000,0]	0,932*
Ferritin µg/L	716,0 [104,0 – 31122,0]	1001,0 [105,0 – 76893,0]	0,011*
MALS, var	16 (11,2)	39 (38,2)	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Mann-Whitney U test kullanıldı.

**, Independent Samples T-Test kullanıldı.

***, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 13’de hastaların IVIg alan ve almayan hastaların mikrobiyolojik veriler karşılaştırılmıştır. Bazı üreme türleri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Buna göre IVIg tedavisi alan hastalarda karbapenem dirençli enterobacteriaceae üremesi ve CMV enfeksiyonu oranları, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek iken (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,001$); enterococcus faecalis oranı IVIg tedavisi almayan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,049$). Ayrıca yine IVIg tedavisi alan hastalarda XDR patojen üreme oranı, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,032$). Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 13. IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması

	IVIg		p*
	Hayır (n=143)	Evet (n=102)	
Mikrobiyolojik veriler			
Köken			
Hastane kaynaklı	78 (54,5)	67 (65,7)	0,106
Toplum kaynaklı	65 (45,5)	35 (34,3)	
Üreme			
ESBL pozitif enterobacteriaceae, var	26 (18,2)	12 (11,8)	0,235
Karbapenem dirençli enterobacteriaceae, var	6 (4,2)	14 (13,7)	0,014
Metisilin dirençli stafilokok aureus, var	2 (1,4)	3 (2,9)	0,652
Psödomonas sp., var	11 (7,7)	8 (7,8)	0,999
Acinetobacter baumannii, var	12 (8,4)	14 (13,7)	0,260
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok, var	9 (6,3)	7 (6,9)	0,999
Kandida sp., var	8 (5,6)	6 (5,9)	0,999
CMV enfeksiyonu, var	0 (0,0)	8 (7,8)	0,001
Asperigillus sp, var	0 (0,0)	1 (1,0)	0,416
Enterococcus faecalis, var	17 (11,9)	4 (3,9)	0,049
ESBL negatif enterobacteriaceae, var	15 (10,5)	9 (8,8)	0,830
Metisilin duyarlı stafilokok aureus, var	12 (8,4)	5 (4,9)	0,421
Diğer üremeler, var	6 (4,2)	5 (4,9)	0,999
Gram negatif, var	69 (48,3)	53 (52,0)	0,658
Gram pozitif, var	39 (27,3)	20 (19,6)	0,218
MDR patojen, var	40 (28,0)	25 (24,5)	0,647
XDR patojen üremesi, var	22 (15,4)	28 (27,5)	0,032
Bakteriyemi, var	53 (37,1)	49 (48,0)	0,113
Uygun antibiyotik almış mı?, evet	127 (88,8)	82 (80,4)	0,099

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

IVIg alan ve almayan hastalar arasında 30, 60, 90 gün mortalite farkı görülmemesi üzerine altgrup analizleri yapılmıştır. Tablo 14-17 IVIg tedavisi sepsis başlangıcının ilk 48 saatinde başlanan hastalar (1.ve 2. Gün olarak belirtilmiştir) (n=58) ile IVIg tedavisi uygulanmamış olan hastaların (n=143) karşılaştırılmasını içermektedir.

Tablo 14’de yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$); buna göre IVIg tedavisi almayan hastaların yaş ortalaması IVIg tedavisini 1. ve 2. günde alanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Komorbidite varlığı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$); buna göre IVIg tedavisi almayan hastaların komorbidite varlığı oranı, ilk 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Aynı şekilde IVIg tedavisi almayan hastalarda hipertansiyon ve hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı varlığı oranı, ilk 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalarda vaskülit ve bağ dokusu hastalığı oranı, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hematolojik malignite varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p=0,002$); buna göre ilk 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların hematolojik malignite varlığı oranı anlamlı düzeyde daha fazladır.

İdrar yolu enfeksiyon varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,013$); buna göre ilk 1 ve 2. gün IVIg tedavisi almayan hastalarda idrar yolu enfeksiyon varlığı oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bulgu bulunamamıştır (her bir için $p>0,05$).

Tablo 14. IVIg tedavisini 1.ve 2. Gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların demografik bilgilerinin ve bazı klinik dağılımlarının karşılaştırılması

	IVIg ilk 1 ve 2, gün		P
	Hayır (n=143)	Evet (n=58)	
Yaş	66,0 ± 15,0	49,6 ± 17,7	<0,001***
Cinsiyet (%)			
Erkek	65 (45,5)	33 (56,9)	0,189*
Kadın	78 (54,5)	25 (43,1)	
Komorbidite varlığı, var	104 (72,7)	30 (51,7)	0,007*
Diyabetes mellitus, var	52 (36,4)	17 (29,3)	0,429*
Hipertansiyon, var	80 (55,9)	17 (29,3)	0,001*
Dislipidemi, var	36 (25,2)	15 (25,9)	0,999*
Kronik Kalp Yetmezliği, var	22 (15,4)	12 (20,7)	0,483*
Kardiyovasküler hastalık, var	27 (18,9)	10 (17,2)	0,943*
Atrial Fibrilasyon, var	16 (11,2)	4 (6,9)	0,509*
KOAHA/astım, var	14 (9,8)	3 (5,2)	0,405*
Kronik böbrek hastalığı, var	14 (9,8)	4 (6,9)	0,705*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı, var	32 (22,4)	4 (6,9)	0,017*
Vaskülit, var	1 (0,7)	5 (8,6)	0,008*
Bağ Dokusu Hastalığı, var	4 (2,8)	7 (12,1)	0,015*
Hematolojik malignite, var	20 (14,0)	20 (34,5)	0,002*
Onkolojik malignite, var	7 (4,9)	2 (3,4)	0,999*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	38 (26,6)	20 (34,5)	0,342*
İdrar yolu, var	49 (34,3)	9 (15,5)	0,013*
Hepatobiliyer sistem, var	9 (6,3)	4 (6,9)	0,999*
Abdomen, var	8 (5,6)	7 (12,1)	0,139*
Kateter, var	24 (16,8)	11 (19,0)	0,869*
Enfektif endokardit, var	3 (2,1)	0 (0,0)	0,558*
Menenjit, var	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999*
Selülit, var	14 (9,8)	5 (8,6)	0,999*
Septik artrit, var	3 (2,1)	0 (0,0)	0,558*
Primer bakteriyemi odak belli değil, var	2 (1,4)	3 (5,2)	0,146*
Spondilodiskit, var	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 15’de 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan ve IVİg tedavisi almayan hastaların başlangıçtaki kalp hızı ortalamaları ve trombositopeni varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varılmıştır (sırasıyla $p=0,021$ ve $p<0,001$); buna göre 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastaların kalp hızı ortalaması ve trombositopeni varlığı oranı, IVİg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bulguya rastlanmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 15. IVİg tedavisini 1 ve 2. gün alan hastalar ile IVİg tedavisi almayan hastaların bazı klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması

	IVİg ilk 1 ve 2, gün		p
	Hayır (n=143)	Evet (n=58)	
Sistolik kan basıncı	96,7 ± 24,1	105,5 ± 23,9	0,092***
Diastolik kan basıncı	58,4 ± 14,2	62,3 ± 16,0	0,240***
Kalp hızı	103,1 ± 23,0	115,7 ± 24,7	0,021***
SOFA skoru ****	7 [2 – 16]	9 [2 – 15]	0,066**
SOFA skoru (IVİg alan hastalarda veriliş anındaki değer)	[–]	9 [2 – 16]	-
Hipotansiyon , var	107 (74,8)	42 (72,4)	0,860*
Vazopressör ihtiyacı , var	88 (61,5)	31 (53,4)	0,290*
Akut böbrek hasarı , var	86 (60,1)	27 (46,6)	0,109*
Hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği , var	24 (16,8)	15 (25,9)	0,201*
Akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz , var	56 (39,2)	19 (32,8)	0,491*
Hepatobiliyer Disfonksiyon , var	23 (16,1)	17 (29,3)	0,053*
Dissemine intravasüler koagülasyon , var	20 (14,0)	12 (20,7)	0,335*
Solunum yetmezliği , var	45 (31,5)	27 (46,6)	0,063*
Trombositopeni , var	78 (54,5)	49 (84,5)	<0,001*
GKS düşüşü , var	51 (35,7)	12 (20,7)	0,057*
Yoğun bakımda yatış süresi	9,0 [2,0 – 52,0]	10,0 [3,0 – 62,0]	0,228**
Mortalite (30 gün) , ex	56 (39,2)	21 (36,2)	0,818*
Mortalite (60 gün) , ex	65 (45,5)	24 (41,4)	0,711*
Mortalite (90 gün) , ex	71 (49,7)	26 (44,8)	0,643*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kullanıldı.

***, Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 16’da 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayan hastaların başlangıçtaki total bilirubin ve ferritin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,005$); buna göre 1. ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların total bilirubin ve ferritin ortancaları, anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Aynı şekilde Tablo 16’da 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayan hastaların başlangıçtaki üre, kreatin, plazma sodyum, globulin, nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı ve Trombosit sayısı ortancaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca ilk 1. ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların MALS varlığı oranı, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Diğer yatış değeri ortanca/ortalamları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 16. IVIg tedavisini 1. ve 2. gün alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların yatış değerleri ortalama/ortancalarının karşılaştırılması

	IVIg ilk 1 ve 2, gün		p
	Hayır (n=143)	Evet (n=58)	
Yatış değerleri			
Total bilirubin mg/dL	0,7 [0,2 – 10,1]	1,6 [0,2 – 28,5]	<0,001*
AST U/L	25,0 [5,0 – 571,0]	29,0 [5,0 – 1278,0]	0,109*
INR	1,2 [0,8 – 3,9]	1,1 [0,9 – 4,2]	0,954*
PTZ sn	13,8 [9,9 – 39,0]	13,4 [10,2 – 41,7]	0,816*
APTZ %	29,0 [17,9 – 64,9]	30,8 [17,0 – 67,3]	0,085*
D-dimer µg/L FEU	4336,0 [812,0 – 4581,0]	4300,0 [287,0 – 4580,0]	0,413*
Üre mg/dL	96,0 [10,0 – 383,0]	77,5 [9,0 – 317,0]	0,036*
Kreatin mg/dL	3,0 [0,3 – 10,4]	1,7 [0,3 – 8,7]	0,001*
Ürik asit mg/dL	6,6 ± 3,1	5,7 ± 3,0	0,087**
Plazma sodyum mEq/L	137,1 ± 5,7	134,2 ± 5,7	0,001**
CRP mg/L	221,0 [19,0 – 619,0]	241,0 [32,0 – 564,0]	0,340*
Albümin g/dL	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,6	0,077**
Globulin g/dL	3,0 ± 0,9	2,5 ± 0,6	<0,001**
LDH U/L	288,0 [152,0 – 1409,0]	308,0 [99,0 – 4730,0]	0,379*
Nötrofil sayısı	10980,0 [0,0 – 43540,0]	3890,0 [0,0 – 45440,0]	<0,001*
Nötrofil yüzdesi	86,5 [0,0 – 98,8]	85,9 [0,0 – 97,2]	0,093*
Lenfosit sayısı	700,0 [0,0 – 87520,0]	350,0 [0,0 – 3660,0]	<0,001*
Hemoglobin g/dL	10,0 ± 2,1	9,7 ± 2,3	0,419**
Trombosit sayısı	148000,0 [2000,0 – 559000,0]	87500,0 [5000,0 – 349000,0]	<0,001*
MPV	11,0 [0,0 – 13,9]	11,1 [8,7 – 13,5]	0,979*
Troponin-T ng/L	64,5 [13,0 – 1824,0]	37,5 [13,0 – 748,0]	0,223*
Laktat mmol/L	2,3 [0,6 – 24,0]	3,0 [0,8 – 7,2]	0,089*
Prokalsitonin µg/L	9,2 [0,3 – 100,0]	28,5 [0,7 – 100,0]	0,137*
NT-ProBNP ng/L	6306,0 [113,0 – 70000,0]	7157,5 [262,0 – 70000,0]	0,894*
Ferritin µg/L	716,0 [104,0 – 31122,0]	1647,0 [105,0 – 76893,0]	0,005*
MALS, var	16 (11,2)	24 (41,4)	<0,001***

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

**. Independent Samples T-Test kullanıldı.

***. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 17’de 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastalardaki karbapenem dirençli enterobacteriaceae üreme ve CMV enfeksiyonu oranları, IVİg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,002$). Aynı şekilde 1. ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastalardaki XDR patojen üremesi ve bakteriyemi oranları, IVİg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,048$).

Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 17. IVİg tedavisini 1 ve 2. gün alan hastalar ile IVİg tedavisi almayan hastaların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması

	IVİg ilk 1 ve 2, gün		p*
	Hayır (n=143)	Evet (n=58)	
Mikrobiyolojik veriler			
Köken			
Hastane kaynaklı	78 (54,5)	39 (67,2)	0,135
Toplum kaynaklı	65 (45,5)	19 (32,8)	
Üreme			
ESBL pozitif enterobacteriaceae, var	26 (18,2)	7 (12,1)	0,395
Karbapenem dirençli enterobacteriaceae, var	6 (4,2)	12 (20,7)	0,001
Metisilin dirençli stafilocok aureus, var	2 (1,4)	2 (3,4)	0,581
Psödomonas sp., var	11 (7,7)	6 (10,3)	0,579
Acinetobacter baumannii, var	12 (8,4)	6 (10,3)	0,868
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocok, var	9 (6,3)	4 (6,9)	0,999
Kandida sp., var	8 (5,6)	3 (5,2)	0,999
CMV enfeksiyonu, var	0 (0,0)	5 (8,6)	0,002
Asperigillus sp., var	0 (0,0)	1 (1,7)	0,289
Enterococcus faecalis, var	17 (11,9)	2 (3,4)	0,112
ESBL negatif enterobacteriaceae, var	15 (10,5)	4 (6,9)	0,601
Metisilin duyarlı stafilocok aureus, var	12 (8,4)	2 (3,4)	0,358
Diğer üremeler, var	6 (4,2)	4 (6,9)	0,478
Gram negatif, var	69 (48,3)	31 (53,4)	0,609
Gram pozitif, var	39 (27,3)	11 (19,0)	0,292
MDR patojen, var	40 (28,0)	13 (22,4)	0,526
XDR patojen üremesi, var	22 (15,4)	18 (31,0)	0,020
Bakteriyemi, var	53 (37,1)	31 (53,4)	0,048
Uygun antibiyotik almış mı?, evet	127 (88,8)	47 (81,0)	0,216

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

IVIg tedavisini ilk 48 saatte alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastaların karşılaştırılmasında mortalite analizlerinde sayısal fark saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına üzerine mortalite farkının görülebileceği potansiyel alt gruplarda mortalite analizi tekrar uygulanmıştır. Tablo 18-21 alt gruplarda, IVIg tedavisini ilk 48 saat alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hastalar arasında mortalite farkını değerlendirilmesini içermektedir.

Tablo 18’te SOFA skoru 8 ve üzeri olan hastalarda (n=124); 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için $p>0,05$). 90 gün mortalite sonucu istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın olduğu görülmektedir (%54,2 vs %73,2 $p=0.051$).

Tablo 18. SOFA skoru 8 ve üzeri olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması.

		IVIg 1 ve 2. gün		p
		Evet	Hayır	
30 gün mortalite	Evet	17 (27,9)	44 (72,1)	0,189
	Hayır	18 (40)	27 (60)	
60 gün mortalite	Evet	18 (26,5)	50 (73,5)	0,055
	Hayır	17 (44,7)	21 (55,3)	
90 gün mortalite	Evet	19 (26,8)	52 (73,2)	0,051
	Hayır	16 (45,7)	19 (54,3)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi (satır yüzdesi).

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 19’da XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); 60 günlük mortalite durumuna göre 1. ve 2. gün IVIg tedavisi alan hasta oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**%95,4 vs %66,6 p=0,033**); buna göre 60 gün içerisinde yaşayan hastaların 1. ve 2. gün IVIg tedavisi alma oranı, 60 gün içerisinde ex olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Diğer yandan XDR patojen üremesi olan hastalarda; 30 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1. ve 2. gün IVIg tedavisi alan hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0,498 ve p=0,073).

Tablo 19. XDR patojen üremesi olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması

		IVIg 1 ve 2. Gün		p
		Evet	Hayır	
30 gün mortalite	Evet	12 (41,4)	17 (58,6)	0,498
	Hayır	6 (54,5)	5 (45,5)	
60 gün mortalite	Evet	12 (36,4)	21 (63,6)	0,033
	Hayır	6 (85,7)	1 (14,3)	
90 gün mortalite	Evet	13 (38,2)	21 (61,8)	0,073
	Hayır	5 (83,3)	1 (16,7)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi (satır yüzdesi).

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 20’de MALS olan hastalarda (n=55); 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 20. MALS olan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması

		IVIg 1 ve 2. Gün		p
		Evet	Hayır	
30 gün mortalite	Evet	14 (56)	11 (44)	0,505
	Hayır	10 (66,7)	5 (33,3)	
60 gün mortalite	Evet	15 (55,6)	12 (44,4)	0,408
	Hayır	9 (69,2)	4 (30,8)	
90 gün mortalite	Evet	15 (55,6)	12 (44,4)	0,408
	Hayır	9 (69,2)	4 (30,8)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi (satır yüzdesi).

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

MALS: Makrophage activation like syndrome

Tablo 21’de hematolojik malignite olmayan hastalarda (n=194); 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hasta oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 21. Hematolojik malignite dışlanan hastalarda 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumuna göre 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalar ile IVIg tedavisi almayan hasta oranlarının karşılaştırılması

		IVIg 1 ve 2. gün		p
		Evet	Hayır	
30 gün mortalite	Evet	9 (18)	41 (82)	0,261
	Hayır	29 (26,1)	82 (73,9)	
60 gün mortalite	Evet	12 (19,4)	50 (80,6)	0,315
	Hayır	26 (26,3)	73 (73,7)	
90 gün mortalite	Evet	13 (18,8)	56 (81,2)	0,218
	Hayır	25 (27,2)	67 (72,8)	

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi (sıra yüzdesi).

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

XDR patojen üremesi olan hastalarda yapılan analizde; IVIg ilk 48 saatte alan hastaların mortalitesi, IVIg almayanlara göre anlamlı olarak farklı saptanması üzerine bu alt grupta demografik veriler, klinik bulgular ve laboratuvar verilerini içeren analiz tekrarlanmıştır. Tablo 22-25 XDR patojen üremesi olan alt grupta IVIg tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılmasını, Tablo 26-29 XDR patojen üremesi olan alt grupta İlk 48 saatte IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayan hastaların karşılaştırılmasını içermektedir.

Tablo 22’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); IVIg tedavisi alan grupta yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,024$); buna göre IVIg tedavisi almayan hastaların yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Diğer yandan XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); IVIg tedavisi alan ve almayan hastalarda cinsiyet, komorbidite varlığı ve çeşitleri, hematolojik malignite, onkolojik malignite ve enfeksiyon odakları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 22. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanların demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar

	IVIg		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=28)	
Yaş	63,0 [20,0 – 86,0]	55,0 [18,0 – 76,0]	0,024**
Cinsiyet (%)			
Erkek	9 (40,9)	18 (64,3)	0,174*
Kadın	13 (59,1)	10 (35,7)	
Komorbidite varlığı, var	16 (72,7)	17 (60,7)	0,556*
Diabetes mellitus, var	9 (40,9)	7 (25,0)	0,373*
Hipertansiyon, var	10 (45,5)	10 (35,7)	0,684*
Dislipidemi, var	7 (31,8)	4 (14,3)	0,178*
Kronik Kalp Yetmezliği, var	2 (9,1)	4 (14,3)	0,683*
Kardiyovasküler hastalık, var	5 (22,7)	7 (25,0)	0,999*
Atrial Fibrilasyon, var	1 (4,5)	0 (0,0)	0,440*
KOAH/astım, var	5 (22,7)	1 (3,6)	0,075*
Kronik böbrek hastalığı, var	2 (9,1)	4 (14,3)	0,683*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı, var	2 (9,1)	1 (3,6)	0,576*
Vaskülit, var	1 (4,5)	3 (10,7)	0,621*
Bağ Dokusu Hastalığı, var	1 (4,5)	2 (7,1)	0,999*
Hematolojik malignite, var	6 (27,3)	12 (42,9)	0,399*
Onkolojik malignite, var	0 (0,0)	1 (3,6)	0,999*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	10 (45,5)	13 (46,4)	0,999*
İdrar yolu, var	6 (27,3)	4 (14,3)	0,302*
Hepatobiliyer sistem, var	1 (4,5)	1 (3,6)	0,999*
Abdomen, var	1 (4,5)	3 (10,7)	0,621*
Kateter, var	4 (18,2)	5 (17,9)	0,999*
Menejit, var	0 (0,0)	1 (3,6)	0,999*
Selülit, var	2 (9,1)	2 (7,1)	0,999*
Septik artrit, var	1 (4,5)	0 (0,0)	0,440*
Primer bakteriyemi (odak belli değil), var	0 (0,0)	1 (3,6)	0,999*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Independent Samples T-Test kullanıldı.

Tablo 23’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); IVIg tedavisi alma durumuna göre sistolik, diastolik kan basıncı, kalp hızı, SOFA skoru ortancaları ve diğer klinik bilgilere ait oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 23. XDR patojen üremesi olan hastalarda; IVIg tedavisi alan ve almayanların bazı klinik bilgilerinin, 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması

	IVIg		<i>P</i>
	Hayır (n=22)	Evett (n=28)	
Sistolik kan basıncı	86,5 [70,0 – 132,0]	95,0 [70,0 – 160,0]	0,247* *
Diastolik kan basıncı	46,0 [42,0 – 84,0]	60,0 [40,0 – 100,0]	0,170* *
Kalp hızı	114,0 [95,0 – 145,0]	117,0 [79,0 – 160,0]	0,971* *
SOFA skoru ****	9,5 [3 – 11]	9 [3 – 15]	0,478* *
SOFA (IVIg alan hastalarda veriliş anındaki değer)	[–]	10 [5 – 16]	-
Hipotansiyon, var	20 (90,9)	22 (78,6)	0,439*
Vazopressör ihtiyacı, var	18 (81,8)	17 (60,7)	0,106*
Akut böbrek hasarı, var	15 (68,2)	14 (50,0)	0,315*
Hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, var	7 (31,8)	9 (32,1)	0,999*
Akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz, var	10 (45,5)	10 (35,7)	0,684*
Hepatobiliyer Disfonksiyon, var	3 (13,6)	8 (28,6)	0,306*
Disemine intravasüler koagülasyon, var	4 (18,2)	7 (25,0)	0,734*
Solunum yetmezliği, var	11 (50,0)	14 (50,0)	0,999*
Trombositopeni, var	15 (68,2)	23 (82,1)	0,416*
GKS düşüşü, var	6 (27,3)	9 (32,1)	0,950*
Yoğun bakımda yatış süresi	9,0 [2,0 – 48,0]	9,0 [3,0 – 58,0]	0,883* *
Mortalite (30 gün), ex	17 (77,3)	20 (71,4)	0,886*
Mortalite (60 gün), ex	21 (95,5)	21 (75,0)	0,064*
Mortalite (90 gün), ex	21 (95,5)	22 (78,6)	0,117*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tablo 24’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); IVIg tedavisi alan hastaların, almayanlara göre total bilirubin ve trombosit sayısı ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0,010 ve p=0,032); buna göre IVIg tedavisi alan hastalarda total bilirubin ortancası anlamlı düzeyde yüksek iken Trombosit sayısı ortancası düşüktür. Diğer yatış parametrelerine ait değer ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 24. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanlar arasında yatış parametrelerine ait değer ortancalarının karşılaştırılması

	IVIg		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=28)	
Yatış değerleri			
Total bilirubin mg/dL	0,7 [0,2 – 2,7]	1,7 [0,2 – 10,3]	0,010*
AST U/L	23,5 [5,0 – 355,0]	28,0 [5,0 – 186,0]	0,387*
INR	1,2 [0,9 – 1,7]	1,2 [0,9 – 2,3]	0,935*
PTZ sn	13,7 [11,1 – 19,3]	14,1 [10,2 – 29,1]	0,992*
APTZ %	31,0 [18,6 – 62,0]	34,1 [13,2 – 66,7]	0,262*
D-dimer µg/L FEU	3124,0 [2615,0 – 4375,0]	4336,0 [471,0 – 4572,0]	0,262*
Albümin g/dL	2,8 [1,8 – 4,3]	2,5 [1,8 – 3,5]	0,429*
Globulin g/dL	2,5 [1,5 – 5,0]	2,2 [1,0 – 4,8]	0,187*
CRP mg/L	225,5 [53,0 – 329,0]	235,0 [32,0 – 366,0]	0,333*
LDH U/L	288,0 [155,0 – 1409,0]	295,0 [99,0 – 927,0]	0,615*
Üre mg/dL	105,0 [14,0 – 268,0]	98,0 [24,0 – 317,0]	0,500*
Kreatin mg/dL	2,5 [0,3 – 9,4]	1,6 [0,5 – 6,4]	0,519*
Ürik asit mg/dL	5,8 [1,0 – 16,8]	5,7 [0,9 – 13,5]	0,530*
Plazma sodyum mEq/L	133,5 [125,0 – 147,0]	134,5 [119,0 – 155,0]	0,937*
Nötrofil sayısı	4085,0 [0,0 – 19700,0]	1500,0 [0,0 – 57930,0]	0,310*
Nötrofil yüzdesi	79,0 [0,0 – 93,2]	83,5 [0,0 – 96,4]	0,552*
Lenfosit sayısı	450,0 [0,0 – 5840,0]	240,0 [0,0 – 3660,0]	0,100*
Hemoglobin g/dL	8,7 [6,8 – 12,8]	9,0 [6,9 – 14,0]	0,478*
Trombosit sayısı	119500,0 [2000,0 – 498000,0]	43000,0 [5000,0 – 629000,0]	0,032*
MPV	10,9 [0,0 – 12,5]	11,4 [8,7 – 12,7]	0,329*
Troponin-T ng/L	83,0 [14,0 – 763,0]	111,0 [13,0 – 412,0]	0,835*
Laktat mmol/L	2,8 [0,6 – 9,4]	3,1 [1,3 – 7,2]	0,463*
Prokalsitonin µg/L	3,0 [0,3 – 50,0]	7,3 [2,2 – 100,0]	0,064*
NT-proBNP ng/L	8761,0 [2753,0 – 51268,0]	3875,0 [369,0 – 48404,0]	0,106*
Ferritin µg/L	688,5 [329,0 – 20131,0]	2179,5 [330,0 – 29977,0]	0,275*
MALS, var	4 (18,2)	13 (46,4)	0,073**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Mann-Whitney U test kullanıldı.

**, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 25’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=50); IVIg tedavisi alan ve almayanlar arasında mikrobiyolojik parametrelere ait oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 25. XDR patojen üremesi olan hastalarda IVIg tedavisi alan ve almayanların mikrobiyolojik verilerine ait dağılımların karşılaştırılması

	IVIg		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=28)	
Mikrobiyolojik veriler			
Köken			
Hastane kaynaklı	19 (86,4)	26 (92,9)	0,643
Toplum kaynaklı	3 (13,6)	2 (7,1)	
Üreme			
ESBL pozitif enterobacteriaceae (%)	1 (4,5)	2 (7,1)	0,999
Karbapenem dirençli enterobacteriaceae (%)	6 (27,3)	14 (50,0)	0,181
Metisilin dirençli stafilokok aureus (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,440
Psödomonas sp. (%)	9 (40,9)	4 (14,3)	0,071
Acinetobacter baumannii(%)	10 (45,5)	12 (42,9)	0,999
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (%)	2 (9,1)	1 (3,6)	0,576
Kandida sp. (%)	1 (4,5)	1 (3,6)	0,999
CMV enfeksiyonu (%)	0 (0,0)	2 (7,1)	0,497
Asperigillus sp (%)	0 (0,0)	1 (3,6)	0,999
Enterococcus faecalis (%)	4 (18,2)	2 (7,1)	0,385
ESBL negatif enterobacteriaceae (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,440
Metisilin duyarlı stafilokok aureus (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,440
Diğer üremeler (%)	1 (4,5)	1 (3,6)	0,999
Gram negatif, var	21 (95,5)	28 (100,0)	0,440
Gram pozitif, var	7 (31,8)	3 (10,7)	0,084
Bakteriyemi, var	16 (72,7)	19 (67,9)	0,950
Uygun antibiyotik almış mı?, evet	9 (40,9)	12 (42,9)	0,999

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 26’te XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=40); 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların, IVIg almayan hastalara göre yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014); buna göre IVIg tedavisi almayan hastaların yaş ortalaması, 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Diğer yandan 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların, IVIg almayan hastalara göre cinsiyet, komorbidite varlığı ve türleri, hematolojik malignite, onkolojik malignite ve enfeksiyon odakları oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 26. XDR patojen üremesi olan hastalarda 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayanların demografik ve bazı klinik bilgilere ait karşılaştırmalar

	IVIg ilk 1 ve 2, gün		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=18)	
Yaş	63,0 [20,0 – 86,0]	55,0 [18,0 – 76,0]	0,014**
Cinsiyet (%)			
Erkek	9 (40,9)	10 (55,6)	0,545*
Kadın	13 (59,1)	8 (44,4)	
Komorbidite varlığı, var	16 (72,7)	9 (50,0)	0,251*
Diyabetes mellitus, var	9 (40,9)	4 (22,2)	0,360*
Hipertansiyon	10 (45,5)	4 (22,2)	0,230*
Dislipidemi	7 (31,8)	2 (11,1)	0,149*
Kronik Kalp Yetmezliği	2 (9,1)	3 (16,7)	0,642*
Kardiyovasküler hastalık	5 (22,7)	3 (16,7)	0,709*
Atrial Fibrilasyon	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999*
KOAH/astım	5 (22,7)	0 (0,0)	0,053*
Kronik böbrek hastalığı	2 (9,1)	2 (11,1)	0,999*
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı	2 (9,1)	0 (0,0)	0,492*
Vaskülit	1 (4,5)	3 (16,7)	0,310*
Bağ Dokusu Hastalığı	1 (4,5)	1 (5,6)	0,999*
Hematolojik malignite, var	6 (27,3)	10 (55,6)	0,136*
Onkolojik malignite, var	0 (0,0)	1 (5,6)	0,450*
Enfeksiyon odakları			
Pnömoni, var	10 (45,5)	7 (38,9)	0,923*
İdrar yolu	6 (27,3)	2 (11,1)	0,258*
Hepatobiliyer sistem	1 (4,5)	1 (5,6)	0,999*
Abdomen	1 (4,5)	2 (11,1)	0,579*
Kateter	4 (18,2)	5 (27,8)	0,705*
Menenjit	0 (0,0)	0 (0,0)	0,999*
Selülit	2 (9,1)	1 (5,6)	0,999*
Septik artrit	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999*
Primer bakteriyemi odak belli değil	0 (0,0)	1 (5,6)	0,450*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kull

Tablo 27’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=40); 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların, IVIg almayan hastalara göre 60 günlük mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,033); buna göre IVIg tedavisi almayan hastalardaki 60 gün içerisinde ex olanların oranı, 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Diğer yandan 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastaların, IVIg almayan hastalara göre sistolik, diastolik kan basıncı, kalp hızı, SOFA skoru ortancaları ve diğer klinik bilgilere ait oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (her biri için p>0,05).

Tablo 27. XDR patojen üremesi olan hastalarda 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ve IVIg tedavisi almayanların bazı klinik bilgilerinin ve 30, 60 ve 90 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması

	IVIg ilk 1 ve 2, gün		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=18)	
Sistolik kan basıncı	86,5 [70,0 – 132,0]	93,0 [80,0 – 160,0]	0,254* *
Diastolik kan basıncı	46,0 [42,0 – 84,0]	60,0 [40,0 – 100,0]	0,253* *
Kalp hızı	114,0 [95,0 – 145,0]	116,0 [79,0 – 125,0]	0,763* *
SOFA skoru ****	9,5 [3 – 11]	9,5 [5 – 15]	0,200* *
SOFA (IVIg alan hastalarda veriliş anındaki değer)	[–]	10 [5 – 16]	-
Hipotansiyon, var	20 (90,9)	17 (94,4)	0,999*
Vazopressör ihtiyacı, var	18 (81,8)	14 (77,8)	0,999*
Akut böbrek hasarı, var	15 (68,2)	9 (50,0)	0,399*
Hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, var	7 (31,8)	7 (38,9)	0,894*
Akut veya kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz, var	10 (45,5)	7 (38,9)	0,923*
Hepatobiliyer Disfonksiyon, var	3 (13,6)	5 (27,8)	0,430*
Disemine intravasüler koagülasyon, var	4 (18,2)	4 (22,2)	0,999*
Solunum yetmezliği, var	11 (50,0)	9 (50,0)	0,999*
Trombositopeni, var	15 (68,2)	16 (88,9)	0,149*
GKS düşüşü, var	6 (27,3)	4 (22,2)	0,999*
Yoğun bakımda yatış süresi	9,0 [2,0 – 48,0]	14,0 [3,0 – 30,0]	0,693* *
Mortalite (30 gün), ex	17 (77,3)	12 (66,7)	0,498*
Mortalite (60 gün), ex	21 (95,5)	12 (66,7)	0,033*
Mortalite (90 gün), ex	21 (95,5)	13 (72,2)	0,073*

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**, Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tablo 28’de XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=40); 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastaların, IVİg almayan hastalara göre total bilirubin, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0,010, p=0,025 ve p=0,017); buna göre 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastalarda total bilirubin ortancası anlamlı düzeyde yüksek iken lenfosit ve trombosit sayısı ortancası anlamlı düzeyde daha düşüktür. Diğer yandan 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastaların, IVİg almayan hastalara göre diğer yatış parametrelerine ait değer ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 28. XDR patojen üremesi olan hastalarda; 1 ve 2. gün IVİg tedavisi alan hastalar ile IVİg tedavisi almayanların yatış parametrelerine ait değer ortancalarının karşılaştırılması

	IVİg ilk 1 ve 2, gün		p
	Hayır (n=22)	Evet (n=18)	
Yatış değerleri			
Total bilirubin mg/dL	0,7 [0,2 – 2,7]	1,6 [0,2 – 10,3]	0,010*
AST U/L	23,5 [5,0 – 355,0]	27,0 [5,0 – 186,0]	0,615*
INR	1,2 [0,9 – 1,7]	1,2 [0,9 – 1,8]	0,409*
PTZ sn	13,7 [11,1 – 19,3]	13,8 [10,2 – 21,0]	0,474*
APTZ %	31,0 [18,6 – 62,0]	34,1 [21,6 – 56,3]	0,406*
D-dimer µg/L FEU	3124,0 [2615,0 – 4375,0]	4318,0 [471,0 – 4545,0]	0,688*
Albümin g/dL	2,8 [1,8 – 4,3]	2,8 [1,8 – 3,5]	0,788*
Globulin g/dL	2,5 [1,5 – 5,0]	2,2 [1,3 – 4,7]	0,129*
CRP mg/L	225,5 [53,0 – 329,0]	234,5 [32,0 – 366,0]	0,334*
LDH U/L	288,0 [155,0 – 1409,0]	305,5 [99,0 – 868,0]	0,668*
Üre mg/dL	105,0 [14,0 – 268,0]	77,0 [24,0 – 317,0]	0,265*
Kreatin mg/dL	2,5 [0,3 – 9,4]	1,3 [0,5 – 5,9]	0,446*
Ürik asit mg/dL	5,8 [1,0 – 16,8]	3,8 [0,9 – 10,7]	0,661*
Plazma sodyum mEq/L	133,5 [125,0 – 147,0]	133,0 [119,0 – 145,0]	0,495*
Nötrofil sayısı	4085,0 [0,0 – 19700,0]	73,0 [0,0 – 15160,0]	0,065*
Nötrofil yüzdesi	79,0 [0,0 – 93,2]	14,7 [0,0 – 92,9]	0,397*
Lenfosit sayısı	450,0 [0,0 – 5840,0]	130,0 [0,0 – 3660,0]	0,025*
Hemoglobin g/dL	8,7 [6,8 – 12,8]	9,0 [6,9 – 14,0]	0,691*
Trombosit sayısı	119500,0 [2000,0 – 498000,0]	31000,0 [5000,0 – 349000,0]	0,017*
MPV	10,9 [0,0 – 12,5]	11,4 [8,7 – 12,7]	0,363*
MPV/platelet	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,295*
Troponin-T ng/L	83,0 [14,0 – 763,0]	75,5 [13,0 – 278,0]	0,847*
Laktat mmol/L	2,8 [0,6 – 9,4]	3,4 [2,2 – 7,2]	0,202*
Prokalsitonin µg/L	3,0 [0,3 – 50,0]	7,0 [2,2 – 100,0]	0,066*
NT-proBNP ng/L	8761,0 [2753,0 – 51268,0]	4665,5 [369,0 – 48404,0]	0,270*
Ferritin µg/L	688,5 [329,0 – 20131,0]	2907,0 [434,0 – 29977,0]	0,286*
MALS, var	4 (18,2)	8 (44,4)	0,145**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Mann-Whitney U test kullanıldı.

**. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 29’da XDR patojen üremesi olan hastalarda (n=40); 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan hastalardaki karbapenem dirençli enterobacteriaceae üreme oranı, IVIg tedavisi almayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,030).

Diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (her biri için p>0,05).

Tablo 29. XDR patojen üremesi olan hastalarda; 1 ve 2. gün IVIg tedavisi alan ile IVIg tedavisi almayanların mikrobiyolojik parametrelere ait oranların karşılaştırılması

	IVIg ilk 1 ve 2, gün		p*
	Hayır (n=22)	Evet (n=18)	
Mikrobiyolojik veriler			
Köken			
Hastane kaynaklı	19 (86,4)	17 (94,4)	0,613
Toplum kaynaklı	3 (13,6)	1 (5,6)	
Üreme			
ESBL pozitif enterobacteriaceae (%)	1 (4,5)	2 (11,1)	0,579
Karbapenem dirençli enterobacteriaceae (%)	6 (27,3)	12 (66,7)	0,030
Metisilin dirençli stafilokok aureus (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
Psödomonas sp. (%)	9 (40,9)	4 (22,2)	0,360
Acinetobacter baumannii(%)	10 (45,5)	4 (22,2)	0,230
Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (%)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,492
Kandida sp. (%)	1 (4,5)	1 (5,6)	0,999
CMV enfeksiyonu (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,450
Asperigillus sp (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,450
Enterococcus faecalis (%)	4 (18,2)	2 (11,1)	0,673
ESBL negatif enterobacteriaceae (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
Metisilin duyarlı stafilokok aureus (%)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,999
Diğer üremeler (%)	1 (4,5)	1 (5,6)	0,999
Gram negatif, var	21 (95,5)	18 (100,0)	0,999
Gram pozitif, var	7 (31,8)	2 (11,1)	0,149
Bakteriyemi, var	16 (72,7)	15 (83,3)	0,476
Uygun antibiyotik almış mı?, evet	9 (40,9)	9 (50,0)	0,798

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyöz bir sürece karşı konağın oluşturduğu kontrolsüz immünolojik yanıt ve buna bağlı ortaya çıkan çoklu organ yetmezliği tablosudur. Sepsis ve septik şokta erken tanı, hızlı enfeksiyon kontrolü, ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve hemodinamik stabilizasyon için uygulanan tedavilere rağmen mortalite oranı %50 civarındadır (2). Bu yüksek mortalite nedeniyle ek tedavi modaliteleri araştırılmaya devam etmektedir. Sepsis patofizyoloji-immünolojinin daha iyi anlaşılması ve gen ekspresyon analizlerinin kullanılmasıyla beraber, yeni tedavi ajanları üzerine çalışmalar hızla devam etmektedir (14).

Poliklonal IVIg tedavisinin sepsiste kullanımı 30 yılı aşkın süredir araştırılmaktadır. Yapılan erken dönem retrospektif çalışmalarda IVIg tedavisinin etkin olduğu sonuçları çıkmasına rağmen, prospektif çalışmalarda ve metaanalizlerde bu etki sınırlı sayıda çalışmada gösterilebilmiştir (141, 142).

IVIg tedavisinin, randomize kontrollü çalışmalarda etkisi tam olarak gösterilememiş olsa da, klinisyenler arasında etkin olduğu görüşü hâkimdir. Olasılıkla, IVIg tedavisinin belirli alt grup özelliklerine sahip hastalarda etkin olabileceği söz konusu olabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, IVIg tedavi dozunun 1,5-2gr/kg dozunda olması, sepsis başlangıcı sonrasında en kısa sürede başlanması, ağırlıklı olarak IgM zengin preparatların uygulanmasının, başarı şansını artıracığı görüşü hakimdir (144, 145, 148).

Aynı şekilde hastaların inflamatuvar durumlarına ve immün paralizi markerlarına yönelik sınıflandırmalar yaparak IVIg tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar devam etmektedir. Mevcut ve geliştirilmekte olan biyomarkerların yanında sepsise sebep olan mikrobiyolojik etkenlerin IVIg tedavisinin etkinliğini etkileyebileceği görüşü de hakimdir (156, 157).

Sepsis-3 kriterlerine göre seçilmiş, 102 tanesi poliklonal IVIg tedavisi alan toplamda 245 hastayı içeren çalışmamızda, ölen hastalarda, yaşayanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek SOFA skoru, daha fazla vasopressör ihtiyacı, daha fazla nötropenik ateş ve immünsupresif tedavi geçmişi varlığı vardır. Laboratuvar olarak, ölen hastalarda yaşayanlarla karşılaştırmada, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek LDH düzeyi, laktat düzeyi, ferritin düzeyi, MALS varlığı, XDR üremesi varlığı ve daha düşük albümin varlığı vardır. Bazal değerler değil belki ama erken dönem değişimlerde, 30 günlük mortalitede, yaşayan hastalarda, ölenlerle karşılaştırıldığında, daha iyi CRP düşüşü, CRP/Albumin oranı düşüşü, prokalsitonin düşüşü ve hemodiyaliz gerekliliğinden bağımsız NTproBNP düşüşü olduğu görülmüştür. Özellikle son zamanlarda artmış sistemik inflamatuvar durumlarda, miyokard

etkilenme belirteci olarak kullanılmaya başlanan NTproBNP'nin, sepsis hastalarında, yakın gelecekte, izlem parametreleri arasına gireceği düşünülmüştür (162).

Öncelikli olarak, IVIg tedavisi alan ve almayanların genel karşılaştırılmasında; 30, 60 ve 90 gün mortalitenin değerlendirilmesi sonucunda anlamlı fark görülmemiştir. Ancak, IVIg alan gruptaki hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı daha fazla trombositopeni varlığı, lenfopeni varlığı, hiperferritinemi varlığı, hiperbilirubinemi varlığı, XDR üremesi varlığı ve MALS varlığı olması dikkat çekicidir. Yüksek mortalite ile seyrettiği bilinen, özellikle bu sendromun tedavi grubunda daha sık olmasına rağmen, iki grup arasında mortalite farkı çıkmamasının da ayrıca önemli olduğunu düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda gösterilmesinin yanında otörler tarafından da sıkça belirtilen (150) IVIg tedavisinin erken dönemde uygulanmasının daha faydalı olduğu görüşü nedeniyle, tedavi grubundaki hastalar sepsis başlangıcı sonrasında uygulanan tedavinin zamanlamasına görede incelenmiştir. Gerek hasta sayımızdaki sınırlılık gerekse ilk 48 saat uygulamanın faydasının ortaya konması nedeniyle IVIg tedavisini ilk 48 saat alan hastalar ile tedavi almayan hastalar karşılaştırıldı. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında yukarıda belirtilene benzer farklılıklar görülmüştür ve 30, 60, 90 gün mortalite farkı saptanmamıştır.

IVIg tedavisini ilk 48 saat alan ve IVIg almayan hastaları içeren popülasyonda yapılan alt grup analizlerinde; XDR patojen üremesi olan hastalarda, IVIg tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı mortalite farkı saptanmıştır (%95,4 vs %66,6 $p=0,033$). Bu alt grupta yapılan karşılaştırmalarda, tedavi almayan grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ancak tedavi alan grupta bilirubin yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeninin daha sık olduğu görülmüştür. XDR patojen üremesi olan sepsis hastalarında IgM zengin IVIg tedavisi uygulamasının etkisi daha önce Bourboulis ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (149). 97 hastayı içeren retrospektif çalışmada tedavi alan grupta anlamlı olarak mortalitenin daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, IgM fakir IVIg tedavisi kullanılmasına rağmen, aynı hasta grubunda IVIg ile daha anlamlı sağ kalım oranı sağlandığı gösterilmiştir.

SOFA 8 ve üzeri hastalarda yapılan alt grubu analizlerinde 90 günlük mortalite analizinde IVIg ilk 48 saatte alan hastalar ile tedavi almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın fark görülmüştür (%54,2 vs %73,2 $p=0.051$). Son dönemde literatürde organ yetmezliği 2 veya daha fazla olan hastalarda IVIg tedavisinin daha etkin olacağı görüşü sıkça vurgulanmaktadır. Mevcut sonuçlarımız bu düşüncüyü kısıtlı da olsa destekler niteliktedir. Ayrıca IVIg ilk 48 saat alan hastaların, almayanlarla karşılaştırılmasında, bu grupta, anlamlı daha fazla trombositopeni, lenfopeni, hiperbilirubinemi, hiperferritinemi, MALS varlığı, XDR üremesi ve bakteriyemi varlığı yine dikkat çekicidir. Ancak konuyla ilgili daha büyük popülasyonlu prospektif çalışma ihtiyacı mevcuttur.

Çalışmamızda sepsiste mortalite öngörücüsü parametreler için ayrıca analizler yapılmıştır. Yapılan regresyon analizinde araştırılan parametreler içinde serum albümin, serum LDH, serum ferritin ve MALS varlığı tek değişkenli analizde anlamlı parametre olarak saptanmıştır. MALS varlığı ve serum albümin çok değişkenli analizde anlamlı olarak saptanmamıştır. Serum ferritin ve serum LDH hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle mevcut modellemeye eklenememesi üzerine ROC analizinde elde edilen eşik değerler kullanılarak tekrar çok değişkenli regresyon analizi uygulanmıştır. Yapılan ROC analizinde, %50 sensitivite ve %71,58 spesifite ile LDH değişkeninin kestirim değeri (cut off) 324 U/L olarak (AUC=0,593, p=0,035), %61,54 sensitivite ve %80,9 spesifite ile ferritin değişken skorunun kestirim değeri (cut off) 1518 µg/L olarak tespit edilmiştir (AUC=0,732, p<0,001). Çoklu regresyon analizi sonucunda serum ferritin >1518 µg/L olması mortalite öngörücüsü belirteç olarak bulunmuştur. Ancak serum LDH istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Erişkin yaş grubunda hiperferritineminin sepsiste mortalite belirteci olarak değerinin değerlendirilmesi için fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmada ferritin değeri >500ng/ml olanlarda ölüm riskinin 3.2 arttığı görülmüştür (127). 2011 yılında Bennet ve arkadaşlarının pediatrik yoğun bakıma hastalarında yaptığı çalışmada ferritin>3000ng/ml olması 4.3 kat mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (128). 2017 yılında Carcillo ve arkadaşlarının pediatrik septik hastalarda yaptığı çalışmada ferritin >1980 ng/ml üzerinde olması mortalite belirteci olarak bulunmuştur (129).

2017 yılında Kyriazopoulou ve arkadaşlarının sepsis ve MAS birlikteliğini değerlendiren çalışmada MALS tanımlanmıştır. Bu tanımlamada karaciğer disfonksiyonu yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu beraber bulunması veya Hscore >151 olması kriter olarak alınmıştır. Bu çalışmada sepsis hastalarında MAS bulgularının olması erken dönemde bağımsız mortalite öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (134). Çalışmamızda bu sonuçlara benzer nitelikte MALS bulunan hastalarda tek değişkenli regresyon analizine göre mortalite için risk faktörü olduğu görülmektedir.

Serum LDH düzeyinin sepsiste mortalite prediktörü olarak değerlendirilmesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2018 yılında Lu ve arkadaşları tarafından retrospektif çalışmada LDH düzeyinin normal değerinden yüksek olması (>225 u/l) 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (118). Çalışmamızda yapılan ROC analizinde %50 sensitivite ve %71,58 spesifite ile LDH değişkeninin kestirim değeri (cut off) 324 U/L olarak (AUC=0,593, p=0,035) bulunmuştur.

6. SONUÇ

Sepsis, yoğun bakımlarda önemli mortalite sebeplerinden biridir. Hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması sonrasında ek tedavi modalite seçenekleri giderek artmaktadır. Poliklonal IVIg tedavisi uzun dönemdir kullanımı ve yan etki profili açısından güvenilir olması nedeniyle seçilmiş hastalarda ciddi tedavi seçeneklerinden biridir. Ayrıca erken dönemde, SOFA gibi organ yetmezliği skorlamalarının yanında, sepsiste mortaliteyi öngörücü, biyobelirteçlerin varlığına ihtiyaç vardır. Bunlar sayesinde, hem prognoz ortaya konması hem de ek tedavilerin hasta bazında değerlendirilmesi, şüphesiz hasta sağ kalımı üzerine potansiyel fayda sağlayacaktır.

Bu çalışma tek merkezli 245 sepsis ve septik şok hastasının retrospektif olarak değerlendirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Çalışmamız, sepsiste IVIg kullanımı için, XDR patojen üremesi olan yoğun bakım hastaları ve ayrıca SOFA skoru 8 ve üzerinde olan çoklu organ yetmezliği riski yüksek hastaların (MALS varlığı olan), aday alt gruplar olduğunu düşündürmektedir.

Erken dönem IVIg kullanımının (ilk 48 saat), aynı şekilde, yüksek riskli popülasyonda, istatistiksel olarak sınırdan anlamlı avantaj sağladığını göstermiş olduğumuz bu çalışmada, izlemde CRP takibinin, prokalsitonin takibinin, ferritin takibinin ve hatta NTproBNP takibinin, daha büyük çalışmalarla da desteklendiğinde, gelecekte sepsis prognoz takip parametreleri olabileceği düşünülmüştür. Hiç şüphe yoktur ki, elde ettiğimiz sonuçların daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği açıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801–10.
2. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011 Nov;140(5):1223–31.
3. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):176–89.
4. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras JI, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect*. 2016 May;72(5):525–36.
5. de la Torre MC, Torán P, Serra-Prat M, Palomera E, Güell E, Vendrell E, et al. Serum levels of immunoglobulins and severity of community-acquired pneumonia. *BMJ open Respir Res*. 2016;3(1):e000152.
6. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23–36.
7. 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 Jun;101(6):1644–55.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
10. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):4–11.
11. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 2020 Jan;395(10219):200–11.

12. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
13. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323–9.
14. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar;13(3):260–8.
15. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan;348(2):138–50.
16. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jun;72(6):1491–501.
17. Opal SM, Fisher CJJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med*. 1997 Jul;25(7):1115–24.
18. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Vincent J-L, Angus DC, Aikawa N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010 Aug;38(8):1685–94.
19. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med*. 2014 Apr;20(4):195–203.
20. 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 Med*. 2017 Mar;43(3):304–77.
21. Cohen J, Opal S, Calandra T. Sepsis studies need new direction. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jul;12(7):503–5.
22. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 1930 Sep;52(4):561–71.
23. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb;340(6):448–54.

24. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993 Apr;91(4):1351–7.
25. McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR. Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1997 Dec;48(6):371–4.
26. Salluh JIF, Soares M, Coelho LM, Bozza FA, Verdeal JCR, Castro-Faria-Neto HC, et al. Impact of systemic corticosteroids on the clinical course and outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2011 Apr;26(2):193–200.
27. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care.* 2011;15(3):R129.
28. Silvestre JP da S, Coelho LM da C, Póvoa PMSR. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J Crit Care.* 2010 Dec;25(4):657.e7-12.
29. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology.* 1999 May;42(1–3):23–30.
30. Pepys MB, Booth SE, Tennent GA, Butler PJ, Williams DG. Binding of pentraxins to different nuclear structures: C-reactive protein binds to small nuclear ribonucleoprotein particles, serum amyloid P component binds to chromatin and nucleoli. *Clin Exp Immunol.* 1994 Jul;97(1):152–7.
31. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Aug;16(8):735–7.
32. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:124021.
33. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* 2009 May;35(5):909–13.
34. Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *J Crit Care.* 2020 Apr;56:73–9.
35. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003 Jun;123(6):2043–9.

36. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Jun;40(12):1855–7.
37. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JMG, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125.
38. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011 Jul;15(4):R169.
39. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Sep;39(5):854–61.
40. Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, O’Neil JA, Miller RE, Roos BA. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *J Biol Chem*. 1984 Mar;259(5):2870–4.
41. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock*. 2009 Jun;31(6):586–91.
42. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 1998 Dec;24(8):745–50.
43. Braithwaite S. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. Vol. 28, *Critical care medicine*. United States; 2000. p. 586–8.
44. Redl H, Schiesser A, Tögel E, Assicot M, Bohuon C. Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock*. 2001 Jul;16(1):25–7.
45. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1605–8.
46. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013 Nov;40(5):358–65.
47. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2015 Mar;43(3):212–21.
48. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr;13:158.

49. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 May;32(5):1166–9.
50. Magrini L, Travaglino F, Marino R, Ferri E, De Berardinis B, Cardelli P, et al. Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17 Suppl 1:133–42.
51. Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls M-R, Martínez-Riera A, González-Reimers E, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw*. 2010 Mar;21(1):19–26.
52. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2014 Jul;7:458.
53. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent J-L, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2011;15(2):R88.
54. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):781–9.
55. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206527.
56. Ballmer-Weber BK, Dummer R, Küng E, Burg G, Ballmer PE. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer*. 1995 Jan;71(1):78–82.
57. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet (London, England)*. 1985 Apr;1(8432):781–4.
58. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab*. 2013;59(9–10):945–52.

59. Godínez-Vidal AR, Correa-Montoya A, Enríquez-Santos D, Pérez-Escobedo SU, López-Romero SC, Gracida-Mancilla NI. Is albumin a predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis? *Cir Cir*. 2019;87(5):485–9.
60. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2018 Dec;33(12):687–94.
61. Shen X-F, Cao K, Jiang J-P, Guan W-X, Du J-F. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med*. 2017 Sep;21(9):1687–97.
62. Gradel KO, Vinholt PJ, Magnussen B, Pedersen C, Jensen TG, Kolmos HJ, et al. Hypoalbuminaemia as a marker of trans-capillary leakage in community-acquired bacteraemia patients. *Epidemiol Infect*. 2018 Apr;146(5):648–55.
63. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2019 Apr;38(4):743–6.
64. Tingle SJ, Severs GR, Goodfellow M, Moir JA, White SA. NARCA: A novel prognostic scoring system using neutrophil-albumin ratio and Ca19-9 to predict overall survival in palliative pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2018 Sep;118(4):680–6.
65. Tawfik B, Mokdad AA, Patel PM, Li HC, Huerta S. The neutrophil to albumin ratio as a predictor of pathological complete response in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiation. *Anticancer Drugs*. 2016 Oct;27(9):879–83.
66. Gong Y, Li D, Cheng B, Ying B, Wang B. Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Epidemiol Infect*. 2020 Apr;148:e87.
67. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321.
68. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132109.
69. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2018 Oct;7(10).

70. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(24):e14834.
71. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Mar;38(3):641–7.
72. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(46):e18029.
73. 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. *Am J Emerg Med*. 2017 Feb;35(2):234–9.
74. Sarı R, Karakurt Z, Ay M, Çelik ME, Yalaz Tekan Ü, Çiyiltepe F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turkish J Med Sci*. 2019 Oct;49(5):1336–49.
75. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014 Oct;112(4):666–77.
76. Lundahl TH, Petersson J, Fagerberg IH, Berg S, Lindahl TL. Impaired platelet function correlates with multi-organ dysfunction. A study of patients with sepsis. *Platelets*. 1998;9(3–4):223–5.
77. Moreau D, Timsit J-F, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar J-R, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1735–41.
78. 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.
79. Lancé MD, Sloep M, Henskens YMC, Marcus MAE. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2012 Nov;18(6):561–8.
80. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013 Jun;13(2):333–8.

81. 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*. 2017 Mar;47(3):323–30.
82. Zheng C-F, Liu W-Y, Zeng F-F, Zheng M-H, Shi H-Y, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2017 Sep;21(1):238.
83. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2017;44(3):967–81.
84. Toda M, Tsukioka T, Izumi N, Komatsu H, Okada S, Hara K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with non-small cell lung cancer treated with surgery and postoperative adjuvant chemotherapy. *Thorac cancer*. 2018 Jan;9(1):112–9.
85. 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 Jan;9(1):e022896.
86. Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, Suzuki N, Ito M. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul;20(14).
87. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar;6(3):261–8.
88. Maisel A, Mueller C, Adams KJ, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):824–39.
89. Kim H-N, Januzzi JLJ. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011 May;123(18):2015–9.
90. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):341–66.
91. Ahmed W, Zafar S, Alam AY, Ahktar N, Shah MA, Alpert MA. Plasma levels of B-type natriuretic Peptide in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction: prognostic significance and therapeutic implications. *Angiology*. 2007;58(3):269–74.
92. Santos-Araújo C, Leite-Moreira A, Pestana M. Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35(3):227–33.

93. Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock*. 2006 Aug;26(2):134–9.
94. Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):660–5.
95. Chen Y, Li C. Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *Am J Emerg Med*. 2009 Jul;27(6):701–6.
96. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakynthinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care*. 2014 May;18(3):R94.
97. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Apr;35(4):1019–26.
98. Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Barclay J, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia*. 2005 Jan;60(1):16–21.
99. Guaricci AI, Santoro F, Paoletti Perini A, Ioffredo L, Trivedi C, Pontone G, et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock. *Acta Cardiol*. 2015 Oct;70(5):545–52.
100. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 May;16(3):R74.
101. Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kashani K, et al. Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes*. 2020 Feb;4(1):50–64.
102. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009 Oct;136(4):974–82.
103. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec;60(23):2427–63.

104. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai H-S, Afessa B, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):759–65.
105. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):790–800.
106. Klouche K, Pomet S, Amigues L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Machado S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality. *J Intensive Care Med*. 2014;29(4):229–37.
107. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):965–9.
108. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega J-C. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013 Jul;39(7):1181–9.
109. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep;6(9).
110. Cheng S-C, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S, Kumar V, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*. 2014 Sep;345(6204):1250684.
111. Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol*. 2016 Apr;17(4):406–13.
112. L'Her E, Sebert P. A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct;164(8 Pt 1):1444–7.
113. Kelly B, O'Neill LAJ. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res*. 2015 Jul;25(7):771–84.
114. Douglas JJ, Walley KR. Metabolic changes in cardiomyocytes during sepsis. *Crit Care*. 2013 Sep;17(5):186.
115. Corcoran SE, O'Neill LAJ. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest*. 2016 Oct;126(10):3699–707.
116. Li H, Xiong W, Liu H, Yi S, Yu Z, Liu W, et al. Serum LDH level may predict outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with a 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors in China. *Chin J Cancer Res*. 2017 Apr;29(2):156–65.

117. Marmorino F, Salvatore L, Barbara C, Allegrini G, Antonuzzo L, Masi G, et al. Serum LDH predicts benefit from bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2017 Jan;116(3):318–23.
118. Lu J, Wei Z, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res*. 2018 Aug;228:314–21.
119. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1670–7.
120. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95–104.
121. Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003 Aug;24(8):449–55.
122. Berberat PO, Katori M, Kaczmarek E, Anselmo D, Lassman C, Ke B, et al. Heavy chain ferritin acts as an antiapoptotic gene that protects livers from ischemia reperfusion injury. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2003 Sep;17(12):1724–6.
123. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug;11:185.
124. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update. *Blood Rev*. 2014 Jul;28(4):135–42.
125. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
126. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
127. Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007 Dec;96(12):1829–31.
128. Bennett TD, Hayward KN, Farris RWD, Ringold S, Wallace CA, Brogan T V. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2011 Nov;12(6):e233-6.

129. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, Telford R, Jimenez-Bacardi A, Shakoory B, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2017 Feb;18(2):143–50.
130. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020 May;24(1):244.
131. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145–59.
132. Halacli B, Unver N, Halacli SO, Canpinar H, Ersoy EO, Ocal S, et al. Investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in severe sepsis patients. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:185–90.
133. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):275–81.
134. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017 Sep;15(1):172.
135. Durandy A, Kaveri S V, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch J V, et al. Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2009 Dec;158 Suppl 1(Suppl 1):2–13.
136. Barahona Afonso AF, João CMP. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*. 2016 Mar;6(1):15.
137. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. A historical review. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13593.
138. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1–46.
139. Trautmann M, Held TK, Susa M, Karajan MA, Wulf A, Cross AS, et al. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. *Clin Exp Immunol*. 1998 Jan;111(1):81–90.

140. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Aug;37(3):333–40.
141. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2686–92.
142. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2693–701.
143. Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, Maas Enriquez M, Schmitt D V, Mohr F-W, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):716–23.
144. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med*. 2007 Feb;146(3):193–203.
145. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2677–85.
146. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, Kienast J, Cornely O, Salat C, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1319–25.
147. Toth I, Mikor A, Leiner T, Molnar Z, Bogar L, Szakmany T. Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic-shock-induced multiple organ failure: pilot study. *J Anesth*. 2013 Aug;27(4):618–22.
148. Cavazzuti I, Serafini G, Busani S, Rinaldi L, Biagioni E, Buoncristiano M, et al. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1888–96.
149. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tziolos N, Routsis C, Katsenos C, Tsangaris I, Pneumatikos I, et al. Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):499–506.

150. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Nieto Yabar M, Istrati T, Baronio S, et al. Effects of the timing of administration of IgM- and IgA-enriched intravenous polyclonal immunoglobulins on the outcome of septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2018 Dec;8(1):122.
151. Kakoullis L, Pantzaris N-D, Platanaki C, Lagadinou M, Papachristodoulou E, Velissaris D. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J Crit Care*. 2018 Oct;47:30–5.
152. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019 Feb;9(1):27.
153. Iizuka Y, Sanui M, Sasabuchi Y, Lefor AK, Hayakawa M, Saito S, et al. Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2017 Jul;21(1):181.
154. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Bianchi M, Zornada F, Rosato I, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care*. 2012 Apr;27(2):167–71.
155. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock*. 2005 Apr;23(4):298–304.
156. Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, Ferrer M, Opal SM, Singer M, et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med*. 2018 Apr;44(4):438–48.
157. Kalvelage C, Zacharowski K, Bauhofer A, Gockel U, Adamzik M, Nierhaus A, et al. Personalized medicine with IgGAM compared with standard of care for treatment of peritonitis after infectious source control (the PEPPER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Mar;20(1):156.
158. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Oct;67(9):1434–6.

159. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Raşa K, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018;13:58.
160. Hutt E, Kramer AM. Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. *J Fam Pract.* 2002 Aug;51(8):709–16.
161. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Mar;18(3):268–81.
162. Bozkurt D, Bozgul SMK, Emgin O, Butun O, Kose T, Simsek E, Hekimgil M, Kilic S. Mortal Interaction Between Hemophagocytic Syndrome and Newly Developed Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):395-401

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne?
“İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis Ve Septik Şok Tanısı İle İzlenen Hastalarda Mortalite Belirteçleri Ve Poliklonal İntravenöz Immunglobulin Tedavisinin Sağkalım Üzerine Etkilerinin Retrospektif İncelenmesi”
Bu çalışmanın amacı ne?
Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis ve septik şok tanısı ile izlenen hastalarda dosya ve hastane sisteminden kayıtlı verileri kullanılarak demografik verileri, laboratuvar tetkikleri incelenerek, hastalığın klinik seyri ve sağkalım belirteçlerinin belirlenmesidir. Bu hastalarda poliklonal İntravenöz İmmünoglobulin tedavisi alan hastalar tedavinin verilme zamanına göre ayrıca değerlendirilecek olup bu tedavinin sağkalıma etkisi de araştırılması amaçlanmıştır.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi’nde takip edilen ve sepsis ve septik şok tanılı hastalara çalışma hakkında bilgi verilecek ve okumakta olduğunuz bu form okutulup çalışmaya katılmak isteyenlerin hasta dosyaları incelenecektir. Hastaların yaş, cinsiyet, mevcut olan hastalıkları ve laboratuvar verilerine bakılıp kaydedilecektir. Hastaların geriye dönük olarak dosyalarına bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve veya ilaç uygulaması yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?
Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için tedavi grupları yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacaktır?
Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için katılım süresi gibi bir sınırlandırma/katılım koşulu yoktur.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Dahil edilme kriterlerini sağlayan tüm hastalar çalışmaya alınacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için sizden herhangi bir materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak sorumluluğunuz yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması olduğu için şahsınıza zararı veya yaptırımı yoktur. Fakat bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı sonuçlar doğuracağını düşündüğümüz çalışmaya katkınız olmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için herhangi bir tedavi uygulama durumu veya tedavi seçimi yoktur.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Çalışma geriye dönük olarak dosya taraması olduğu için herhangi bir gider olmayacaktır. Tarafınıza ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- **Adı, soyadı:** Doç. Dr. Devrim Bozkurt
- 2- **Ulaşılabilir telefon numarası:** 0533 715 27 17
- 3- **Görev yeri:** Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Devrim Bozkurt	
ADRESİ	Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Bornova	
TELEFONU	0533 715 27 17	
TARİH		

XXXXXX

OLGU RAPOR FORMU

Olgu Rapor No		Tarih	
Yaş		Cinsiyet	

Geliş şikayeti (birden fazla olabilir)	
Bilinç değişikliği	
Nefes darlığı	
Çarpıntı	
Genel durum bozukluğu	
Ateş	
Karın ağrısı	
İshal	
Diğer	

Özgeçmiş	
Koroner arter hastalığı	
Hipertansiyon	
Diyabet	
Kronik böbrek yetmezliği	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	
Bağ doku hastalığı	
Diğer	

Poliklonal ivig aldıysa verilme zamanı zamanı

İlk 48 saat	48. saatten sonra	Almadı

30,60,90 gün Mortalite	var	yok
-------------------------------	-----	-----

Laboratuvar sonuçları	
üre	
Creatinin	
Ast/alt	
hemoglobin	
nötrofil	
lenfosit	
Mean platelet volume	
Nötrofil/lenfosit oranı	
Nötrofil yüzdesi/albumin	
C reaktif protein	
Prokalsitonin	
Ntprobnp	
Ldh	
fibrinojen	
Bilürubin	
pz	
aptz	
inr	
Ferritin	

Nötrofil yüzdesi	
Üreyen mikroorganizma	
Üreme yeri-köken	
Troponin	





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :E-99166796-050.06.04-207459
Konu :Onay Kararı 21-6.1T/54

Doç Dr. Devrim BOZKURT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " **İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis Ve Septik Şok Tanısı İle İzlenen Hastalarda Mortalite Belirteçleri Ve Poliklonal İntravenöz Immunglobulin Tedavisinin Sağkalım Üzerine Etkilerinin Retrospektif İncelenmesi** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSNH71C923

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/eg-universitesi-ebys>

Adres:Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir

Telefon:+90 (232) 311 21 10 Faks:+90 (232) 339 90 90

Web:www.ege.edu.tr

Kep Adresi:eguniversitesi@egeuniversitesi.hs03.kep.tr

Bilgi için: Halide TATAR
Unvanı: Şef



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.