



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

KLİNİĞİ

**SEPSİS TANISI VE PROGNOZ TAHMİNİNDE SIRS, SOFA, QSOFA VE
QSOFA + LAKTAT KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. AYŞİN KILINÇ TOKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ŞÜKRAN KÖSE

İZMİR-2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

KLİNİĞİ

**SEPSİS TANISI VE PROGNOZ TAHMİNİNDE SIRS, SOFA, QSOFA VE
QSOFA + LAKTAT KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. AYŞİN KILINÇ TOKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ŞÜKRAN KÖSE

İZMİR-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2. 1. EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2. 2. TANIMLAR	13
2. 2. 1. Enfeksiyon	13
2. 2. 2. Bakteriyemi	13
2. 2. 3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic inflammatory response syndrome) (SIRS).....	13
2. 2. 1. Sepsis-3 (2016)	16
2. 2. 2. Septik Şok	16
2. 2. 3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	16
2. 2. 4. Quick SOFA (qSOFA) kiteri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı eğitimim süresince her konuda desteğini esirgemeyen, değerli hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükran Köse'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince hem mesleki hem kişisel konularda destek ve yardımları ile hep yanımda olan ve uzmanlık tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Melda Türken ve Uzm. Dr. Bengü Gireniz Tatar' a,

Eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Süheyla Serin Senger, Doç. Dr. Sabri Atalay, Başasistan Uzm. Dr. Gürsel Ersan, Uzm. Dr. Gülgün Akkoçlu, Uzm. Dr. Selim Topaloğlu, Uzm. Dr. Sevgül İşeri, Uzm. Dr. Şakir Güler ve Uzm. Dr. Recep Balık'a, her zaman birlikte olmaktan büyük mutluluk duyduğum arkadaşım Uzm. Dr. Pelin Adar'a ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman benimle hissettiğim, çocukları için hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem Ayşe Kılınç'a ve babam Cengiz Kılınç'a, tanıdığım günden bu yana her konuda her zaman yanımda olan, her türlü desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim İbrahim Toker'e, varlıkları ile hayatıma anlam katan çocuklarım, kıymetlilerim canım oğlum Mete ve canım kızım Damla'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşin Kılınç Toker

KISALTMALAR

ACCP American Society of Critical Care Medicine: Amerika Kritik Hasta Topluluğu

dk Dakika

dl Desilitre

DM Diyabetes Mellitus

FiO2 Fraksiyone İnspiratuar Oksijen Konsantrasyonu

GKS Glasgow Koma Skoru

Hb Hemoglobin

K Potasyum

KBH Kronik Böbrek Hastalığı

kg Kilogram

KOAH Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

L Litre

mg Miligram

ml Mililitre

mm Milimetre

mm3 Milimetreküp

mmol Milimol

mmHg Milimetre Civa

OAB Ortalama Arteriyel Basınç

Park. Parkinson

PCO2 Parsiyel Karbondioksit Basıncı

pH Hidrojen Konsantrasyonu Eksi Logaritması

PO2 Parsiyel Oksijen Basıncı

qSOFA Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement: Hızlı Tekrarlanan- Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SCCM Society of Critical Care Medicine: Kritik Bakım Topluluğu

SD Standart Deviasyon

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SKB Sistolik Kan Basıncı

SOFA Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement: Tekrarlanan-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA) skoru

Tablo 2. qSOFA (Quick SOFA) Kriteri

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 5. Hastaların SOFA skoru, SIRS, qSOFA, qSOFA+ Laktat kriter puan ortalamaları

Tablo 6. Hastaların SIRS ve qSOFA kriterleri

Tablo 7. Hastaların SOFA skor parametreleri

Tablo 8. Hastaların laboratuvar özellikleri

Tablo 9. Acil servis mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri

Tablo 10. Hastane mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri

Tablo 11. Acil servis ve hastane mortalitesine göre hastaların SOFA skoru30 ROC Eğrisi Analizleri

Tablo 12. SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sepsis tanısında SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri

Şekil 2. Acil servis mortalitesi açısından SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri

Şekil 3. Hastane mortalitesi açısından SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri



ÖZET

Amaç

Sepsis, milyonlarca kişiyi etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Yeni tanımlama ile sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda sepsis tanısında ve prognoz tahmininde SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Metot

Çalışmamız İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında geriye dönük yapıldı. Acil servise gelen 18 yaş üstünde, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafınca sepsis tanısı konulan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriter puanları hesaplandı.

Bulgular

Çalışmamızın yapıldığı beş yıllık dönemde sepsis tanısı konulan toplam 976 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %52.7 (n=514)'si kadındı. Tüm hastaların yaş ortalamaları 72.5 ± 13.7 yıldı. Hastaların en sık ek hastalığı %18.9 (n=184) ile kronik böbrek hastalığı (KBH) idi. Acil servise başvuran ve sepsis tanısı konulan tüm hastaların %37.4'ünün (n=365) hastaneye yattığı ve bu hastaların %52.3'ünün (n=191) öldüğü tespit edildi. Acil servis mortalitesi ise %12.5 (n=122) idi. Hastanede yatış süresinin median değeri 137.5 saat olarak tespit edildi. Hastalarda tespit edilen en sık enfeksiyon kaynağı %24.5 (n=239) ile solunum sistemi idi. Acil serviste alınan kan ve idrar kültürlerinde en sık gram negatif basil ürediği görüldü. Acil serviste qSOFA ve qSOFA+L kriteri ≥ 2 olan hastalarda mortalite oranı daha fazla idi. Hastanede ölen ve yaşayan hastalar arasında SIRS, qSOFA ve qSOFA+L kriterleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Acil serviste ve hastanede ölen hastaların SOFA skoru yaşayan hastalara göre daha yüksekti. SOFA skoru (AUC=0.89) sepsisi tahmin etmede yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. SOFA skoru >11 iken sensitivitesi ve negatif prediktif değeri %100 idi. Acil servis ve hastane mortalitesini tahmin etmede yine SOFA skoru (sırasıyla AUC=0.75 ve 0.72) yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. SOFA skoru >11 ise acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %63.5 ve spesifitesi %78.8 idi. SOFA skoru >9 ise hastane mortalitesini

belirlemede sensitivitesi %65.8 ve spesifitesi %75.5 idi. qSOFA kriteri >1 ise acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %81.7 ve spesifitesi %28.6 idi. Acil servis mortalitesini tahmin etme yeteneği açısından SIRS kriteri istatistiksel olarak anlamlı değilken, hastane mortalitesi tahmin etmede SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterleri anlamlı değildi.

Sonuç

Sonuç olarak alışmamızda SOFA skoru sepsis tanısında yüksek sensitiviteye ve negatif öngörücölüğe sahipti. Acil servis ve hastane mortalite tahmininde yine SOFA skoru yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. Bununla birlikte qSOFA skoru acil servis mortalite tahmininde SOFA skoruna göre daha yüksek sensitiviteye sahipken daha az spesifikti.



ABSTRACT

Objective

Sepsis is a global health problem affecting millions of people. With new identification, sepsis has been defined as life-threatening organ dysfunction resulting from impaired host response to infection. In our study, we aimed to investigate SOFA score, SIRS, qSOFA and qSOFA + Lactate criteria in the diagnosis of sepsis and prognosis.

Method

Our study was performed retrospectively between January 1, 2013 and December 31, 2017 in İzmir Tepecik Training and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. All patients who were diagnosed as sepsis by the infectious diseases and clinical microbiology specialist were included in the study. Demographic and clinical characteristics, SOFA score, SIRS, qSOFA and qSOFA + Lactate criteria scores were calculated.

Results

A total of 976 patients diagnosed with sepsis in a 5-year period were included in the study. 52.7% (n = 514) of the patients were women. The mean age of all patients was 72.5 ± 13.7 . The most common comorbid disease was chronic kidney disease (CKD) with 18.9% (n = 184). It was found that 37.4% (n = 365) of all patients admitted to the emergency department and diagnosed with sepsis were hospitalized and 52.3% (n = 191) of these patients died. Emergency service mortality was 12.5% (n = 122). Median value of hospitalization period was 137.5 hours. The most common source of infection detected in 24.5% patients (n = 239) was the respiratory system. It was found that gram negative bacillus was the most common in the blood and urine cultures. The mortality rate was higher in patients with qSOFA and qSOFA + L criteria ≥ 2 in the emergency department. There was no statistically significant difference in terms of SIRS, qSOFA and qSOFA + L criteria among patients who died in hospital. The patients who died in the emergency service and in the hospital had higher SOFA scores than the living patients. The SOFA score (AUC = 0.89) was highly discriminative in predicting sepsis. While the SOFA score was > 11 , its sensitivity and negative predictive value were 100%. The SOFA score (AUC = 0.75 and 0.72, respectively) in predicting emergency and hospital mortality was high discriminative. While the SOFA score was > 11 , predicting emergency service

mortality's sensitivity was 63.5% and the specificity was 78.8%. The sensitivity was 65.8% and the specificity was 75.5% in determining the hospital mortality with a SOFA score of ≥ 9 . The sensitivity was 81.7% and the specificity was 28.6% in determining the emergency service mortality with a qSOFA criteria ≥ 1 . The SIRS criterion was not statistically significant in terms of the ability to predict emergency service mortality, while the SIRS, qSOFA and qSOFA + Lactate criteria were not significant in predicting hospital mortality

Conclusion

In conclusion, SOFA score in our study had high sensitivity and negative predictivity in the diagnosis of sepsis. The SOFA score had high discriminative ability in predicting the emergency and hospital mortality. However, the qSOFA score was less specific in the emergency service mortality estimation with higher sensitivity than the SOFA score.

1. GİRİŞ

Sepsis tıp tarihindeki en eski ve zor sendromlardan birisidir. Modern antibiyotiklerin ortaya çıkmasına rağmen mikrop teorisi sepsisin patogenezi tam olarak açıklayamamış ve bir çok hasta, etken patojen eradike edilmesine rağmen ölmüştür. Bu nedenle araştırmacılar sepsis patogenezi mikropun değil, konak yanıtının etkili olduğunu öne sürmüşler ve sonrasında uluslararası konsensüsler ile sepsis tanımları geliştirilmiştir (1).

Güncel 2016 yılındaki uluslararası konsensüse göre sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Klinik değerlendirme amaçlı, organ disfonksiyonu “Sequential Organ Failure Assessment (Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (SOFA)” skoru iki ve üzeri olarak tanımlanmış ve %10’un üzerinde hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Septik şok ise daha yüksek mortalitenin olduğu derin dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerle seyreden bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Septik şoklu hastalar, ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg veya daha fazla olması için vasopressör gereksinimi duyan ve hipovoleminin yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olduğu hastalar olarak belirlenmiştir ve bu hastaların hastane mortaliteleri %40’ın üzerinde bildirilmiştir (2).

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koşullarında şüpheli enfeksiyonu olan erişkin hastalarda sepsis nedeni prognoz tayini açısından yatak başı bakılan quick SOFA (qSOFA) skoru kullanılabilir. qSOFA skor pozitifliği ise solunum sayısının dakikada 22 veya üzerinde olması, mental durum değişikliği veya sistolik kan basıncının 100 mmHg veya altında olması kriterlerinin en az 2 tanesinin olması olarak tanımlanmaktadır(2). Sepsisin klinik tanısında SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) kriterlerinin qSOFA’ dan daha üstün olduğu ve qSOFA’ nın ise hastane içi mortaliteyi göstermede SIRS’ tan daha üstün olduğu gösterilmiştir(3). Uluslararası klinik uygulama kılavuzları, sepsisin hızla tanımlanmasını ve geniş spektrumlu antibiyotik ajanlar ve intravenöz sıvılar ile tedavinin başlanmasını önermektedir. Ancak, sepsisin ne kadar hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerektiği konusunda tartışmalar devam etmektedir(4).

2017 yılında yapılan kapsamlı bir çalışmada sepsisli hastalarda antibiyotik başlanmadan önce kan kültürü alınması, laktat ölçümü ve geniş spektrumlu

antibiyotik uygulamasının hastane içi mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(5). Sepsiste laktat yüksekliği şok ve organ yetmezliğinden bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkili ve laktatın erken klirensi ise mortalitenin iyileşmesi ile ilişkilidir(6).

Çalışmamızda SIRS, SOFA, qSOFA ve laktat+qSOFA kriterlerinin sepsis tanısında ve prognoz tahminindeki değerlerini araştırmak amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendromdur. Sepsis ve oluşan inflamatuvar yanıt çoklu organ disfonksiyonu sendromuna ve ölüme neden olabilmektedir. Yüksek mortalitesi nedeniyle sepsis 1990'lerden beri klinik araştırmaların ve konsensüs toplantılarının odak noktası olmuş ve terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. 2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan geniş toplantılar ile kılavuzlarda dönüşümler yapılmış ve klinisyenlerin sepsis tanı ve yönetiminde aynı dili konuşmaları için zemin hazırlanmıştır.

2. 1. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis, milyonlarca kişiyi etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Sepsisin ideal bir tanısı olmaması nedeniyle gerçek insidansını bilmek zordur. Toplum kaynaklı sepsis olgularında azalma gözlenirken nozokomiyal sepsis olgularında artış söz konusudur. Sepsis görülme sıklığındaki bu artışın nedeni klinisyenlerin sepsisi daha iyi tanması olabileceği gibi invaziv girişimlerde, immünsüpresif veya kemoterapi ilaçların kullanımında, HIV ile enfekte hasta sayılarında ve mikrobiyal dirençteki artış nedenli olabilir (7).

2. 1. 1. İnsidans

Dünya genelinde 36 yıllık dönemi inceleyen kapsamlı bir çalışmada, sepsis için popülasyon düzeyinde epidemiyolojik verilerin düşük ve orta gelirli ülkeler için yok denecek kadar az olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada popülasyon insidansı, hastanede tedavi edilen sepsis vakalarında 100.000 kişi başına 288 ve hastanede tedavi edilen ağır sepsis vakalarında 100.000 kişi başına 148 olarak bulunmuş. Son on yılda ise sepsis insidansı 100.000'de 437 ve şiddetli sepsis için ise 100.000'de 270 olarak bulunmuş. Yine bu çalışmada sepsiste hastanede mortalitesi %17, ağır sepsiste ise %26 olarak bulunmuş (8).

Ülkemizde toplum kaynaklı sepsis insidansı hakkında yeterli bilgi olmaması ile birlikte yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) bakteriyemi / sepsis insidansı %7.7-15.8 arasında bildirmiştir(9).

2. 2. 2. Patojenler

Uzun yıllar boyunca, Gram negatif bakteriler kültür pozitif ağır sepsis hastalarının çoğunda izole edilmesine rağmen, Gram pozitif bakterilerin neden olduğu vakaların oranı giderek artmıştır. Günümüzde *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklar çoğu klinik serilerde vakaların yaklaşık %30 ila %50'sini oluşturmaktadır. Diğer bir yeni trend ise mantarların (özellikle *Candida* spp.) ağır sepsisin etyolojik ajanı olarak ortaya çıkmasıdır. Yeni klinik serilerin bazılarında *Candida* türleri mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış vakaların %5 ila %20'sine neden olmuştur (10-12).

2. 2. TANIMLAR

2. 2. 1. Enfeksiyon

Mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusunu invazyonuna karşı enflamatuvar cevaptır.

2. 2. 2. Bakteriyemi

Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Uygun dönemde alınan kan kültür pozitifliği ile tanısı konulur.

2. 2. 3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic inflammatory response syndrome) (SIRS)

Sepsis terminolojisini standart hale getirmek için ilk girişim 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (ACCP)/Yoğun Bakım derneği (SCCM) konsensüs konferansıyla yapılmıştır. Sepsis kavramsal olarak enfeksiyon varlığına sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Bu konferansta vücut ısısı, kalp hızı, solunum sayısı ve beyaz kan hücresi sayımında iki veya daha fazla anormallikten oluşan, SIRS kriteri önerilmiş, ciddi sepsis organ disfonksiyonuna, septik şok ise inatçı hipotansiyona atıfta bulunmuştur. Bu tanımlar 25 yıl boyunca büyük ölçüde değişmeden kalmıştır. 2001'deki ikinci konsensüs konferansında, sepsis için olası tanı kriterlerinin listesi genişletilmiş ancak başka önemli bir değişiklik yapılmamıştır. Önemli olarak, bu ilk iki sepsis tanımında, organ disfonksiyonu için somut tanımlar sunulmamıştır. 2012 yılında “Surviving Sepsis Campaign” kılavuzunda sepsis tanımı olmasa da, organ disfonksiyonu için bir dizi kriter sunulmuştur. Ancak bu kriterlerin, önceden varolan organ disfonksiyonunun nasıl ayırt edilebileceği, enfeksiyon veya

başka bir nedenle olup olmadığını ayırt etmedeki zayıflığı nedeniyle kullanımı zordur(13-15).

SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. SIRS enfeksiyon dışında bir çok nedene (pankreatit, yanık, travma gibi) bağlı gelişebilir. Yenidoğanlarda, postoperatif dönemde, nötropeni veya organ transplantasyonu gibi durumlarda SIRS kriteri ile enfeksiyon tanısı koymak güvenilir olmayabilir. Ayrıca enfeksiyonu olan bazı hastalarda SIRS olmayabilir. SIRS kriterleri dört maddeden oluşmaktadır. Bunlardan en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulmaktadır.

1. Vücut sıcaklığının $>38\text{ C}$ veya $<36\text{ C}$ olması,
2. Kalp hızının $> 90/\text{dk}$ olması,
3. Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$ olması,
4. Lökosit sayısının $12000/\text{mm}^3$ 'den yüksek veya $4000/\text{mm}^3$ 'den düşük sayıda olması veya immatür bant/ nötrofil oranının $\%10$ 'dan fazla bulunmasıdır .

Sepsis-1 (1991)

SIRS ile birlikte enfeksiyonun klinik bulgusunun olması sepsis olarak tanımlanmıştır (sepsis-1).

Ağır Sepsis

Sepsis ile birlikte organ bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulgularının bulunması ise ağır sepsis olarak tanımlanmıştır.

Sepsis-2 (2001)

Sepsis-1 tanımları geçerli kalmakla birlikte, sepsisi daha iyi tanımlamak amacı ile bazı eklemeler yapılmıştır. Sepsis kriterleri beş ana başlık altında genişletilerek, enfeksiyonla birlikte bu kriterlerin bazılarının varlığının sepsis tanısında kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

1. Genel belirti ve bulgular

- Ateş
- Hipotermi
- Taşikardi
- Taşipne
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı balansı ($>20\text{ ml/kg/24 saat}$)
- DM yokluğunda hiperglisemi

2. Enflamatuvar bulgular

- Lökositoz veya lökopeni
- Sola kayma
- CRP > 2 Standart sapma
- Prokalsitonin > 2 Standart sapma

3. Hemodinamik belirti ve bulgular

- Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg, SKB düşmesi > 40 mmHg)
- SvO₂ > %70
- Kardiyak indeks > 3.5 L/dk/mm²

4. Organ fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları

- Arteriyel hipoksi (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Akut oligüri (< 0.5 ml/kg/saat)
- Kreatinin artışı (>0.5 mg/dl)
- Koagülasyon anormallikleri (INR>1.5 veya aPTT >60 saniye)
- İleus
- Trombositopeni (<100000/mm³)
- Hiperbilirubinemi (TB > 4 mg/dl)

5. Doku perfüzyon bozukluğu belirti ve bulguları

- Laktat artışı(> 2 mmol/L)
- Kapiller geri dolumda azalma

SIRS enfeksiyon için spesifik değildir ve sepsis için bir tarama aracı olarak kullanımı hastanede yatan hastalarda bu anormalliklerin yüksek oranda bulunması nedeni ile kısıtlıdır. Örneğin 2015 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada YBÜ dışı servislere yatan hastaların neredeyse yarısının, yatışları sırasında en az bir SIRS kriterini karşıladığı gösterilmiştir (16).

SIRS kriterinin sepsis ile eş değer görülmesi aşırı antibiyotik kullanımı ve sıvı resüsitasyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda SIRS kriterleri hala hayatı tehdit eden enfeksiyonu olan bazı hastaları kaçırmaktadır. Örneğin 2015 yılında yapılan büyük bir gözlemsel çalışma, SIRS kriterlerinin, çoğu hastanede ölen enfeksiyon ve organ işlev bozukluğu olan sekiz hastanın birinde YBÜ girişinin ilk 24 saatinde eksik olduğunu göstermiştir (17).

2. 2. 1. Sepsis-3 (2016)

Kritik-Bakım Tıp Birliği (SCCM; Society of Critical-Care Medicine) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıp Birliği (ESICM; European Society of Intensive Care Medicine) 2016 yılında yayımladıkları 3. Uluslararası Konsensüs (Sepsis-3) raporunda sepsis “enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Sepsis tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında SOFA (organ disfonksiyonu) skorunda iki veya daha üstü puan almak gerekmektedir. Sepsisi tanımlamak için SIRS (Sistemik İnflammatory Response Syndrome) kriteri ve şiddetli sepsis tanımının kullanımı bu konsensüste terk edilmiştir(2).

2. 2. 2. Septik Şok

Septik şok ise daha yüksek mortalitenin olduğu derin dolaşım, hücrel ve metabolik anormalliklerle seyreden bir sepsis altkümümesi olarak tanımlanmıştır.

Septik şoklu hastalar, ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg veya daha fazla olması için vasopressör gereksinimi duyan ve hipovoleminin yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol / L üzerinde olduğu hastalar olarak belirlenmiştir ve bu hastaların hastane mortaliteleri %40’ ın üzerinde bildirilmiştir(2).

2. 2. 3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

SOFA skoru, altı sistemde organ yetmezliğini tanımlar ve her bir sistem için 0 ila 4 puan almaktadır. 1996'da konsensüs ile oluşturulmuştur (18)(Tablo 1).

Tablo 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA) skoru

Puan	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
Koagülasyon					
Platelet sayısı ×10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB* ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1- 15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
Santral S.S.					
Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Kreatin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar Çıkışı				< 500	< 200

Katekolamin dozları en az bir saat boyunca μg/kg/dk verilmiş olmalıdır

*OAB= DKB + 1/3 (SKB – DKB)

2. 2. 4. Quick SOFA (qSOFA) kriteri

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koşullarında şüpheli enfeksiyonu olan erişkin hastalarda sepsis nedenli prognoz tayini açısından yatak başı bakılan qSOFA kriteri kullanılabilmektedir. qSOFA kriter pozitifliği ise solunum sayısının dakikada 22 veya üzerinde olması, mental durum değişikliği veya sistolik kan basıncının 100 mmHg veya altında olması kriterlerinin en az iki tanesinin olması olarak tanımlanmaktadır(2).

Önemli olarak yeni tanımlar altında, enfeksiyon varlığında qSOFA kriterinin iki veya daha yüksek olması sepsis tanımlamamaktadır. qSOFA kriteri kullanımıyla sepsisi olan hastalarda kötü prognoz riskinin belirlemede yardımcı olması amaçlanmıştır. qSOFA kriteri, tam SOFA skoru ile kusurlu örtüşmesi nedeniyle sepsis tanımına resmen dahil edilmemiştir. qSOFA kriteri, tam SOFA'da iki puanlık artış gösteren bazı hastaları kaçırmaktadır, çünkü SOFA puanında hesaba katılmış tüm organ sistemleri veya değişkenler için qSOFA kriterinde puan verilmemektedir (örneğin, oksijenasyon, bilirubin, kreatinin / idrar çıkışı ve trombosit sayısı). Buna karşılık, qSOFA kriteri iki veya daha büyük olan bazı hastalarda SOFA skorunda iki puanlık bir artış olmayabilir, çünkü qSOFA hesabındaki solunum ve kan basıncı kriterleri, SOFA skoru hesabındaki oksijenasyon ve dolaşım eşikleri açısından daha az şiddetli olabilmektedir(19)(Tablo 2).

Tablo 2. qSOFA (Quick SOFA) Kriteri

Puan	0 puan	1 puan
Solunum sayısı >22/dk		
Evet		
Hayır		
Mental durum değişikliği		
Evet		
Hayır		
Sistolik kan basıncı $\leq$ 100 mmHg		
Evet		
Hayır		

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında geriye dönük gözlemsel olarak yapıldı. Araştırmaya 31/03/2018 tarihinde 1 numaralı karar ile yerel etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Acil servise gelen 18 yaş üstünde, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafınca sepsis tanısı konulan tüm hastaların çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hepsine sorumlu doktor tarafından çalışma veri formu dolduruldu. Veri formuna ad, soyad, protokol numarası, cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, yandaş hastalıkları, vazopresör ihtiyacı, enfeksiyon kaynağı, yatış kaynağı, kan kültür sonucu, üreyen mikroorganizmanın çeşidi, acil servis sonlanımı, hastane içi mortalite, hastanede kalış süresi SIRS, SOFA, qSOFA kriter puanları ve laktat değerlerinin kayıt edildi.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da medyan değeri (minimum-maksimum) cinsinden özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım testi yapıldıktan sonra, normal dağılıma uyumlu olanlar için, iki grup karşılaştırmalarında bağımsız iki grup t testi (independent sample t test) kullanıldı. İki'den çok grup karşılaştırmalarında ise ANOVA istatistiği kullanıldı. Normal dağılıma uyumlu olmayan değişkenler için, iki grup karşılaştırmalarında non-parametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki'den çok grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki kontrolünde Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. SIRS, SOFA, qSOFA ve laktat+qSOFA kriterlerine ait ROC (receiver operator characteristic) analizleri yapıldı. Ayrıca, parametrelerin ROC eğrileri karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak AUC değeri (the area under ROC curve), sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPV), negatif prediktif değeri (NPV), pozitif olabilirlik oranı (LR+) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) ve % 95 güven aralığı (CI) değerleri verildi. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Araştırmanın yapıldığı beş yıllık periyotta acil servise başvuran ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafınca sepsis tanısı konulan toplam 976 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların %52.7 (n= 514)'si kadın, % 47.3 (n=462)'ü erkekti. Tüm hastaların yaş ortalamaları 72.5 ± 13.7 yılı. Kadın hastaların yaş ortalamaları 72.6 ± 14 yıl, erkeklerin yaş ortalamaları 72.3 ± 13.3 yılı. Hastaların en sık ek hastalığı %18.9 (n=184) ile kronik böbrek hastalığı (KBH) idi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de gösterildi.



Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	
Yaş (Ort. $\pm$ SD)(min.-max.)	72.5 $\pm$ 13.7 (18-106)
Cinsiyet	n (%)
Kadın	514 (52.7)
Erkek	462 (47.3)
Ek hastalık	n (%)
Diyabet	59 (6.0)
KBH	184 (18.9)
KOAH	30 (3.1)
KKY	82 (8.4)
SVH	60 (6.1)
Malignite	118 (12.1)
Hematolojik malignite*	16 (1.6)
Diğer**	61 (6.3)

*= Non-hodgkin lenfoma, myelodisplastik sendrom, multipl miyelom, akut&konik myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi

**= Alzheimer hastalığı, epilepsi, karaciğer sirozu, kronik hastalık anemisi, koroner arter hastalığı, kalp ritim bozuklukları, tiroid fonksiyon bozuklukları,

Acil servise başvuran ve sepsis tanısı konulan tüm hastaların %37.4' ünün (n=365) hastaneye yattığı ve bu hastaların %52.3'ünün (n=191) öldüğü görüldü. Acil servis mortalitesi ise %12.5 (n= 122) idi. Hastanede yatış süresinin median değeri 137.5 saat olarak tespit edildi.

Hastalarda tespit edilen en sık enfeksiyon kaynağı % 24.5 (n= 239) ile solunum sistemi idi ve bunu % 23.8 (n= 232) ile üriner sistem izledi. Hastaların %31.1'inde (323) enfeksiyon kaynağı tespit edilemedi.

Acil serviste alınan kan (n=396) ve idrar (n=414) kültürlerinde en sık Gram negatif basil (sırasıyla %22.7 ve %51) ürediği görüldü.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4' de gösterildi.



Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri

Değişken	
Acil servis sonlanım	n (%)
Yatış	365 (37.4)
Sevk	471 (48.3)
Tedavi reddi	18 (1.8)
Exitus	122 (12.5)
Hastane sonlanım	n (%)
Halen yatıyor	7 (1.9)
Taburcu	157 (43)
Sevk	6 (1.6)
Tedavi reddi	4 (1.1)
Exitus	191 (52.3)
Hastanede kalış süresi (saat) Median (ÇAA) (min.-max.)	137.5 ± (260.5) (0.03- 3509)
Enfeksiyon kaynağı	n (%)
Solunum	239 (24.5)
Üriner	232 (23.8)
Gastrointestinal	132 (13.5)
Diğer*	50 (5.1)
Bilinmiyor	323 (31.1)
Kan kültürü	n (%)
Gram negatif basil	90 (22.7)
Gram pozitif kok	73 (18.4)
Kontaminasyon	51 (12.9)
Üreme yok	182 (46)
Toplam	396(100)
İdrar kültürü	n (%)
Gram negatif basil	211 (51)
Gram pozitif kok	31 (7.5)
Gram negatif basil ve gram pozitif kok	5 (1.2)
Kontaminasyon	45 (10.9)
Üreme yok	122 (29.5)
Toplam	414(100)

*= Selülit, yara yeri enfeksiyonu, ensefalit, menenjit

Hastaların SOFA skoru, SIRS, qSOFA, qSOFA+ Laktat kriter puan ortalamaları Tablo 5’ de gösterildi.

Tablo 5. Hastaların SOFA skoru, SIRS, qSOFA, qSOFA+ Laktat kriter puan ortalamaları

Değişken	n	Ort. $\pm$ SD (min.-max.)
SIRS	526	1.75 $\pm$ 0.67 (0-4)
SOFA	378	9.9 $\pm$ 3.1 (2-22)
qSOFA	499	2.04 $\pm$ 0.78 (0-3)
qSOFA+Laktat	499	2.79 $\pm$ 1.06 (0-4)

Hastaların SIRS ve qSOFA kriter parametreleri Tablo 6' da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların SIRS ve qSOFA kriterleri

Değişken	Yok n (%)	Var n (%)
SIRS	n=526	
Ateş >38 C veya <36 C	489 (93)	37 (7)
Kalp Hızı >90/dk	204 (38.8)	322 (61.2)
Solunum sayısı >20/dk veya PaCO ₂ <32mmHg	182 (34.6)	344 (65.4)
WBC >12 000/mm ³ veya <4000/mm ³	79 (15)	447 (85)
qSOFA	n=499	
Solunum sayısı >22/dk	244 (48.9)	255 (51.1)
Mental durum değişikliği	69 (13.8)	430 (86.2)
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	165 (33.1)	334 (66.9)

Hastaların SOFA skor parametreleri Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların SOFA skor parametreleri

SOFA n= 378	
Değişken	n (%)
Sistem	
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	
≥400= 0	22 (5.8)
<400= 1	5 (1.3)
<300= 2	33 (8.7)
<200 solunum desteği ile = 3	146 (38.6)
<100 solunum desteği ile = 4	172 (45.5)
Koagülasyon Trombosit sayısı ×10 ³ /μL	
≥ 150= 0	253 (66.9)
< 150= 1	64 (16.9)
< 100= 2	36 (9.5)
< 50= 3	16 (4.2)
< 20= 4	9 (2.4)
Karaciğer Bilirubin, mg/dL	
<1.2 = 0	203 (53.7)
1.2-1.9= 1	87 (23)
2.0-5.9= 2	62 (16.4)
6.0-11.9= 3	19 (5)
>12.0= 4	7 (1.9)
Kardiyovasküler	
OAB ≥70 mm Hg= 0	132 (34.9)
OAB <70 mm Hg= 1	163 (43.1)
Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)= 2	38 (10.1)
Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1= 3	45(11.9)
Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1= 4	0 (0)
Santral S.S. Glaskow Koma Skalası	
15= 0	52 (13.8)
13-14= 1	132 (34.9)
10-12= 2	2 (0.5)
6-9= 3	2 (0.5)
< 6= 4	190 (50.3)
Renal Kreatin, mg/dL	
<1.2= 0	35(9.3)
1.2-1.9= 1	94(24.9)
2.0-3.4= 2	134(35.4)
3.5-4.9= 3	63(16.7)
>5.0= 4	52(13.8)

Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 8’ de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar özellikleri

Değişken	n	Median (ÇAA) (min.-max.)
Laktat (mmol/L)	828	2.91 (3.6) (0- 27)
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	859	15.9 (12.1) (0.1- 270)
Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	832	13.85 (11.5) (0- 257)
Kreatin (mg/dL)	948	2.3 (2.2) (0.3- 16)
Üre (mg/dL)	948	106 (107) (5- 731)
Total bilirubin (mg/dL)	842	1 (1.1) (0.1- 30.4)
pH (Kan Gazı)	843	7.38 (0.17) (6.66- 7.68)
pCO ₂ (Kan Gazı) (mmHg)	840	32.3 (13.5) (3.4- 103.7)
Değişken	n	Ort. $\pm$ SD (min.-max.)
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	854	237.5 $\pm$ 145.5 (4- 1053)
Ortalama trombosit hacmi (fL)	833	9.1 $\pm$ 1.5 (5- 16)
Hemoglobin (g/dL)	855	11.2 $\pm$ 2.6 (3.3- 18.8)
Baz fazlalığı (Kan Gazı) (mmol/L)	824	-6.4 $\pm$ 7.6 (-31.9- 21.2)
HCO ₃ (Kan Gazı) (mEq/L)	128	17.4 $\pm$ 6.8 (2.5-41.1)

Acil servis mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterleri Tablo 9’ da gösterildi. Acil serviste ölen ve yaşayan hastalar arasında qSOFA ve qSOFA+L kriterleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). qSOFA ve qSOFA+L kriteri ≥ 2 olan hastalarda mortalite oranı daha fazlaydı.

Tablo 9. Acil servis mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri

Değişken	n (%)	n (%)	p
	Exitus	Yaşıyor	
SIRS (n=526)			
< 2	30 (17.9)	138 (82.1)	0.285
≥ 2	51 (14.2)	307 (85.8)	
qSOFA (n=499)			
< 2	21 (16)	110 (84)	0.026
≥ 2	94 (25.5)	274 (74.5)	
qSOFA+L (n=499)			
< 2	11 (12.8)	75 (87.2)	0.013
≥ 2	104 (25.2)	309 (74.8)	

Hastane mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri Tablo 10’ da gösterildi. Hastanede ölen ve yaşayan hastalar arasında SIRS, qSOFA ve qSOFA+L kriterleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p = > 0.05$).

Tablo 10. Hastane mortalitesine göre hastaların SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri

Değişken	n (%)	n (%)	p
	Exitus	Yaşıyor	
SIRS (n=199)			
< 2	32 (53.3)	28 (46.7)	0.700
≥ 2	70 (50.4)	69 (49.6)	
qSOFA (n=170)			
< 2	26 (51)	25 (49)	0.058
≥ 2	79 (66.4)	40 (33.6)	
qSOFA+L (n=170)			
< 2	16 (48.5)	17 (51.5)	0.080
≥ 2	89 (65)	48 (35)	

Acil servis ve hastane mortalitesine göre hastaların SOFA skoru Tablo 11’ de gösterildi. Acil serviste ve hastanede ölen ve yaşayan hastalar arasında SOFA skoru bakımından istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p = < 0.001$). Ölen hastaların SOFA skoru yaşayan hastalara göre daha yüksekti.

Tablo 11. Acil servis ve hastane mortalitesine göre hastaların SOFA skoru

Değişken	n (Ort. $\pm$ SD)	n (Ort. $\pm$ SD)	p
	Exitus	Yaşıyor	
Acil servis			
SOFA skoru (n= 378)	85 (11.95 $\pm$ 2.82)	293 (9.32 $\pm$ 2.98)	< 0.001
Hastane			
SOFA skoru (n= 131)	82 (10.5 $\pm$ 3.29)	49 (8.04 $\pm$ 2.52)	< 0.001

ROC Eğrisi Analizleri

Hastalarda sürekli ölçümlere ait ROC analizi sonuçlarına göre SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterlerinin sepsisi tahmin etme yeteneğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; <0.0001, 0.048, 0.0004, <0.0001). SOFA skoru (AUC=0.89) sepsisi tahmin etmede yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti (p <0.0001). SOFA skoru >11 iken sepsisi belirlemede sensitivitesi %100, spesifitesi %79, pozitif prediktif değeri %57.8, negatif prediktif değeri %100, pozitif olabilirlik oranı 4.78 ve negatif olabilirlik oranı 0 idi (Tablo 12, Şekil 1).

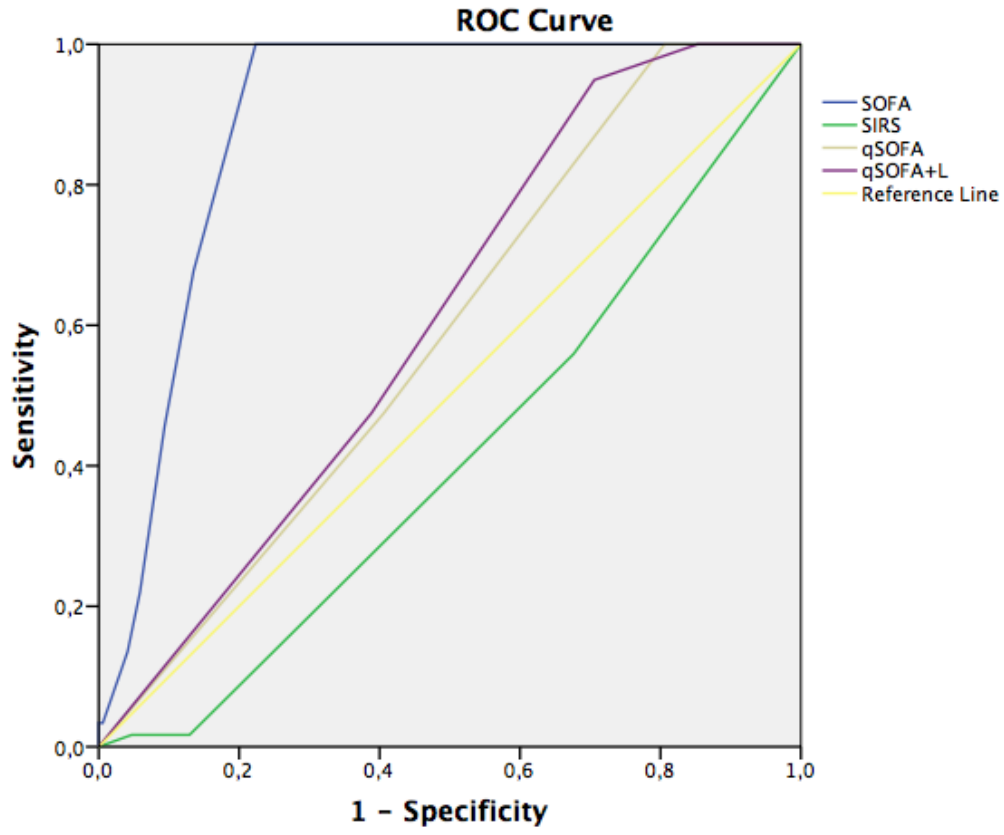
Acil servis mortalitesi bakımından ROC analizi sonuçlarına göre SOFA skoru, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterlerinin tahmin etme yeteneğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; <0.0001, 0.009, 0.006). SIRS kriterinin ise acil servis mortalitesini tahmin etme yeteneğini istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.303). SOFA skoru (AUC=0.75) acil servis mortalitesini tahmin etmede yüksek ayırt edici yetege sahipti (p <0.0001). SOFA skoru > 11 iken acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %63.5, spesifitesi %78.8, pozitif prediktif değeri %46.6, negatif prediktif değeri %88.2, pozitif olabilirlik oranı 3 ve negatif olabilirlik oranı 0.46 idi. qSOFA kriteri >1 iken acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %81.7 ve spesifitesi %28.6 idi.

ROC analizi sonuçlarına göre, sepsiste hastane mortalitesini tahmin etme yeteneği SOFA skorunda istatistiksel olarak anlamlıyken, SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterleride anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla; <0.0001, 0.329, 0.950, 0.999). SOFA skoru (AUC=0.72) hastane mortalitesini tahmin etmede yüksek ayırt edici yetege sahipti (p <0.0001). SOFA skoru >9 iken hastane mortalitesini belirlemede sensitivitesi %65.8, spesifitesi %75.5, pozitif prediktif değeri %81.8, negatif prediktif değeri %56.9, pozitif olabilirlik oranı 2.69 ve negatif olabilirlik oranı 0.45 saptandı.

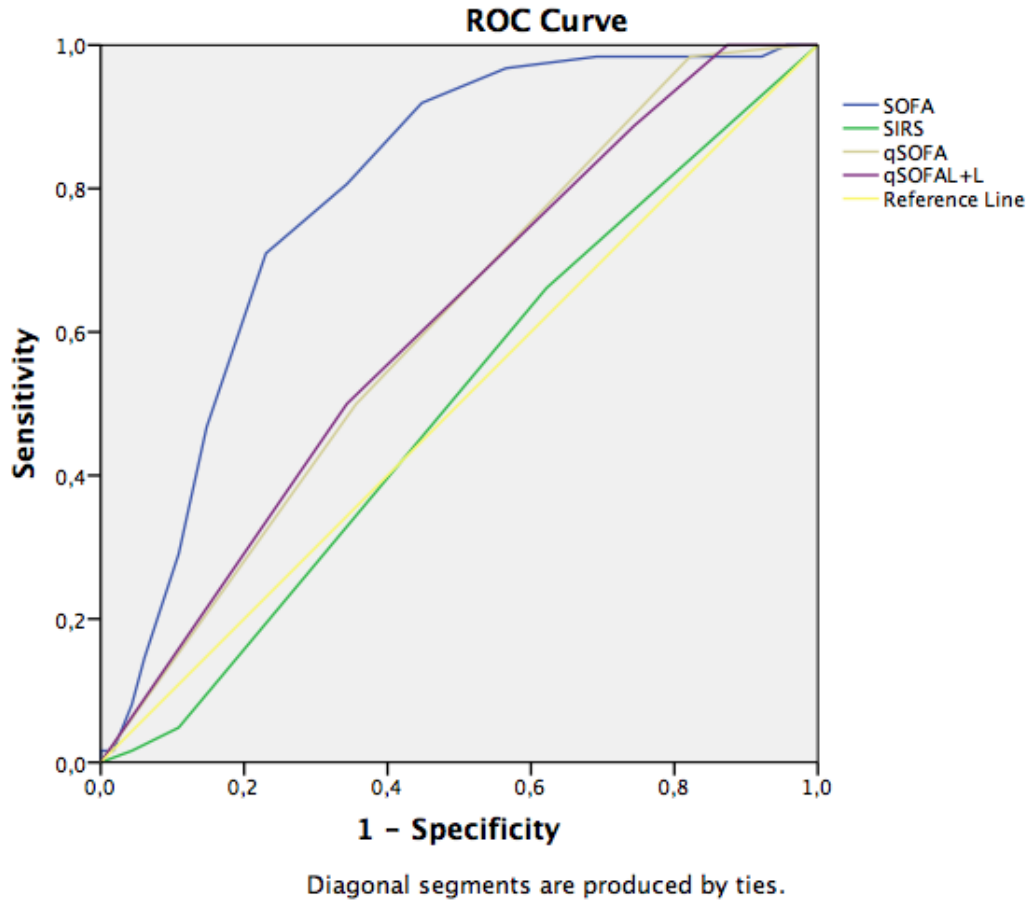
Tablo 12. SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz sonuçları

		Cut-off	AUC (p)	Sensivite (% 95 CI)	Spesifite (% 95 CI)	PPV (% 95 CI)	NPV (%95 CI)	+ LR (%95 CI)	- LR (%95 CI)
Sepsis Tanısı	SOFA	>11	0.893 (<0.0001)	100 (94.6-100)	79.06 (73.3-84.1)	57.8	100	4.78	0
	SIRS	>1	0.414 (0.048)	55.93 (42.4-68.8)	32.75 (25.7-40.3)	22.3 (18.2-26.9)	68.2 (60-75-5)	0.83 (0.65-1.07)	1.35 (0.94-1.93)
	qSOFA	>1	0.617 (0.0004)	91.04 (81.5-96.6)	31.76 (25.8-38.2)	27.7 (25.5-30.2)	92.5 (84.9-96.4)	1.33 (1.2-1.5)	0.28 (0.1-0.6)
	qSOFA+ L	>2	0.638 (<0.0001)	86.57 (76-93.7)	40.77 (34.4-47.4)	29.6 (26.7-32.6)	91.3 (84.9-95.2)	1.46 (1.3-1.7)	0.33 (0.2-0.6)
Acil servis mortalitesi	SOFA	>11	0.754 (<0.0001)	63.53 (2.4-73.7)	78.84 (73.7- 83.4)	46.6 (39.9-53.4)	88.2 (84.8-90.8)	3 (2.3-3.9)	0.46 (0.3-0.6)
	SIRS	>1	0.464 (0.303)	62.96 (51.5-73.4)	31.01 (26.7-35.5)	14.25 (12.2-16.5)	82.14 (77-86.3)	0.91 (0.7-1)	1.19 (0.8-1.6)
	qSOFA	>1	0.573 (0.009)	81.74 (73.5-88.3)	28.65 (24.3-33.5)	25.5 (23.6-27.6)	84 (77.5-88.8)	1.15 (1-1.3)	0.64 (0.4-1)
	qSOFA+ L	>3	0.577 (0.006)	38.26 (29.4-47.8)	72.14 (67.4-76.6)	29.1 (23.7-35.3)	79.6 (76.9-82)	1.37 (1-1.8)	0.86 (0.7-1)
Hastane mortalitesi	SOFA	>9	0.726 (<0.0001)	65.85 (54.6-76)	75.51 (61.1-86.7)	81.8 (72.9-88.3)	56.9 (48.5-65)	2.69 (1.6-4.5)	0.45 (0.3-0.6)
	SIRS	>1	0.460 (0.329)	68.63 (58.6-77.4)	28.87 (20.1-38.9)	50.36 (45.8-54.9)	46.67 (36.4-57.2)	0.96 (0.8-1)	1.09 (0.7-1.6)
	qSOFA	>1	0.503 (0.950)	75.24 (65.8-83.1)	38.46 (26.6-51.3)	66.39 (61.2-71.1)	49.02 (37.9-60.2)	1.22 (0.9-1.5)	0.64 (0.4-1)
	qSOFA+ L	>1	0.500 (0.999)	84.76 (76.4-91)	26.15 (16-38.5)	64.96 (61-68.6)	51.52 (36.6-66.1)	1.15 (0.9-1.3)	0.58 (0.3-1)

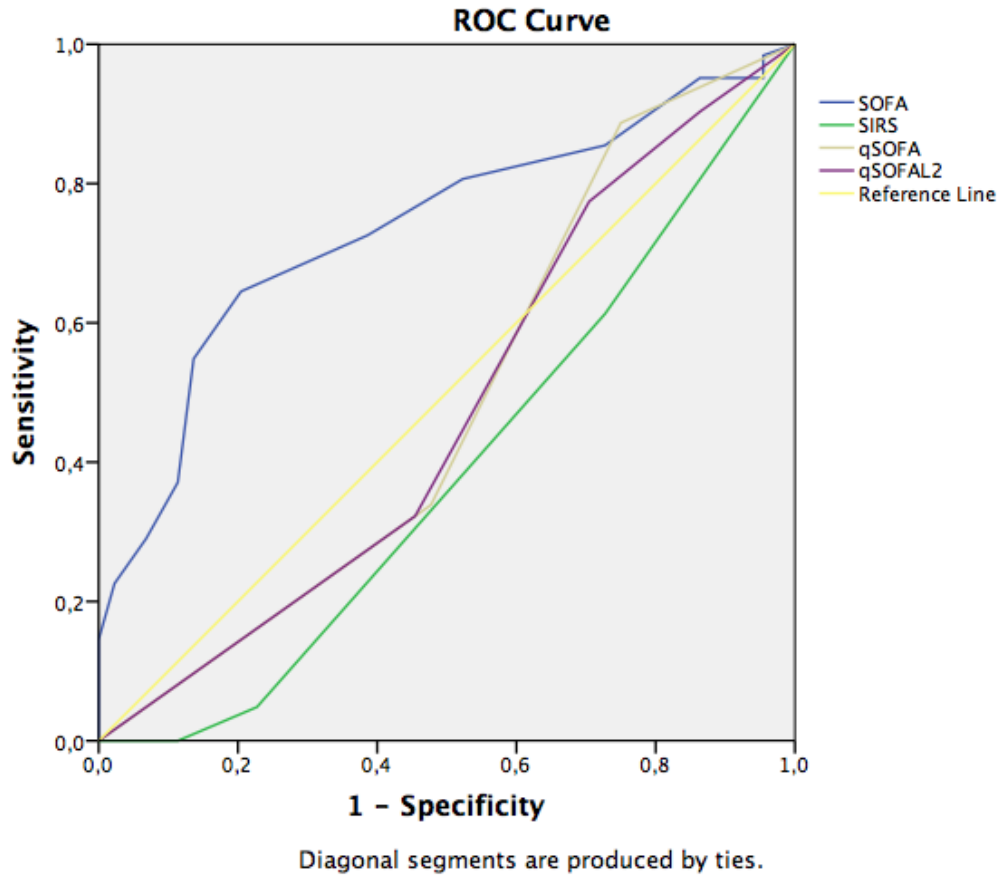
Şekil 1. Sepsis tanısında SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri



Şekil 2. Acil servis mortalitesi açısından SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri



Şekil 3. Hastane mortalitesi açısından SOFA skoru, SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterlerine ait ROC analiz eğrileri



5. TARTIŞMA

Literatürde acil servis ve YBÜ' lerde sepsis tanısı yönünden skorların karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ek olarak özellikle mortalite açısından skorların karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle YBÜ hastalarında yapılmıştır(20, 21). Çalışmamızın önemli özelliği, acil servise başvuran hastalarda hem sepsis tanısında ve hem de mortalite tahmininde SIRS, SOFA, qSOFA ve laktat+qSOFA kriterlerini karşılaştırmasıydı.

Çalışmamızda acil serviste ve hastanede ölen hastaların SOFA skoru yaşayan hastalara göre daha yüksekti. Acil serviste qSOFA ve qSOFA+L kriteri ≥ 2 olan hastalarda mortalite oranı daha fazlaydı. Hastanede ölen ve yaşayan hastalar arasında SIRS, qSOFA ve qSOFA+L kriterleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. SOFA skoru (AUC=0.89) sepsisi tahmin etmede yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. SOFA skoru > 11 iken sensitivitesi ve negatif prediktif değeri %100 idi. Acil servis ve hastane mortalitesini tahmin etmede yine SOFA skoru (sırasıyla AUC=0.75 ve 0.72) yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. SOFA skoru >11 iken acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %63.5 ve spesifitesi %78.8 idi. SOFA skoru >9 iken hastane mortalitesini belirlemede sensitivitesi %65.8 ve spesifitesi %75.5 idi. qSOFA kriteri >1 iken acil servis mortalitesini belirlemede sensitivitesi %81.7 ve spesifitesi %28.6 idi. Acil servis mortalitesini tahmin etme yeteneği açısından SIRS kriteri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastane mortalitesi tahmin etmede SOFA skoru yüksek ayırt edici yeteneğe sahipken SIRS, qSOFA ve qSOFA+Laktat kriterleri anlamlı değildi.

Yirmi yıldan uzun bir süre önce sepsis, enfeksiyon ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sonraki araştırmalarda sepsisin yalnızca pro-inflamatuvar bir durum olmadığını aksine erken anti-inflamatuvar yanıtları içerdiği gösterilmiştir. SIRS ne yazık ki, herhangi bir organ işlev bozukluğunun olmadığı influenza enfeksiyonu gibi hafif durumları bile kapsadığı için uzun süredir eleştirilmektedir. 2015 yılında Churpek ve arkadaşları hastaneye yatırılan erişkin hastaların neredeyse yarısının hastanede yattıkları süre zarfında en az bir kez, iki veya daha fazla SIRS kriterini karşıladığını göstermişlerdir(16). Kaukonen ve arkadaşları ise enfeksiyonu olan ve en az bir organ bozukluğu bulunan erişkin yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 12'sinin SIRS

kriterleri açısından negatif olduğunu ve bu hastaların mortalite oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir(22). Bu sonuçlar, SIRS kriterinin riskli hastaları taramak için uygun bir araç olmadığını ve mortalite - organ işlev bozukluğu riskini tanımda uygun olmadığını göstermektedir. Tüm bu gelişmeler ışığında, 3. Uluslararası Konsensüs (Sepsis-3) raporunda sepsis “enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak yeniden tanımlanmıştır(2).

Sepsis için risk faktörleri arasında ileri yaş, komorbid hastalıklar (diyabet, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği), enfeksiyon kaynağı, enfeksiyonun geliştiği yer (nozokomiyal) ve hastanın yattığı servis (yoğun bakım ünitesi) bulunmaktadır. Ek hastalık yükünün artması ağır sepsis için önemli risk faktörleridir. Ağır sepsis özellikle yaşlılarda sıktır ve hastaların yarısından fazlası 65 yaşın üzerindedir. Yine bu olguların yarısından fazlasında en az bir kronik hastalık bulunmaktadır. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, kronik böbrek ve diyabeti olan hastalarda ağır sepsis gelişmesi daha olasıdır. Genel olarak immün yanıtın uygun olmadığı tüm durumlarda enfeksiyon ve ağır sepsis gelişme riski fazladır (9, 23). Çalışmamıza beş yıllık dönemde sepsis tanısı konan toplam 976 hasta dahil edildi. Hastaların %52.7 (n=514)’si kadındı. Tüm hastaların yaş ortalamaları 72.5 yıldı. Hastaların en sık ek hastalığı % 18.9 (n= 184) ile kronik böbrek hastalığı (KBH) hastalığıydı.

Sepsis hastanelerde maddi yükü en fazla olan koroner dışı yoğun bakım ünitelerinde önde gelen ölüm nedenidir ve tüm hastane ölümlerinin % 30 ila % 50'sine katkı sağlamaktadır(21). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda acil servise başvuran sepsis hastalarında mortalitenin %12.5 olduğu ve hastaneye yatan sepsis olgularının mortalitesinin ise %52.3 olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda hastanede yatış süresinin median değeri 137.5 saat olarak tespit edilmiştir.

Sepsis etiyolojisinde birden fazla etken patojen vardır. Ancak yapılan çalışmalarda olguların %30-50’sinde etken izole edilememiştir. Antibiyotiklerin kullanımı ile Gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda sepsis etkeni olmuştur. Son yapılan çalışmalarda Gram pozitif bakterilerin ve özellikle stafilokok nedenli sepsis olgularında artış olduğu gözlenmiştir (11). Çalışmamızda ise hastalarda en sık tespit edilen etkenin Gram negatif basiller olduğu bulunmuştur ve bunu Gram pozitif koklar izlemiştir. Ayrıca en sık enfeksiyon kaynağı solunum sistemi olmuş ve bunu üriner

sistem izlemiştir. Çalışmamızda hastaların %31.1'inde literatür ile uyumlu şekilde enfeksiyon kaynağı tespit edilememiştir.

Uluslararası yapılan, 2016 yılındaki bir prospektif kohort çalışmasında eski ve yeni sepsis kriterleri karşılaştırılmış ve qSOFA kriterinin hastane içi mortaliteyi ön görmede doğruluğu hem SIRS kriterinden hem de ağır sepsis kriterinden daha yüksek bulunmuştur (24). 2017 yılında Avustralya ve Yeni Zelanda'da YBÜ'lerine başvuran ve enfeksiyonla ilişkili primer tanıları olan hastalarda yapılan retrospektif büyük bir kohort çalışmasında, SOFA skrounda iki ya da daha fazla puan artışının, hastane içi mortalite için SIRS veya qSOFA kriterinden daha yüksek prognostik doğruluğa sahip olduğu bulunmuştur(25). Bu çalışmaların her ikisi de Sepsis-3 önerilerini desteklemektedir. Potansiyel olarak enfeksiyonu olan hastalarda yüksek riskli grubu etkin bir şekilde tanımlamak için, YBÜ dışı hastalarda qSOFA kriterinin kullanmasını, YBÜ hastalarında ise tam SOFA skorunun kullanmasını önermektedir. Çalışmamızda SOFA skoru sepsisi tanısında yüksek ayırt edici yeteneğe sahipti. SOFA skoru >11 iken sensitivitesi ve negatif prediktif değeri %100 idi.

SIRS kriterinin kullanımının kaldırılması ve qSOFA kriteri / SOFA skoruna odaklanılması erken teşhis ve tedaviyi geciktirebilme olasılığı nedeniyle önemli bir endişe haline gelmektedir(26, 27). Örneğin, yeni tanım altında, enfeksiyon olan ve vazopresör desteği gerektirmeyen hipotansiyonlu hastalar sepsis olarak sınıflandırılmayabilmektedir, ancak bu hastalar belirgin bir şekilde dikkat ve tedaviyi hak etmektedir. Hatalarına rağmen, SIRS enfeksiyonu erken tanıma ve organ fonksiyon bozukluğuna ilerlemeyi durdurmada önemlidir. Duyarlılık (sensitivite) uğruna özgüllüğün (spesifitesi) feda edilmesinin tarama araçları için uygunluğu tartışmalıdır. Dünyada genelinde yapılan kalite geliştirme çalışmaları SIRS-sepsis yapısına yıllardır güvenmektedir(28-30). Tüm bu çabaların son 20 yılda sepsis ile ilişkili mortalitede gözlenen düşüşe katkıda bulunduğu düşünülmektedir(31-33).

Yeni sepsis tanımların bir diğer potansiyel zayıflığı, SOFA skoruna dayalı olmasıdır. SOFA skoru, 1996 yılında öncelikle YBÜ' lerinde araştırma amacıyla oluşturulmuştur. SOFA gibi puanlama sistemlerinin ezberlenmesi kolay olmadığından genellikle günlük klinik kullanımı sınırlıdır. SOFA skorunun PaO₂ / FiO₂ oranı veya vazopressör gereksinimi gibi bir çok bileşeni YBÜ' ne özgüdür veya Glasgow Koma Skalası gibi septik hastalarda başlangıçta rutin olarak ölçülmemektedir. Bununla birlikte bir çok septik hastanın ilk tedavisine acil servis veya hastane servislerinde başlanmaktadır(34, 35).

Yeni sepsis tanımları sepsisin tanısında en önemli ve zorlayıcı unsur olan enfeksiyonun tanımlamasında yol gösterici değildir. “The Sepsis-3 Task Force” bu soruyu çözememiş ancak şiddetli enfeksiyonun normal göstergesinin organ disfonksiyonu olduğunu ve bu nedenle klinisyenlerin organ disfonksiyonunu tespit etmelerinin önemini vurgulamıştır. “The Sepsis-3 Task Force” yeni tanımları türetmek ve doğrulamak amacıyla şüpheli enfeksiyon vakalarında klinisyenlerin kültür ve antibiyotik gibi çalışma verilerini kullanmıştır. Bu nedenle klinisyenler Sepsis-3 ve qSOFA kriterinin zaten enfeksiyondan şüphelenilen hastalardan elde edildiğini ve bu puanların enfekte olmuş hastalara karşı enfekte olmamış hastaları ayırt etmede yardımcı olmayacağını bilmelidirler. The Sepsis-3 Task Force’ un enfeksiyon tanı zorluğunu ele almamasına rağmen son on yılda prokalsitonin gibi biyobelirteçlerin ve multipleks PCR ve kütle spektrometresi gibi moleküler testlerin kullanımındaki büyük ilerlemeler sayesinde enfeksiyonun teşhisi ve antibiyotik tedavi yönetiminde gelişmeler kaydedilmiştir(21, 36, 37).

Sepsis-3 konsensüs tanımları, SIRS kriterini qSOFA ile değiştirmek anlamında yorumlanmamalıdır. Önceki tanımlarda, SIRS kriteri sepsis tanısının ön şartı olmuştur ancak qSOFA ile durum böyle değildir. qSOFA kriteri yalnızca kötü prognoz için risk altında olan şüpheli enfeksiyon hastalarını tanımlamada ve erken müdahaleyi ön görmede ek bir klinik kriter olarak sunulmuştur(21). Yakın zamanda yapılan enfeksiyon şüpheli acil servis hastalarının olduğu bir kohort çalışmasında, qSOFA organ disfonksiyonu için özgül (% 96.1) ancak duyarlılığı düşük (% 29.7) iken SIRS daha az özgül (% 61.1) ancak daha duyarlı (% 72.3) olduğu bulunmuştur(38).

Sepsis-3, SOFA skorunun klinik topluluk içinde kullanımını arttırmıştır. SOFA skoru öncelikli olarak bir araştırma aracı olarak oluşturulmuş olmasına rağmen özellikle ölüm riskini güçlü bir şekilde belirlediği için klinik bir araç olarak kullanılabilir. Örneğin 16 ülkedeki YBÜ hastalarında yapılan prospektif büyük bir çalışmada, SOFA skorunun 15'ten büyük olması %90 ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir(39). Bir başka YBÜ hastalarında yapılan ileriye dönük çalışmada ilk artması 96 saat boyunca SOFA skoru, başlangıç skoruna bakılmaksızın, skor arttıkça mortalite oranının en az %50 olduğu, değişmeden kaldığında %27 ila %35 olduğu ve azaldığında ise % 27'den az olduğu gösterilmiştir(40). Ek olarak, SOFA skoru tıbbi, cerrahi ve kalp ve yanık hastaları dahil çeşitli YBÜ hasta gruplarında doğrulanmış ve uygulanmıştır(41). Çalışmamızda acil servis mortalitesini tahmin

etme yeteneği açısından SIRS kriteri istatistiksel olarak anlamlı değil iken, qSOFA kriteri ve SOFA skoru anlamlı idi. Hastane mortalitesi tahmin etmede SOFA skoru yüksek ayırt edici yeteneğe sahipken SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri anlamlı değildi.



6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda SOFA skoru sepsis tanısında yüksek sensitiviteye ve negatif öngörücülüğe sahipti. Acil servis ve hastane mortalite tahmininde yine SOFA skoru yüksek ayırt edici yeteneğe yeteneğe sahipti. Bununla birlikte qSOFA skoru acil servis mortalite tahmininde SOFA skoruna göre daha yüksek sensitiviteye sahip iken daha az spesifikti. Acil servis mortalitesini tahmin etme yeteneği açısından SIRS kriteri anlamlı değildi. Hastane mortalitesi tahmin etmede ise SIRS, qSOFA ve qSOFA+ Laktat kriterleri anlamlı değildi.



7. KAYNAKLAR

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. The New England journal of medicine. 2013;369(9):840-51.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
3. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Poveda P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2018;153(3):646-55.
4. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine. 2015;43(9):1907-15.
5. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. The New England journal of medicine. 2017;376(23):2235-44.
6. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Critical care medicine. 2004;32(8):1637-42.
7. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Critical care medicine. 2001;29(7 Suppl):S109-16.
8. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. American journal of respiratory and critical care medicine. 2016;193(3):259-72.
9. Alp E, Doğanay M. Sepsis. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. 2017: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 851-63.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. The New England journal of medicine. 2003;348(16):1546-54.

11. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Updated Edition Eighth ed: Elsevier Inc.; 2015. p. 914-34.e7.
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637.
16. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(8):958-64.
17. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):881.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
19. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical care*. 2016;20(1):210.
20. Baig MA, Sheikh S, Hussain E, Bakhtawar S, Subhan Khan M, Mujtaba S, et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis

and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turkish journal of emergency medicine*. 2018;18(4):148-51.

21. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infectious disease clinics of North America*. 2017;31(3):397-413.

22. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1629-38.

23. Çağatay A, Başaran S, Sarıbuğa A. Sepsis : Genel Kavramlar ve Epidemiyoloji. *Turkiye Klinikleri J Emerg Med*. 2016;1(3):1-10.

24. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *Jama*. 2017;317(3):301-8.

25. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama*. 2017;317(3):290-300.

26. Cortes-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(1):16-8.

27. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-8.

28. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Critical care medicine*. 2015;43(1):3-12.

29. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *Jama*. 2008;299(19):2294-303.

30. Miller RR, 3rd, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(1):77-82.

31. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-85.
32. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Critical care medicine*. 2014;42(3):625-31.
33. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*. 2014;311(13):1308-16.
34. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Critical care medicine*. 2010;38(2):367-74.
35. Rohde JM, Odden AJ, Bonham C, Kuhn L, Malani PN, Chen LM, et al. The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *Journal of hospital medicine*. 2013;8(5):243-7.
36. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(1):ofw249.
37. Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld KP, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *European journal of microbiology & immunology*. 2014;4(1):1-25.
38. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*. 2017;151(3):586-96.
39. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1793-800.
40. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8.
41. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care*. 2010;14(2):207.