

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

SEPSİS TANI KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Muhammed SARIER

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2018**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

SEPSİS TANI KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Muhammed SARIER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem AKKAŞ

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde bana en büyük desteği sağlayan, danıőman hocam Doç. Dr. Meltem AKKAŞ'a,

Fikirlerini ve yardımını esirgemeyen bölüm başkanımız Doç. Dr. Nalan METİN AKSU'ya,

Bilgi ve deneyimlerini sürekli benimle paylaşan hocalarım Uzm. Dr. Mehmet Mahir KUNT, Doç. Dr. Bülent ERBİL ve Doç. Dr. Mehmet Ali KARACA'ya,

Birlikte zevkle çalıőtığım tüm asistan, hemşire ve paramedik arkadaşlarıma,

Yardımları ve arkadaşlığı için anabilim dalı sekreterimiz Nihal SİPAHİOĞLU'na ve her an yanımda hissettiğim sekreterimiz Őentürk MORKOÇ'a,

Yürekten teşekkür ederim.

ÖZET

Sarıer M., Sepsis Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Sepsis tanısında ve sonlanımı öngörmede kullanılacak altın standart bir test veya skor mevcut değildir. Bu çalışmada, sepsiste prognozu öngörmede sık kullanılan skorlamaların karşılaştırılması amaçlanmıştır. 1 Mayıs 2016- 30 Nisan 2017 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servis'e başvuran, sepsis öngörülerek antibiyotik başlanan, en az iki kültür alınan, 18 yaşından büyük 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Üç gün ya da daha fazla yoğun bakımda yatış veya ölüm kriterine göre, 51 hasta sepsis olarak kabul edildi. Hastalardan sepsis tanısı alanların yaş ortalaması 66,71, olmayanların ise 64,16 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sepsis tanısı alan hastalarda erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür (%66). Sepsis olan ve olmayanlar arasında prokalsitonin, başvuru laktat düzeyleri ve ortalama antibiyotik tedavi süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da en sık enfeksiyon odağı pnomoni, ikinci en sık odak üriner sistem olarak tespit edilmiştir. 50 hastada, en az bir odakta ya da kan kültüründe üreme tespit edilmiştir. Acilde kalış süresi sepsis olan hastalarda, olmayanlara göre daha uzun tespit edilmiştir. Hastaların acilde kalma süreleriyle, ölümlü sonuçlanması arasında bir ilişki saptanmamıştır. SIRS, SOFA, qSOFA, MEWS \geq 5, MEWS \geq 6, MEWS \geq 7 skorlarının eğri altında kalan alan incelemesi yapıldığında, sepsis için tanısal test olarak, en iyi skor qSOFA olarak saptanmıştır. En yüksek 3 değere sahip olan skorlar sırasıyla qSOFA, MEWS \geq 6 ve SOFA olarak bulunmuştur. SIRS ise, en düşük tanı değeri olan skor olarak tespit edilmiştir. MEWS \geq 6, kullanım kolaylığı nedeniyle, qSOFA'ya alternatif olabilir. Her ne kadar SOFA da benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da, pek çok laboratuvar parametresini içermesi, acil serviste erken dönemde ve kolay bir şekilde kullanımını engellemektedir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Tanı, Prognoz Skorları, qSOFA, MEWS

ABSTRACT

Sarıer M., Assessing Clinical Criteria for Sepsis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Emergency Medicine, Ankara 2018. There is no gold standard test or score to be used in the diagnosis of sepsis and the prognosis of the sepsis. The aim of this study is to compare commonly used scorings. Between May 1, 2016 and April 30, 2017, 100 patients who were admitted to the Hacettepe University Medical Faculty Adult Emergency Department, who were taking antibiotics for sepsis and who received at least two cultures and were over 18 years of age were included in the study. According to the criteria for death or hospitalization in intensive care unit for three days or more, 51 patients were accepted as sepsis. The mean age of the patients with sepsis diagnosis was 66.71 and the others' mean age was 64.16. No statistically significant difference was found. Male gender was more common in patients with sepsis (66%). There was no significant difference between procalcitonin, lactate levels and mean duration of antibiotic treatment between patients with and without sepsis. In both groups the most frequent source of infection was pneumonia, the second one was the urinary system. Reproduction was detected in 50 patients, at least one any culture of body liquid or blood culture. The length of stay in emergency department was longer in patients with sepsis than in those without sepsis. There was no relationship between the length of stay in emergency department of the patients and the outcome of death. When the area under the curve was examined for SIRS, SOFA, qSOFA, MEWS \geq 5, MEWS \geq 6, and MEWS \geq 7 scores, the best score as the diagnostic test for sepsis was qSOFA. The scores with the highest 3 values were found as qSOFA, MEWS \geq 6 and SOFA, respectively. SIRS was the lowest diagnostic score. MEWS \geq 6 is may be an alternative to qSOFA for ease of use. Although similar results have been obtained in SOFA, many laboratory parameters prevent early and easy use of the emergency care department.

Key words: Sepsis, Diagnosis, Prognosis scores, qSOFA, MEWS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu	2
2.2. SOFA	4
2.3. qSOFA	6
2.4. MEWS.....	7
2.5. Sepsis	8
2.5.1. Tanımlar ve Tanı	8
2.5.2. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji	14
2.5.3. Sepsis Yönetimi ve Tedavisi	15
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	21
3.2. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Başvuru Laktat Düzeyi	25
4.2. Başvuru Prokalsitonin Düzeyi	25
4.3. Olası Enfeksiyon Odağı	25
4.4. Kültür Sonuçları	27
4.5. Verilen Tedaviler	28
4.6. Sepsis Skorlarının Değerlendirilmesi	29

4.6.1 Sepsis ve SIRS İlişkisi.....	29
4.6.2 Sepsis ve qSOFA İlişkisi	29
4.6.3 Sepsis ve SOFA İlişkisi	29
4.6.4 Sepsis ve MEWS İlişkisi	30
4.7. Sepsis Skorlarının Tanısal Test Olarak Karşılaştırılması ..	32
4.7.1. MEWS Değerlerinin Farklı Eşiklerde Karşılaştırılması	33
4.7.2. MEWS \geq 5, MEWS \geq 6, MEWS \geq 7 ve Diğer Skorların Karşılaştırılması.....	35
4.8. Hastaların Yoğun Bakım Yatış Süresi	38
4.9. Hastane Toplam Yatış Süresi	38
4.10. Ölüm ve Taburculuk Oranları	38
4.11. Hastaların Acilde Kalış Süreleri.....	39
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	50
7. ÖNERİLER.....	53
8. KAYNAKLAR	56
9. EKLER	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP	American Society of Critical Care Medicine: Amerika Kritik Hasta Topluluğu
AF	Atriyal Fibrilasyon
ALI	Akut Akciğer Hasarı
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ARISE	The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation: Sepsis Değerlendirmesinde Avustralasya Resüsitasyonu
ATP	Adenozin Trifosfat
Alzh	Alzheimer Hastalığı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CVP	Santral Venöz Basınç
Dem	Demans
dk	Dakika
dl	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
EAKA	Eğri Altında Kalan Alan
FiO2	Fraksiyone İnspiratuar Oksijen Konsantrasyonu
GKS	Glasgow Koma Skoru
Hb	Hemoglobin
HT	Hipertansiyon
INR	International Normalized Ratio: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
Kapak Hast.	Kalp Kapakçık Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
kg	Kilogram

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	Litre
MEWS	Modifiye Early Warning Score: Modifiye Erken Uyarı Skoru
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mm ³	Milimetreküp
mmol	Milimol
mmHg	Milimetre Civa
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
Park.	Parkinson
PCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
pH	Hidrojen Konsantrasyonu Eksi Logaritması
PEEP	Pozitif Ekspiryum Sonu Basınç
PO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
ProCESS	Protocolized Care for Early Septic Shock: Erken Septik Şokta Protokolize Bakım
PTE	Pulmoner Tromboemboli
qSOFA	Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement: Hızlı Tekrarlanan- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SCCM	Society of Critical Care Medicine: Kritik Bakım Topluluğu
ScvO ₂	Santral Venöz Oksijen Saturasyonu
SD	Standart Deviasyon
SIRS	Systemic İnflammatory Response Syndrome: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SOFA	Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement: Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SvO ₂	Miks Venöz Oksijen Saturasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1.1 Enfeksiyon, Sepsis ve SIRS Arasındaki İlişki	3
Şekil 4.7.1.1 MEWS Değerlerinin Eğri Altında Kalan Alanları	33
Şekil 4.7.2.1 Skorların Eğri Altında Kalan Alanları	36



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1.1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2.2.1 SOFA Skoru Parametreleri ve Puanlama Sistemi.....	5
Tablo 2.3.1 qSOFA skoru ve Sepsis	7
Tablo 2.4.1 MEWS Parametreleri ve Değerlendirmesi.....	8
Tablo 2.5.1.1 Sepsis tanı kriterleri.....	10
Tablo 2.5.1.2 Ağır sepsis Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2.5.1.3 Septik şok Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.5.3.1 İlk 6 Saatte Yapılan Sıvı Resusitasyonunun Hedefleri ...	15
Tablo 2.5.3.2 Ağır sepsis ve septik şokta ilk 6 saatte tedavi hedefleri .	16
Tablo 4.1 Hastaların Sepsis Oranı	23
Tablo 4.2 Hastaların Sepsis Durumuna Göre Cinsiyet Dağılımı	23
Tablo 4.3 Hastaların Sepsis Durumuna Göre Yaş Ortalamaları.....	24
Tablo 4.4 Hastaların Komorbidite Dağılımları	25
Tablo 4.1.1 Hastaların Başvuru Lakat Düzeyi Ortalaması	25
Tablo 4.2.1 Hastaların Başvuru Prokalsitonin Düzeyi	25
Tablo 4.3.1 Hastaların Olası Enfeksiyon Odağı Dağılımı	26
Tablo 4.4.1 Hastaların Kültür Sonuçları	27
Tablo 4.5.1 Hastaların Antibiyotik Aldığı Gün Sayısı.....	28
Tablo 4.6.1.1 Sepsis ve SIRS İlişkisi.....	29
Tablo 4.6.2.1 Sepsis ve qSOFA İlişkisi	29
Tablo 4.6.3.1 Sepsis ve SOFA İlişkisi	30

Tablo 4.6.4.1 Sepsis ve MEWS \geq 3 İlişkisi	30
Tablo 4.6.4.2 Sepsis ve MEWS \geq 4 İlişkisi	31
Tablo 4.6.4.3 Sepsis ve MEWS \geq 5 İlişkisi	31
Tablo 4.6.4.4 Sepsis ve MEWS \geq 6 İlişkisi	31
Tablo 4.6.4.5 Sepsis ve MEWS \geq 7 İlişkisi	32
Tablo 4.7.1 Skorların Genel Görünümü	32
Tablo 4.7.1.1 Farklı MEWS Eşiklerine Göre Eğri Altında Kalan Alan Hesaplamaları	34
Tablo 4.7.1.2 Farklı MEWS Değerlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	34
Tablo 4.7.2.1 Farklı Skorlara Göre Eğri Altında Kalan Alan Değerleri	36
Tablo 4.7.2.2 Skorların İkili Karşılaştırmaları	37
Tablo 4.8.1 Yoğun Bakım Yatış Süresi	38
Tablo 4.9.1 Hastaların Toplam Hastane Yatış Süresi	38
Tablo 4.10.1 Hastaların Sonlanım Durumu	39
Tablo 4.11.1 Acilde Kalış Sürelerine Göre Hasta Dağılımı	39
Tablo 4.11.2 Acilde Kalış Sürelerine Göre Hasta Sonlanımı.....	39

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen, düzensiz konak cevabıyla oluşan ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır [1-4]. Fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormallikleri içeren patobiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olan bir sendromdur ve ciddi bir toplum sağlığı sorunudur [1]. Septik şok ise, hücresel metabolizma bozuklukları ve akut dolaşımsal anormalliklerin olduğu; uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen, ortalama arteriyel basıncı(OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacının olması ve serum laktat seviyesinin 2mmol/L üzerinde bulunduğu, sepsisin bir alt grubudur [1]. Her iki klinik durum da yüksek mortalite değerlerine sahiptir. Erken tanı konulup hızlı tedavi edildiği zaman mortalite oranlarında azalma sağlanabilmektedir [4]; fakat sepsis tanısı koyabilmek için kullanılan biyokimyasal ya da klinik bir belirteç bulunmamaktadır [6]. Yakın bir tarihe kadar sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS:systemic inflammatory response syndrome:sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterleri, sepsis tanısı koyabilmek için kullanılan kabul görmüş bir skora sistemi idi [5,6]. Sistemik inflamasyona sebep olabilen enfeksiyon dışı sebepler de (pankreatit, yanık, hemorajik şok, iskemi, çoklu travma) SIRS'ı pozitifleştirdiğinden ve basit enfeksiyonların da sepsis olarak kabul edilmesine sebep olduğundan, bu kriterlerin kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır ve yerine SOFA (Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesment: Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) , hızlı SOFA (qSOFA), MEWS (Modified Early Warning Score:Modifiye Erken Uyarı Skoru) gibi skora sistemleri kullanılarak, sepsis hastalarını erken dönemde tanımak ve tedavi etmek amaçlanmıştır.

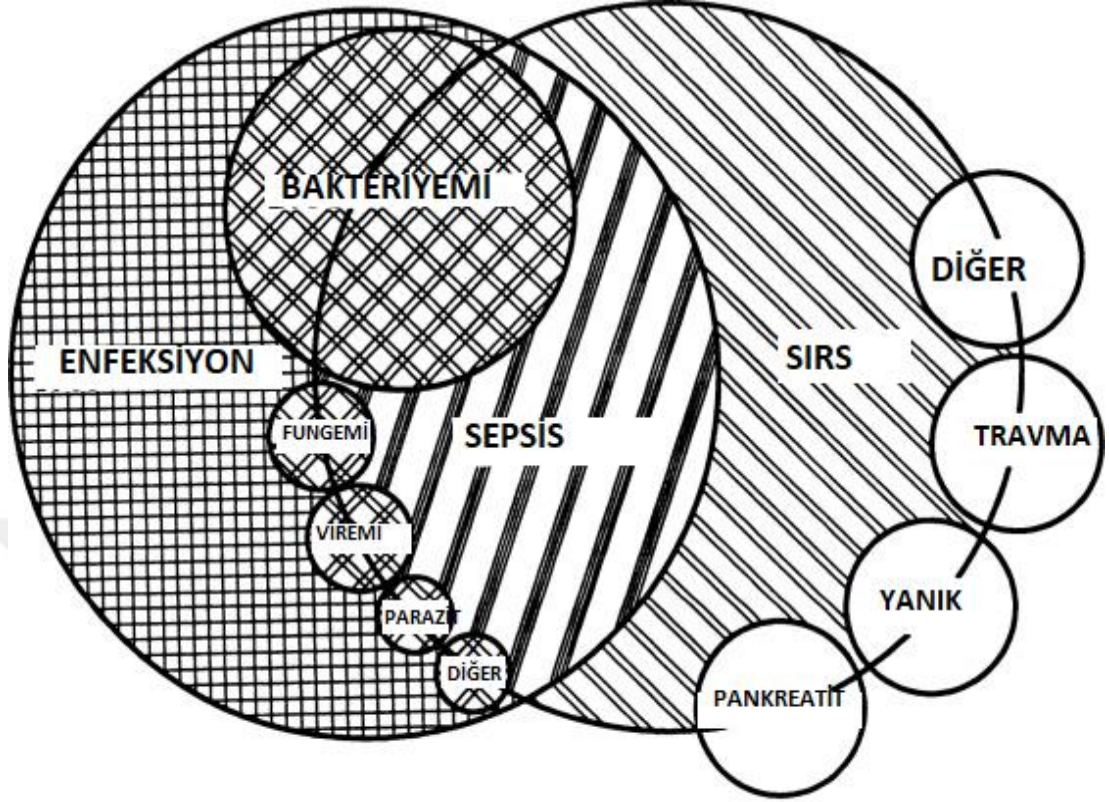
Bu çalışmada Acil Servis'e başvuran, enfeksiyon düşünülen ve sepsis öngörülen hastalarda SIRS, qSOFA, SOFA, MEWS skorları kullanılarak hastaların sonlanımı ile ilgili olarak hangi skorun daha isabetli tahminde bulunacağı araştırılmıştır. Hastaların sağkalım, ilk başvurudaki laktat ve prokalsitonin düzeyleri, ölüm, yoğun bakıma yatışları ve yatış süreleri, taburculukları, servise yatışları ile skoramalardan elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SIRS sebepten bağımsız olarak, immün sistemin karmaşık bir şekilde ve sistemik olarak aktive olmasıyla ortaya çıkan klinik bir sendromdur [6]. Bu sendrom lokalize veya sistemik bir enfeksiyonla, multitravmayla, steril inflamatuvar süreçlerle (pankreatit), yanıklarla, iskemiyle, hemorajik şokla, otoimmün hastalıklarla, dışardan alınan çeşitli mediatörlerle (tümör nekrozis faktör, sitokinler) veya sistemik inflamatuvar süreçleri aktive edecek her hangi bir sebeple ortaya çıkabilir [4,5] (şekil 2.1.1). Dört ana tanı kriteri vardır ve ikisinin varlığı tanı koydurur [1-3, 5, 6]. Bu kriterler: 1-vücut sıcaklığının 38 derecenin üstünde veya 36 derecenin altında olması; 2-dakikadaki kalp hızının 90/dk'nın üstünde olması; 3-dakikadaki solunum sayısının 20/dk'nın üstünde olması veya hiperventilasyon -pCO₂<32mmHg- olması; 4-beyaz küre sayısının 12000hücre/mm³'ün üzerinde olması veya 4000hücre/mm³'ün altında olması ya da %10'dan fazla bant formasyonunda beyaz küre sayısının olması[5] (Tablo 2.1.1).

Şekil 2.1.1. Enfeksiyon, Sepsis ve SIRS Arasındaki İlişki



. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874'den uyarlanmıştır.

İlk olarak 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM)'in toplantısında tanımlanmıştır [5]. 2001 yılında ACCP ve SCCM'nin konferansında daha kullanışlı veriler elde edilememesinden dolayı bu kriterlerin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir [6]. Bu kriterlerin duyarlılığı yüksektir fakat özgüllüğü düşüktür [6, 7, 8]. Enfeksiyon dışı sebeplerde ve basit enfeksiyonlarda pozitif gelmesi yönünde eleştiri almış ve hastalığın derecesi hakkında bilgi vermediği farkedilmiştir [5,7,8]. Günümüzde sepsis tanısı koyabilmek için SIRS yerine kullanılabilecek skorlama sistemleri ile ilgili yeni çalışmalar mevcuttur.

Tablo 2.1.1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Tanı Kriterleri

- Vucut sıcaklığı $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı >90 atım/dakika
- Solunum hızı >20 soluk/dakika veya $\text{PCO}_2 <32$ mmHg
- Beyaz küre $>12,000$ hücre/ mm^3 , < 4000 hücre/ mm^3 , veya $> \%10$ band (matür olmayan) formu olması

**yukarıdakilerden iki veya daha fazlasının olması tanı koydurur.*

PCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874'den uyarlanmıştır

2.2. SOFA

SOFA, organ fonksiyon bozukluğu, organ yetmezliği, mortalite ve morbidite değerlendirilmesinde kullanılan bir skorum sistemidir [9]. İçeriğinde nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner, hepatik ve renal sistem değerlendirmeleri mevcuttur [10]. Organ bozuklukları yoğun bakımlardaki mortalite ve morbiditeyle doğrudan ilişkili olduğu için daha yaygın olarak yoğun bakımlarda kullanılmaktadır [9]. Skor sıfır ile 24 arasında bir değer alır (Tablo 2.2.1). Yoğun bakımda yatan hastaların 24 saat içindeki en kötü değerleri skorlamaya katılır ve tekrarlayan değerlendirmeler yapılır. Elle yazılmış veya elektronik kayıtlardan geriye dönük hesaplanabilir. Skorlamadaki parametreler yoğun bakımda bulunan hastalarda zaten takip edilen değerlerdir. Yapılan farklı çalışmalarda farklı skor değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir ve incelemeler farklı sıklıklarda yapılmıştır [9,11]. Bazı çalışmalarda SOFA skoru gidişatına göre tedavi düzenlenmesi yapıldığında sağkalım üzerine olumlu katkısı olabileceği görülmüştür [12]. Tekrarlayan SOFA değerlendirmeleri arasındaki fark da (ΔSOFA) tedavi yanıtı ve prognoz tahmini açısından faydalı bulunmuştur [1-3,9,10]. Seymour CW ve

arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise Δ SOFA skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin 2-25 kat arttığı bulunmuştur, bu sebeple Δ SOFA ≥ 2 olan skorlar organ fonksiyon bozukluğunu temsil etmektedir [1,3].

Skorlamanın yapılabilmesi için mutlaka laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır, bu nedenle hesaplanması vakit alabilir. Yine aynı sebeple ilk başvuru anında hesaplanamayacağından tanı ve tedavide gecikmelere sebep olabilir. Kardiyovasküler parametreler verilen tedavilerden etkileneceği için yanıtıcı olabilir. İlk başvuruda hesaplanan SOFA skoru kronik organ yetmezliği varlığı bilinmeyen hastalarda yanlış sonuç verebilir. Yoğun bakım dışındaki hastalarda verilere hızlı ulaşılamaması, bilgilerin kaybolması gibi nedenlerle SOFA hesaplamasında zorluklarla karşılaşılmaktadır [3]. Tüm bunlara rağmen SOFA skoru organ bozuklukları, organ yetmezlikleri ve sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanışlı olan bir parametredir [11, 13].

Tablo 2.2.1. SOFA Skoru Parametreleri ve Puanlama Sistemi

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<7 0	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa>5 Epi ≤ 0.1 Nor ≤ 0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (μ mol/l) İdrar ıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):801–810 ‘den uyarlanmıştır.

2.3. qSOFA

qSOFA, sepsis tanısında kullanılan, ilk başvuru anında hızlı bir şekilde değerlendirilerek sepsis tanısı koymada kullanılan bir skorlama sistemidir. SIRS'in dezavantajları, SOFA'nın başvuru anında hatalı yönlendirmelerde bulunma ihtimali ve hızlı bir şekilde değerlendirmeyi engelleme olasılığı, özellikle yoğun bakım dışındaki hastalarda (servis ve acil) farklı ve yeni bir skor kullanımı ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bilinç bozukluğu, sistolik kan basıncının 100mmHg ve altında olması, dakikadaki solunum sayısının 22 soluk/dk'dan fazla olmasından oluşan qSOFA skorunun, yoğun bakım dışında enfeksiyon düşünülen hastalarda kullanıldığında kötü sonlanımı göstermede kullanışlı olduğu görülmüştür [3] (Tablo 2.3.1). 2 ya da daha fazla skor alan hastaların sonlanımının kötü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yoğun bakım dışındaki hastalarda yapılan incelemelerde mortalite ve uzun süreli yoğun bakım yatışı açısından karşılaştırıldığında qSOFA skoru, SOFA veya Δ SOFA skorundan istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar vermiştir ($p<0.001$). Yine aynı grupta $qSOFA \geq 2$ olan hastaların %70'i mortal seyrederken, yaşayanların %78'inin qSOFA skoru 2'den küçük çıkmıştır [3].

qSOFA enfekte hastalar dışında hesaplanmamıştır. Her ne kadar enfeksiyon tanısı hızlı bir şekilde konularak tedavileri başlanıyor olsa da enfeksiyöz olan ve olmayan hastaların ayırımında kullanılamamaktadır [3,14,15]. Bilinç düzeyi değerlendirmesinde bazal bilinç düzeyinin bilinmiyor olması ya da demans, alzheimer gibi bilinç düzeyini etkileyen durumlarda qSOFA performansı etkilenmektedir. Farklı Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru eşik değerleri ile yapılan karşılaştırmalarda farklı bir sonuç elde edilmiş olmasa da bu durum skorun kullanımını zorlaştırmaktadır [3].

Hesaplamasının kolay olması, hasta başında laboratuvar sonucu beklemeden hızlı bir şekilde yapılabilmesi, kolay tekrarlanabilir olması, SIRS'a göre ve yoğun bakım dışındaki hastalarda SOFA/ Δ SOFA'ya göre

mortalite ve uzun dönem yoğun bakım yatışının öngörülmesi açısından daha anlamlı sonuçlar verdiğiinden tercih edilebilecek bir skorlama yöntemidir [3].

Tablo 2.3.1 qSOFA skoru ve Sepsis

qSOFA skoru

- Solunum sayısı ≥ 22 /dk
- Bilinç bozukluğu
- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

Sepsis

- Kanıtlanmış veya şüpheli infeksiyon
- qSOFA skoru kriterlerinden en az 2'sinin varlığı

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):762–774 den uyarlanmıştır.

2.4 MEWS

Erken uyarı skorlamaları basit fizyolojik parametrelerin değerlendirildiği, yatak başında kolay bir şekilde hesaplanabilen skorlamalardır [16]. MEWS klinik olarak kötüye gitme ihtimali olan hastaların erken dönemde farkedilmesi ve yoğun bakım ya da kritik bakıma yatışının sağlanması için kullanılan bir skorlama yöntemidir [16]. İçerdiği parametreler; sistolik kan basıncı, dakikadaki kalp hızı, dakikadaki solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve bilinç durumunun değerlendirilmesidir [17] (Tablo 2.4.1.). Uzun zamandır yoğun bakım ve akut bakım hekimleri tarafından kullanılan bu skorlama sistemi için sınır değeri olarak farklı çalışmalarda farklı değerler önerilmiştir[19]. Skorun yüksek olması ölüm ve yoğun bakıma yatış ile doğrudan ilişkilidir[16-19].

Hemşire kayıtlarından ulaşılabilen bu fizyolojik parametrelerin tekrarlayan değerlendirilmeleri ile kardiyopulmoner arrest olacak ya da yoğun

bakım ihtiyacı olacak olan hastaların önceden belirlenmesi ve gerekli tedavilerinin daha hızlı verilmesi, bu hastalarının takiplerinin daha sık yapılabileceği yoğun bakım/akut bakım gibi alanlarda izleme alınması sağlanabilmektedir [18].

Tablo 2.4.1 MEWS Parametreleri ve Değerlendirmesi

	3	2	1	0	1	2	3
SKB	<70	71-80	81-100	101-199		>199	
Kalp hızı		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>129
Solunum hızı		<9		9-14	15-20	21-29	>29
Sıcaklık		<35		35-38.4		>38.4	
USAY skoru				U	S	A	Y

SKB, sistolik kan basıncı
USAY skoru: U, uyanık; S, sese yanıt veriyor; A, ağrıya yanıt veriyor; Y, yanıtız

Subbe, C. P., et al. "Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions." *Qjm* 94.10 (2001): 521-526. 'den uyarlanmıştır.

2.5 Sepsis

2.5.1 Tanımlar ve Tanı

En güncel hali ile sepsis, enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak cevabıyla oluşan ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır [1-4]. Bu tanım 2016 yılında Singer ve arkadaşları tarafından "European Society of Intensive Care Medicine" ve "Society of Critical Care Medicine" in çalışmaları sonucu oluşturulan "Third International Consensus" sonrasında yayınlanan makalede yapılmıştır[3].

1985 yılında sepsis, konağın enfeksiyona verdiği sistemik cevap olarak tanımlandı [20]. 1991 yılında ise bu tanıma SIRS kriterleri eklendi. Bu yeni tanıma göre, enfeksiyona sistemik yanıt ve SIRS kriterlerinden 2 veya daha fazlasının olması sepsis olarak adlandırıldı. Ağır sepsis, sepsis ilişkili

organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon olarak tanımlandı. Hipoperfüzyonu tanımlarken ise o yıllarda dahi laktik asidoz, oligüri ve yeni gelişen bilinç bozukluğu gibi günümüzde de hipoperfüzyonu tanımda kullanılan parametreler kullanıldı. Septik şok ise, sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun olması şeklinde tanımlandı. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90mmHg'nin altında olması ya da bazal tansiyon değerlerine göre karşılaştırıldığında sistolik kan basıncının 40mmHg veya daha fazla düşmesidir [5].

2001 yılına gelindiğinde SIRS kriterleri sorgulanmaya başlanmıştır [6]. Sepsis olan tüm hastaların bir enfeksiyona sahip olmasına karşın SIRS kriterlerini karşılayan tüm hastaların enfeksiyonunun bulunmaması, enfeksiyon kaynaklı olan ya da olmayan yoğun bakıma yatan tüm hastalarda %90'ın üzerinde SIRS pozitif olması sebebiyle önceki tanımlar tekrar gözden geçirilmiştir[22]. Basit bir viral enfeksiyon varlığında ortaya çıkan ateşle birlikte olan taşikardi, takipne ve beyaz küre sayısındaki artış hastaların sepsis olarak adlandırılmasına sebep oluyordu. Bunların dışında steril inflamasyonla seyreden hastalıklarda da aynı sorun ile karşılaşıyordu [21].

2001 yılında "International Sepsis Definitons Conference" da bu kriter ve tanımlamaların yeniden değerlendirilmesi sonrasında genel ve inflamatuvar parametreler genişletilmiş olup hemodinamik parametreler ve doku perfüzyon parametreleri de sepsis tanısına eklenmiştir [6] (Tablo 2.5.1.1). Ağır sepsis, tanım olarak aynı kalmıştır ve organ yetmezliğinin tanınması için SOFA skorunun kullanılabileceği önerilmiştir (Tablo 2.5.1.2 ve Tablo 2.5.1.3).

Tablo 2.5.1.1 Sepsis tanı kriterleri

Enfeksiyon; (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının olması:

Genel değişiklikler

- Ateş(> 38.3°C)
- Hipotermi (vücut sıcaklığı < 36°C)
- Kalp hızı > 90 atım/dk
- Takipne
- Değişmiş mental durum
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 ml/kg)
- Hiperglisemi (plazma glukoz>140 mg/dl) (diyabet yokluğunda)

İnflamatuar değişiklikler

- Lökositoz (Beyaz Küre >12,000 mm³)
- Lökopeni (Beyaz Küre >4000 mm³)
>%10 immatür formda beyaz küre sayısı
- Plazma C-reaktif protein normal değerden>2 SD olması
- Plasma prokalsitonin normal değerden >2 SD olması

Hemodinamik değişiklikler

- Areteryel hipotansiyon (SKB<90mmHg / OAB<70mmg / SKB'de 40mmHg düşüş)

Organ disfonksiyonu değişiklikleri

- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300)
- Akut oligüri (idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat-en az 2 saat- yeterli sıvı tedavisine rağmen)
- Kreatinin artışı > 0.5 mg/dl
- Koagülasyon anormalliği (INR > 1.5 veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (barsak sesleri yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı < 100 x 10⁹ mm³)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dl)

Doku perfüzyon değişiklikleri

- Laktat yüksekliği (>1mmol/L)
- Azalmış kapiller geridönüşü veya benekli görünüm

SKB;sistolik kan basıncı, **OAB**:ortalama kan basıncı, **INR**;international normalized ratio, **aPTT**;aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **SD**: Standart deviasyon, **PaO₂**:Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165-228'den uyarlanmıştır.

Tablo 2.5.1.2 Ağır sepsis Tanı Kriterleri

Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisi)

- Sepsis nedenli hipotansiyon
- Laktat yüksekliği
- İdrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat (yeterli sıvı tedavisine rağmen 2 saatten uzun süreli)
- ALI ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmaması durumunda)
- ALI ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olması durumunda)
- Kreatinin > 2.0 mg/dl
- Bilirubin >2 mg/dl
- Trombosit <100,000 mm^3
- Koagülopati (INR >1.5)

ALI:akut akciğer hasarı, **INR:** international normalized ratio, **PaO₂:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı,

FiO₂: Fraksiyone inspiratuvar oksijen

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165-228'den uyarlanmıştır.

Tablo 2.5.1.3 Septik şok Tanı Kriterleri

Septik şok, ağır sepsis ve aşağıdakilerden en az birinin olması durumudur

- Yeterli sıvı tedavisine rağmen ortalama kan basıncı (OAB)'nın < 60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise <80 mmHg) olması
 - Yeterli sıvı tedavisine rağmen OAB > 60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise >80 mmHg) olması için; dopamin > 5 mcg/kg/dk, norepinefrin < 0.25 mcg/kg/dk veya epinefrin < 0.25 mcg/kg/dk kullanılmaya gerek duyulması
-

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165-228'den uyarlanmıştır.

Eklenen bu parametreler ile sepsis tanısı koymak için uzun bir liste ortaya çıkmış oldu fakat SIRS yerine kullanılacak kolay bir şekilde gözden geçirilebilecek yeni kriterler getirilemedi [21]. Bunun üzerine 1991 yılında kullanımına başlanan SIRS kriterlerinin kullanımına devam edildi.

Tüm bu eleştiriler sonrasında 2013 yılında Vincent ve arkadaşları tarafından değişimin temelleri atılmıştır [21]. Yeni tanımlamaların gerekliliğinin farkına varılmasından sonra sepsis üzerine çalışmalarda bulunmuş birçok yoğun bakım uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı ve cerrahi branş uzmanları bir araya gelerek sepsisin patofizyolojisi, sebep olduğu organ yetmezliği, morfolojik, biyokimyasal, immünolojik,

dolaşımsal değişiklikleri ve tanı kriterleri hakkında araştırmalar yapmışlardır [1]. Sepsisi “kanıtlanmış veya şüphede edilen bir enfeksiyonun sebep olduğu patolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikler sonucu gelişen ve organ yetmezliğini içeren bir sendrom” şeklinde tanımlamışlardır [1]. Bu sendromun standart tanı koydurucu bir testinin olmamasından yola çıkılmıştır. Bunun üzerine SIRS gibi sadece inflamatuvar süreçlere yönelmek yerine, sepsisin bütün bileşenleri olan enfeksiyon, konak cevabı ve organ yetmezliğini de içeren tanısal kriterler belirlenmeye çalışılmıştır [1]. Septisemi, ağır sepsis gibi tanımlamalar terk edilmiştir. Septik şok ise uygun volüm tedavisine rağmen ortalama arteriyel basıncı 65mmHg ve üzerinde tutabilmek için vazopressör gerektiren inatçı hipotansiyonun olması ve serum laktat seviyesinin 2mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır [1]. Bu tanım ışığında septik şokun mortalitesi %40'ın üzerindedir.

Sepsis düşünölen hastalarda SOFA \geq 2 ve qSOFA \geq 2 olan hastaların hastane içi mortalite oranları SIRS \geq 2 olan hastaların mortalite oranlarından daha yüksektir. Yoğun bakımda bulunan hastaların mortalite oranlarına bakıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yine yoğun bakımda bulunan hastalarda yapılan değerlendirmelerde SOFA veya Δ SOFA skorlarının prediktif değerleri qSOFA skorundan üstün bulunmuştur. Yoğun bakım dışındaki hastalarda ise SOFA veya Δ SOFA skoru ile SIRS benzer sonuçlar vermesine karşın qSOFA skoru daha iyi bir öngördürücü olarak tespit edilmiştir. Aynı grupta qSOFA \geq 2 olan hastalarda hastane içi mortalite oranlarında 3-14 kat artış tespit edilmiştir. Tüm bu bulgulardan yola çıkılarak “European Society of Intensive Care Medicine” ve “Society of Critical Care Medicine” tarafından 2016 yılında yayınlanan konsensus raporunda yoğun bakımda bulunan hastalar için sepsis tanısı koymada SOFA veya Δ SOFA skorunun kullanılması, yoğun bakım dışındaki hastalarda ise qSOFA skorunun kullanılması önerilmiştir [1-3]. Bu skorlamalar MEWS ile karşılaştırılmıştır. Acile ilk başvuru sırasında bakılan ve SOFA \geq 4, qSOFA \geq 2, MEWS \geq 6 olan hastalar sepsis kabul edildiğinde 3 gün yada

daha fazla yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite sonlanımlarının tahmininde MEWS diğerlerinden üstün bulunmuştur [19].

2.5.2 Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji

Sepsis ve septik şok dünya genelinde her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir ve bunların da dörtte birinden fazlası hayatını kaybetmektedir. Ciddi bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte maddi açıdan da bir yük oluşturmaktadır [24]. Nüfusun yaş ortalamasının artması ve buna eşlik eden komorbiditelerdeki artışla birlikte sepsis sıklığı artmaktadır [25, 26]. Buna rağmen sepsisin gerçek insidansı halen net olarak bilinmemektedir. Yaş, sepsis için başlı başına bir risk faktörüdür. Bunun dışında böbrek yetmezliği, diyabet, bakımevinde kalıyor olma, karaciğer yetmezliği, invaziv işlem yapılmış olması, immün sistemin baskılanmasına sebep olan hastalıklar ve ilaçlar da sepsis için artmış risk oluşturmaktadır [27.28].

Sepsisin görülme sıklığı yaşa, cinsiyete, ırka göre farklılıklar gösterir. Yoğun bakımlarda mortalite oranlarında azalma olmasına rağmen sepsis sıklığında artış görülmektedir. Buna sebep olarak destek tedavilerindeki gelişimler, yeni tedavi modalitelerinin gelişmesiyle birlikte ilerleyen yaş, immunsupresyon ve çoklu ilaç direnci olan patojenlerin artması gösterilebilir [29, 32, 33]. Aynı zamanda sepsisin tanınması sıklığı da artmıştır [1]. Sepsis nedeniyle tedavi alıp taburcu olan hastaların taburculuk sonrasındaki yaşam kaliteleri de olumsuz yönde etkilenmektedir ve mortalite oranları normal popülasyona göre daha fazladır [30]. Prognoz, enfeksiyonun çeşidine, antibiyotik başlanma süresine, hastanın tedavi yanıtına göre değişmektedir. Toplum kaynaklı patojenlere bağlı gelişen sepsiste mortalite oranları hastane kökenli patojenlere bağlı gelişen sepsisten daha azdır. Enfeksiyon kaynağı bulunup kaynak kontrolü sağlanan hastaların da benzer şekilde mortalite oranları daha az görülmüştür [31].

2.5.3 Sepsis Yönetimi ve Tedavisi

Sepsis tedavisi ve yönetiminin başlangıç noktası ve temel prensibi destek tedavisi ve kaynak kontrolüdür [5]. Bu tedaviler sepsise bağlı hipoperfüzyon fark edildiği anda (başlangıç sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun devam etmesi veya kan laktat seviyelerinin yüksek seyretmesi) başlanmalıdır [23]. Sepsisle ilgili tedavi ve yaklaşım yöntemleri 2001 yılında Rivers ve arkadaşları tarafından erken hedefe yönelik tedaviler adı altında bir protokol haline getirilmiştir [35] (Tablo 2.5.3.1). Bu protokolle ilk altı saatte yapılan başlangıç sıvı resüsitasyonunun hedefleri; santral venöz basıncın (CVP) 8-12 mmHg düzeyine getirilmesi, ortalama arteryel basıncın (OAB) 65mmHg veya üstünde tutulması, idrar çıkışının saatte 0,5ml/kg veya daha fazla olması, santral venöz oksijen saturasyonunun (ScvO2) %70 ya da miks venöz oksijen saturasyonunun (SvO2) %65 veya daha fazla olması olarak belirlenmiştir [34]. Bu hedeflerle laktat seviyelerinin normalizasyonu hedeflenmiştir [23] (Tablo 2.5.3.2.).

Tablo 2.5.3.1 İlk 6 Saatte Yapılan Sıvı Resusitasyonunun Hedefleri

- CVP \geq 8-12 mmHg
- OAB \geq 65mmHg
- İdrar çıkışı \geq 0,5ml/kg/saat
- Santral venöz oksijen saturasyonu \geq %70 veya miks venöz oksijen saturasyonu \geq %65

Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ... & Ramsay, G. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 30(4), 536-555'den uyarlanmıştır.

Sıvı tedavisinde daha önceleri kristaloidler veya kolloidler kullanılabilirken günümüzde kristaloidlerin kullanımı ön plana çıkmıştır. İlk üç saat içerisinde en az 30ml/kg olmak üzere kristaloid sıvı tedavisi verilmelidir. Çok fazla miktarlarda kristaloid ihtiyacı olan hastalar için albümin kullanımı önerilmektedir, fakat diğer kolloid sıvıların kullanımı önerilmemektedir [4, 34]. Uzun süre kullanımda kalan erken hedefe yönelik tedavi protokolünde sıvı tedavisi ile istenilen hedeflere ulaşılamaz ise artan miktarlarda sıvı tedavisi verilebilir. Hematokrit \geq %30 olacak şekilde eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmalıdır. Halen laktat seviyelerinde gerileme yoksa, istenilen CVP ya da ScvO₂/SvO₂ değerlerine ulaşılamamış ve doku hioperfüzyon bulguları devam ediyor ise, dobutamin başlanması sıvı resüsitasyonuna ek olarak önerilir. Erken hedefe yönelik tedavi protokolü ile resüsite edilen hastaların mortalite oranlarında %15,9 azalma görülmüştür. CVP değerinin intravasküler völümü net olarak gösterip göstermediği ile ilgili tartışmalar, ventilatörde takip edilen hastalarda değişken değerlere sahip olması, ventriküler dolumun statik bir göstergesi olması nedeniyle sorgulanmış olsa da 2001 yılından 2012 yılına kadar kullanımına devam edilmiştir [23].

Tablo 2.5.3.2 Ağır sepsis ve septik şokta ilk 6 saatte tedavi hedefleri

1)İlk 3 saatte tamamlanması gerekenler

- Laktat düzeyinin ölçülmesi
- Odak taramasının yapılması ve uygun kültürlerin alınması
- Geniş spektrumlu antibiyotiğin başlanması
- Hipotansiyon mevcutsa ya da laktat \geq 4 mmol/L ise 30 ml/kg kristalloid verilmesi

2)İlk 6 saatte tamamlanması gerekenler

- Sıvı resusitasyonuna rağmen OKB<65 mm/Hg ise vasopressor başlanması
- Septik şok tablosu mevcutsa veya laktat \geq 4 mmol/L ise CVP ve ScvO₂ ölçülmesi ve bu değerlerinin takibinin yapılması, laktat kontrolü

*Hedef değerler CVP \geq 8 mm/Hg, ScvO₂ \geq %70 ve laktat düzeyinin normalizasyonu

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165-228'den uyarlanmıştır.

İlerleyen zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları doğrultusunda erken hedefe yönelik tedavi protokolünden uzaklaşmıştır. Erken hedefe yönelik tedavi alan hastalar ile klinisyenlerin karar vererek uyguladığı geleneksel tedavi alan hastalar arasında mortalite açısından karşılaştırılma yapılmış ve anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür [36-38]. Geleneksel yöntem kullanılan hastaların CVP, ScvO2 gibi değerleri düzenli olarak takip edilmeden tedavi verilmiştir. Hem mortalite sonlanımı hem de alt grupların karşılaştırılmasında fark olmaması üzerine erken hedefe yönelik tedavi protokolünün kullanımı öneriler arasında yer almamıştır[4, 36-38]. Her iki grupta verilen sıvı miktarının arasındaki fark anlamlı olmadığından başlangıç sıvı resusitasyonu 30ml/kg/saat (yaklaşık 2 litre) olarak devam etmektedir. Laktatın normalizasyonu da halen hedefler arasındadır. İntravasküler volüm durumunun değerlendirilmesi için ise statik ölçümlerin yerine kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı gibi dinamik parametrelerin takibi önerilmektedir [4]. Sıvı tedavisi yanıtını ve intravasküler volüm durumunu değerlendirmede kullanılan ve sağ ventrikül ya da sol ventrikül fonksiyonunu gösteren kardiyak output ölçümü, pulmoner arter kataterizasyonu gibi invaziv ölçümlerle yapılan takipler yerine hemodinamik parametrelerin sürekli takibi ve ekokardiyografi kullanımı önerilmektedir [4, 39]. CVP ölçümünün de sıvı resusitasyonuna rehberlik etmekte yetersiz olduğu farkedilmiştir [40]. Pasif bacak kaldırma testi, aralıklı sıvı verilerek sürekli hemodinamik parametre takibi (fluid challenge) , nabız basıncı takibi, sistolik basınçtaki değişimler takip edilerek hastanın volüm durumuna ve sıvı tedavi yanıtına bakılabilir [4, 41]. Başlangıç sıvı resusitasyonundan sonra hemodinamik parametrelerde düzelme devam ettiği sürece sıvı tedavisine devam edilir [4].

Sepsis veya septik şoktan şüphelenilen hastalarda mümkünse ilk 45 dakika içerisinde en az iki set olmak üzere (aerobik ve anaerobik) kan kültürü alınmalıdır. 48 saatten daha uzun süreli bir katater varsa katater kültürü de alınmalıdır. İlk bir saat içerisinde ampirik tedavi başlanmalıdır. İntravenöz yolla bir ya da daha fazla antibiyotik tedavisi başlanmalıdır ve en kısa

zamanda daraltılmalıdır. Enfeksiyöz olmayan ciddi sistemik inflamasyonla seyreden pankreatit, yanık gibi durumlarda antibiyotik önerilmemektedir. S.aerius bakteriyemisi, drene edilemeyecek bir apse odağının olduğu enfeksiyonlar, bazı fungal veya viral enfeksiyonlar, immünolojik defisiti olanlar, nötropenik hastalar haricinde antibiyotik tedavi süresi 7-10 gün olarak önerilir. Hızlı klinik iyileşme olması, etkili kaynak kontrolü sağlanması, anatomik olarak komplike olmayan ptelonefrit kaynaklı sepsislerde ise bu süre daha az olabilir [4].

Uygun sıvı tedavisi sonrasında devam eden hipotansiyonu düzeltmek için vazoaaktif ilaçlar kullanılır. Önceki dönemlerde norepinefrin veya dopamin kullanımı önerilirken yapılan çalışmalar sonucu morepinefrin kullanımı daha ön plana çıkmıştır [4, 7, 42]. Dopaminin strok volümü arttırmasına karşın norepinefrin, vazokonstrüktif etki ile ortalama arteryel basınç artışını sağlar. Dopamin daha aritmojenik bir ilaçtır ve daha çok taşikardi yapar. Septik şokta norepinefrinin kullanımı ile daha düşük mortalite oranları olduğu görülmüştür [43, 44]. Norepinefrine ek olarak vazopressin veya epinefrin kullanılabilir. Düşük doz dopamin kullanımı önerilmez. Refrakter bradikardisi olan, sistolik fonksiyon bozukluğu olan gibi bazı seçilmiş hasta gruplarında dopamin kullanılabilir [4].

Uygun sıvı tedavisi ve uygun vazoaaktif tedavi sonrasında, uygun kan basıncına ulaşılmasına rağmen doku hipoperfüzyonunun devam ettiğini gösteren bulgular varlığında ise inotrop ajanlar kullanılır [4]. Vazoaaktif ya da inotrop tedavi verilen hastalara mümkün olan en kısa zamanda arteryel katater takılması gerekmektedir. Radyal arter kataterizasyonu işlem komplikasyonlarının ve enfeksiyon olasılığının az olmasından dolayı tercih edilecek yöntem olmalıdır [4, 45].

Sıvı tedavisi ve vazoaaktif tedavi sonrasında hemodinamik stabilite sağlanırsa steroid kullanımı önerilmez. Tüm bu tedavilere rağmen

hemodinamik iyileşme sağlanamazsa intravenöz hidrokortizon 200mg/gün şeklinde önerilir [4, 7].

Sepsis ve septik çok sebebiyle takip edilen hastalarda hemoglobin (Hb) değerleri 7g/dl ve üzerinde tutulmalıdır. Miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi durumlarda hedef değer daha yüksek olabilir. Profilaktik trombosit replasmanı ise trombosit değerleri 10000/ mm³ in altına düştüğünde yapılır. Ciddi kanama riski olan hastalarda ise bu eşik değer 20000 mm³dir. Aktif kanaması olan, cerrahi yapılacak olan hastalar veya girişimsel işlem yapılacak hastalarda trombosit değeri 50000 mm³ ve üzerinde tutulmalıdır. Sepsis ile takip edilen hastalarda görülen aneminin tedavisi için eritropoetin kullanımı önerilmez. Aynı şekilde kanaması olmayan ya da girişimsel işlem planı olmayan hastalarda kanama bozukluklarını düzeltmek için taze donmuş plazma kullanımının yeri yoktur [4, 7].

Sepsise bağlı akut respiratuar stres sendromu gelişen hastalarda tidal volüm 6ml/kgi plato basıncı \leq 30 mmHg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Yüksek pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulanmalıdır. Bu hastalara mümkün olan en az dozda sedasyon verilmelidir ve nöromusküler bloklayıcı ajanlar en fazla 48 saat verilmelidir. Günlük olarak sedasyonların kesilme durumu değerlendirilmelidir. Bunlara ek olarak sepsise bağlı ARDS gelişen hastalarda pron pozisyon önerilmektedir ve baş 30-45 derece kaldırılmalıdır [4].

Hastalarda ölçülen ardışık iki kan şekeri düzeyi >180mg/dl geldiğinde insülin tedavisi başlanmalıdır. Kan şekeri ölçümü glukoz seviyeleri ve insülin infüzyon hızları stabil olana kadar 1-2 saatte bir yapılmalıdır, sonrasında ise 4 saatte bir bakılabilir. Eğer hastaların arteryel katateri varsa kan şekeri ölçümü bu kataterden alınan kandan yapılmalıdır.

Tüm bu tedavilerin dışında hipoperfüzyon kaynaklı laktik asidemiye bağlı asidoz durumlarında $\text{pH} \geq 7.15$ olduğunda bikarbonat tedavisi verilmemelidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ile venöz tromboembolizm profilaksisi önerilir. Stes ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılabilir. Gastrointestinal kanama riski olmayan hastalarda ise stres ülser profilaksisi önerilmez. Erken dönemde enteral beslenmeye başlamak için hastalar değerlendirilmelidir. Tüm bu süreç hakkında hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir [4].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Bu araştırmaya başlamadan önce, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Omayan Etik Kurul tarafından onay alınmıştır (Onay tarihi:10/05/2016 Proje No: GO 16/302).

Bu araştırma, 1 Mayıs 2016- 30 Nisan 2017 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servis'e başvuran, sepsis öngörülerek antibiyotik başlanan, antibiyotik başlanmasından önce ya da altı saat içinde en az iki kültür alınan, kendisinin veya yakınlarının aydınlatılmış onamı bulunan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edildi. Üç gün ya da daha fazla yoğun bakımda yatan veya ölüm ile sonuçlanan hastalar, sepsis olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, gelişindeki vital bulguları, GKS'leri başvuru anındaki beyaz küre sayıları, trombosit sayıları, hemoglobin değerleri, kreatinin değerleri, total bilirubin değerleri, PaO₂/fiO₂ oranı, laktat seviyeleri, prokalsitonin seviyeleri, kültür sonuçları, verilen tedavileri ve tüm bu verilerin eğer biliniyorsa bazal düzeyleri kaydedildi. Hastaların sonlanımları, hastane yatış süresi, yattığı bölüm, antibiyotik aldığı gün sayısı ve acilde kaldığı süre incelendi. Tüm hastaların MEWS, SIRS skoru hesaplamaları yapıldı. Hastaların bazal düzeylerine göre düzeltme yapılarak qSOFA ve SOFA skorları hesaplandı (Δ GKS, Δ kreatinin, Δ trombosit, Δ total bilirubin). Bazal düzeyi bilinmeyen hastaların bazali normal kabul edildi. Sepsiste mortalite ve yoğun bakıma yatışı öngörmede, SIRS \geq 2, SOFA \geq 2, qSOFA \geq 2 pozitif olarak kabul edildi. MEWS için \geq 3, \geq 4, \geq 5, \geq 6 ve 7 \geq olmak üzere farklı eşik değerler ile ölçümler yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Demografik verilerde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde düzenlendi. İki bağımsız grup analizinde Mann Whitney u ve Pearson ki kare testi kullanıldı. Aynı grup içerisindeki birden fazla parametrenin analizi Cochran ve NPAR testi ile yapıldı. Skorların tanısal test olarak kullanımı eğri altında kalan alan hesaplamaları ile değerlendirildi ve bunun için ROC Comparison testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 23.0.0.1 (SPSS, IBM, Armonk, NY) ve MEDCALC (ROC Comparison) programları ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran 18 yaşını doldurmuş, kendisi veya yakınlarından aydınlatılmış onam formu alınan 113 hasta incelenmiştir. 13 hasta tetkik ve tedavi süreci tamamlanmadan hastaneden ayrıldığından ve yoğun bakımda yer olmamasından dolayı dış merkez yoğun bakımlara sevk edilmesinden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan 100 hastanın 51'i sepsis kriterlerini (3 gün ya da daha fazla yoğun bakım yatışı olması veya ölüm ile sonlanması) karşılamıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Sepsis Oranı

Sepsis Durumu	Sepsis Tanısı Alan		Sepsis Tanısı Almayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
	51	51	49	49	100	100

Sepsis tanısı alan hastaların 17'si (%33,3) kadın, 34'ü (%66,7) erkek olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,017$). Sepsis tanısı almayan hastaların ise 22'si kadın, 27'si erkektir ve istatistiksel olarak cinsiyet farkı yoktur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların Sepsis Durumuna Göre Cinsiyet Dağılımı

Sepsis Durumu	Cinsiyet				p
	Kadın		Erkek		
	n	%	n	%	
Sepsis Olmayan	22	44,9	27	55,1	0,475
Sepsis Olan	17	33,3	34	66,7	0,017

Çalışmaya alınan hastalardan sepsis tanısı alanların yaş ortalaması 66,71 (SD:15,925), sepsis tanısı almayanların yaş ortalaması 64,16 (SD:18,768) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hastaların Sepsis Durumuna Göre Yaş Ortalamaları

	Yaş					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	SD	
Sepsis olan	66,71	66	23	92	15,925	0,466
Sepsis olmayan	64,16	67	18	95	18,768	

SD:Standart Deviasyon

Sepsis tanısı alan hasta grubu içerisinde en çok eşlik eden hastalık 31 hasta (% 60.8) ile malignite ($p<0,001$) iken, sepsis tanısı almayan hasta grubu içerisinde en çok eşlik eden hastalıklar 21'er hasta ile malignite (%42.9) ve hipertansiyon (%42.9) olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Malignensi, sepsis tanısı alan hastalarda, sepsis tanısı almayanlara göre daha fazla görülmüştür ($p=0,030$). Diğer hastalıklar grubundaki toplam 10 hastanın 3'ünde renal transplantasyon hikayesi, 2'sinde hipotiroidi ve 1 tane multiple skleroz, 1 tane şizofreni, 1 tane ankilozan spondilit, 1 tane hipoplastik anemi, 1 tane fabry hastalığı olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Hastaların Eşlik Eden Hastalık Dağılımları

Özgeçmiş Özellikleri	SEPSİS OLAN				SEPSİS OLMAYAN				p
	var		yok		var		yok		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
DM	13	25,5	38	74,5	11	22,4	38	77,6	0,903
HT	19	37,3	32	62,7	21	42,9	28	57,1	0,713
KOAH	9	17,6	42	82,4	9	18,4	40	81,6	1,000
KAH	16	31,4	35	68,6	16	32,7	33	67,3	1,000
KBY/KBH	7	13,7	44	86,3	9	18,4	40	81,6	0,719
AF/kapak hast.	5	9,8	46	90,2	8	16,3	41	83,7	0,501
PTE/DVT	7	13,7	44	86,3	2	4,1	47	95,9	0,160
Alzh/Dem/Park.	4	7,8	47	92,2	3	6,1	46	93,9	1,000
SVO	4	7,8	47	92,2	4	8,2	45	91,8	1,000
Malignite	31	60,8	20	39,2	21	42,9	28	57,1	0,030
Diğer hastalıklar	5	9,8	46	90,2	5	10,2	44	89,8	1,000

DM: Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **KBY/KBH:** Kronik Böbrek Yetmezliği/Hastalığı, **AF:** Atriyal Fibrilasyon, **Kapak Hast.:** Kalp Kapak Hastalığı, **PTE/DVT:** Pulmoner Tromboemboli/Derin Ven Trombozu, **Alzh/Dem/Park.:** Alzhemier Hastalığı/Demans/Parkinson, **SVO:**Serebrovasküler Olay

4.1 Başvuru Laktat Düzeyi

Başvuru anında sepsis tanısı alan 51 hastanın 50'sinde (%98), sepsis tanısı almayan 49 hastanın 47'sinde (%96) laktat düzeyi bakılmıştır. Laktat düzeyi ortalaması, sepsis tanısı alan hastalarda 2,570 , sepsis tanısı almayan grupta ise 2.326 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.1.1). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,525).

Tablo 4.1.1 Hastaların Başvuru Laktat Düzeyi Ortalaması

	Laktat Düzeyi					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	SD	
Sepsis Olan	2,570	2,0	0,2	12,0	1,9883	0,525
Sepsis Olmayan	2,326	1,7	0,7	9,7	1,7678	

4.2. Başvuru Prokalsitonin Düzeyi

Sepsis tanısı alan 51 hastanın 40'ında bakılmış olan prokalsitonin düzeyi, 36 hastada yüksek olarak bulunmuştur. Sepsis olmayan 49 hastanın 43'ünde prokalsitonin düzeyi bakılmıştır ve bunların 39'unda yüksek değer tespit edilmiştir. İki grup arasında prokalsitonin yüksekliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.2.1). Toplamda 83 hastanın prokalsitonin düzeyine bakılmıştır ve bunların %90'ında yüksek değer elde edilmiştir.

Tablo 4.2.1 Hastaların Başvuru Prokalsitonin Düzeyi

	Prokalsitonin Düzeyi				p
	Yüksek Olanlar		Düşük Olanlar		
	n	%	n	%	
Sepsis Olan	36	90,0	4	10	1,000
Sepsis Olmayan	39	90,7	4	9,3	

4.3. Olası Enfeksiyon Odağı

Hastalar klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildiğinde, en sık görülen olası enfeksiyon odağı sepsis tanısı alan

grupta da, almayan grupta da pnomoni olup, sırasıyla %64,7 ve %57,1 olarak tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). İkinci en sık odak üriner sistem olup, sepsis olan hastalarda %31,4 , sepsis olmayan hastalarda %22,4 olarak saptanmıştır. Sepsis kaynağı üriner sistem olan hastalarda ölüm oranı %50 olup bunların hepsinde eşlik eden aktif malignite mevcuttur ve aktif tedavi almaktadırlar. Odağın pnömone olduğu sepsis hastalarında mortalite oranı ise %54,5'tir. %2 oranında menenjit, %13,7 oranında intraabdominal enfeksiyon, %2 oranında akut gastroenterit, %5,9 oranında deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve %2 oranında diğer enfeksiyon sepsis kaynağı olarak öngörülmüştür. Sepsis olmayan hasta grubunda ise %6,1 intraabdominal enfeksiyon odağı, %4,1 akut gastroenterit, %8,2 deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve %10,2 oranında diğer enfeksiyon odakları ön planda düşünülmüştür. Sepsis olan 1 hastada kateter enfeksiyonu, sepsis olmayan 3 hastada nötropenik ateş, 2 hastada kateter enfeksiyonu diğer enfeksiyon odakları olarak saptanmıştır (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1 Hastaların Olası Enfeksiyon Kaynağı Dağılımı

Enfeksiyon Kaynağı		Sepsis Olan		Sepsis Olmayan		İki Grup Arası p
		n	%	n	%	
Pnömoni	Var	33	64,7	28	57,1	0,569
	Yok	18	35,3	21	42,9	
Üriner Sistem Enfeksiyonu	Var	16	31,4	11	22,4	0,436
	Yok	35	68,6	38	77,6	
Menenjit	Var	1	2,0	0	0	1,000
	Yok	50	98,0	49	100	
İntraabdominal	Var	7	13,7	3	6,1	0,329
	Yok	44	86,3	46	93,6	
Akut Gastroenterit	Var	1	2,0	2	4,1	0,614
	Yok	50	98,0	47	95,9	
Deri/Yumuşak Doku Enfeksiyonu	Var	3	5,9	4	8,2	0,712
	Yok	48	94,1	45	91,8	
Diğer Enfeksiyon Kaynağı	Var	1	2,0	5	10,2	0,108
	yok	50	98,0	44	89,8	
Grup İçi Karşılaştırma	p	<0,001		<0,001		

4.4. Kültür Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan kan kültürü alınmıştır. Sepsis tanısı almayan bir hasta hariç tüm hastalardan idrar kültürü de alınmıştır. Kan ve idrar dışındaki kültürler olası enfeksiyon odağı düşünülerek alınmış üreme beklenen kültürlerdir. Diğer kültürler grubunda plevral ve peritoneal sıvıdan alınan kültürler ile 1 tane katater kültürü bulunmaktadır. Kan kültürleri incelendiğinde sepsis tanısı alan hastaların 11'inde (%21,6), sepsis tanısı almayanların 6'sında (%12,2) üreme saptanmıştır. İdrar kültürlerinde üreme oranları ise sepsis tanısı alan grupta %37,3 (n=19) iken sepsis tanısı almayan hastalarda %20,4 (n=10) olarak tespit edilmiştir. Sepsis tanısı alan hastalarda, kültürde üreme görülen odaklar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,096). Aynı şekilde, sepsis olmayan hastalardaki kültür üremeleri açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,344) Sepsis tanısı alan ve sepsis olmayan vakalar kendi aralarında karşılaştırıldığında da, odak üremeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.4.1). Toplamda hastaların %50'sinde kültür pozitifliği saptanmıştır

Tablo 4.4.1 Hastaların Kültür Sonuçları

		Sepsis Olan		Sepsis Olmayan	
		n	%	n	%
Kan Kültürü	Alınmamış	-	-	-	-
	Üreme Yok	40	78,4	43	87,8
	Üreme Var	11	21,6	6	12,2
İdrar Kültürü	Alınmamış	-	-	1	2,0
	Üreme Yok	32	62,7	38	77,6
	Üreme Var	19	37,3	10	20,4
Deri/yumuşak Doku Kültürü	Alınmamış	48	94,1	47	95,9
	Üreme Yok	-	-	-	-
	Üreme Var	3	5,9	2	4,1

BOS Kültürü	Alınmamış	50	98,0	49	100
	Üreme Yok	1	2,0	-	-
	Üreme Var	-	-	-	-
Balgam/DTA Kültürü	Alınmamış	46	90,2	44	89,8
	Üreme Yok	2	3,9	-	-
	Üreme Var	3	5,9	5	10,2
Diğer Kültürler	Alınmamış	49	96,1	47	95,9
	Üreme Yok	-	-	-	-
	Üreme Var	2	3,9	2	4,1
Grup İçi Karşılaştırma	p	0,096		0,344	

4.5. Verilen Tedaviler

Sepsis tanısı alan hastaların antibiyotik aldığı gün ortalama olarak 15,71 iken sepsis tanısı almayan hastalarda bu değer 10,71'dir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.5.1). Sepsis olarak takip edilen hastaların 9 tanesine vazopressör tedavi başlanmıştır. 14 hastaya steroid tedavisi verilmiştir. Steroid tedavisi alan hastaların, 13'ü, sepsis öncesinde de bu tedaviyi almaktaydı. Sadece 1 hastada septik şok nedeniyle, acil serviste stereroid tedavisine başlanmıştır.

Tablo 4.5.1 Hastaların Antibiyotik Aldığı Gün Sayısı

	Antibiyotik Aldığı Gün Sayısı					p
	Ortalama	Ortanca	Min.	Max.	SD	
Sepsis olmayan	10,71	9,00	1	59	11,563	0,077
Sepsis olan	15,71	10,00	1	89	15,916	

SD: Standart Deviasyon, Min.:Minium, Max.:Maksimum

4.6. Sepsis Skorlarının Değerlendirilmesi

4.6.1 Sepsis ve SIRS İlişkisi

Sepsis tanısı alan 51 hastanın 50'sinde, tanı almayan 49 hastanın ise 47'sinde SIRS \geq 2 saptanmıştır. Skorun pozitif prediktif değeri %51,5, negatif prediktif değeri %66,7'dir. SIRS'ın sepsis tanısı koymadaki sensitivitesi %98, spesifitesi %4,1 olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.1.1 ve Tablo 4.7.1). Tüm hastaların %97'sinde SIRS pozitif olarak saptanmıştır.

Tablo 4.6.1.1 Sepsis ve SIRS İlişkisi

	SIRS Skoru			
	SIRS Pozitif		SIRS Negatif	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	47	95,9	2	4,1
Sepsis Olan	50	98,0	1	2,0

4.6.2 Sepsis ve qSOFA İlişkisi

Sepsis tanısı alan hastaların 29'unda, tanı almayanların ise 5'inde qSOFA \geq 2 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %85,3 ve negatif prediktif değer %66,7'dir. qSOFA'nın sensitivitesi %56,9 ve spesifitesi %89,8 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2.1 ve Tablo 4.7.1). Ölen hastaların %75'inde qSOFA \geq 2'dir. qSOFA $<$ 2 olan hastalarda ölüm ile sonuçlanan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 4.6.2.1 Sepsis ve qSOFA İlişkisi

	qSOFA Skoru			
	qSOFA Pozitif		qSOFA Negatif	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	5	10,2	44	89,8
Sepsis Olan	29	56,9	22	43,1

4.6.3 Sepsis ve SOFA İlişkisi

Sepsis olan hastalarda SOFA \geq 2 olan hasta sayısı 46, olmayanlarda 27'dir. Skorun pozitif prediktif değeri %63,0 ve negatif prediktif değeri %81,5

olarak bulunmuştur. Sepsis tanısı için SOFA skorunun sensitivitesi %90,2 iken spesifitesi %44,9'dur (Tablo 4.6.3.1 ve Tablo 4.7.1). Ölen hastaların %93'ünde SOFA \geq 2 bulunmuştur. Yaşayan hastaların da %65'inde bu skor pozitifken, skorun negatif olduğu hastalarda sağkalım %92,5'tir.

Tablo 4.6.3.1 Sepsis ve SOFA İlişkisi

	SOFA Skoru			
	SOFA Pozitif		SOFA Negatif	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	27	55,1	22	44,9
Sepsis Olan	46	90,2	5	9,8

4.6.4 MEWS ve Sepsis İlişkisi

Literatürde MEWS için farklı eşik değerler tanımlandığından, skorun ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 ve ≥ 7 olduğu değerler, eşik değer alınarak, sepsiste öngörü gücü hesaplanmıştır.

Sepsis tanısı alan hastaların 47'sinde, sepsis tanısı almayanların 38'inde MEWS ≥ 3 bulunmuştur. Eşik değer 3 iken pozitif prediktif değer %55,3 ve negatif prediktif değer %73,3 olarak saptanmıştır. Aynı eşik değer için MEWS'in sensitivitesi %92,2, spesifitesi %22,4'tür (Tablo 4.6.4.1 ve Tablo 4.7.1).

Tablo 4.6.4.1 Sepsis ve MEWS ≥ 3 İlişkisi

	MEWS Değeri			
	MEWS ≥ 3		MEWS < 3	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	38	77,6	11	22,4
Sepsis Olan	47	92,2	4	7,8

Eşik değer 4 olarak alındığında sepsis olan hastaların 43'ünde, sepsis olmayan hastaların 30'unda MEWS ≥ 4 olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değerde pozitif prediktif değer %58,9 iken, negatif prediktif değer %70,4 saptanmıştır. Sensitivite %84,3 ve spesifite %38,8'dir (Tablo 4.6.4.2 ve Tablo 4.7.1).

Tablo 4.6.4.2 Sepsis ve MEWS \geq 4 İlişkisi

	MEWS Değeri			
	MEWS \geq 4		MEWS<4 olan	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	30	61,2	19	38,8
Sepsis Olan	43	84,3	8	15,7

MEWS \geq 5 olarak kullanıldığında, sepsis tanısı alan hastaların 36'sında, sepsis tanısı almayan hastaların 23'ünde pozitif değer elde edilmiştir. Bu eşik değer pozitif prediktif değeri %61,0 olup, negatif prediktif değeri %63,4 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı değer sınır olarak kabul edildiğinde MEWS'in sensitivitesi %70,6 ve spesifitesi %53,1'dir (Tablo 4.6.4.3 ve Tablo 4.7.1).

Tablo 4.6.4.3 Sepsis ve MEWS \geq 5 İlişkisi

	MEWS Değeri			
	MEWS \geq 5		MEWS<5	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	23	46,9	26	53,1
Sepsis Olan	36	70,6	15	29,4

Sepsis tanısı alan hastaların 30'unda, almayanların 10'unda MEWS \geq 6 tespit edilmiştir. Eşik değer 6 olduğu zaman MEWS'in pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %65 olarak bulunmuştur. Eşik değer 6 olarak alındığında sensitivite %58,8 ve spesifite %79,6'dır (Tablo 4.6.4.4 ve Tablo 4.7.1). Ölen hastaların %67,8'inde MEWS \geq 6 bulunmuş olup, MEWS \geq 6 olan hastaların da %47,5'i ölmüştür.

Tablo 4.6.4.4 Sepsis ve MEWS \geq 6 İlişkisi

	MEWS Değeri			
	MEWS \geq 6		MEWS<6	
	n	%	n	%
Sepsis olmayan	10	20,4	39	79,6
Sepsis olan	30	58,8	21	41,2

Eşik değer 7 olduğunda sepsis olan hastaların 19'unda, sepsis olmayanların ise 6'sında MEWS \geq 7 gelmiştir. MEWS'in bu eşikteki pozitif

prediktif değer %76 olup, negatif prediktif değer %57,3'tür. Sensitivitesi %37,3 ve spesifitesi % 87,8 olarak saptanmıştır (Tablo 4.6.4.5 ve Tablo 4.7.1).

Tablo 4.6.4.5 Sepsis ve MEWS \geq 7 İlişkisi

	MEWS Değeri			
	MEWS \geq 7		MEWS<7	
	n	%	n	%
Sepsis Olmayan	6	12,2	43	87,8
Sepsis Olan	19	37,3	32	62,7

4.7. Sepsis Skorlarının Tanısal Test Olarak Karşılaştırılması

Bu çalışmada kullanılan skorların prediktivite, sensitivite ve spesifite değerleri toplu olarak tablodaki gibidir (Tablo 4.7.1). Bu değerler üzerinden yapılan bir test olan eğri altında kalan alan (EAKA) hesaplamaları ile tüm skorların tanısal test olarak kullanımlarının karşılaştırılması yapılmıştır. Toplu olarak karşılaştırmalara ek olarak ikili alt gruplar halinde de karşılaştırmalar yapılmıştır.

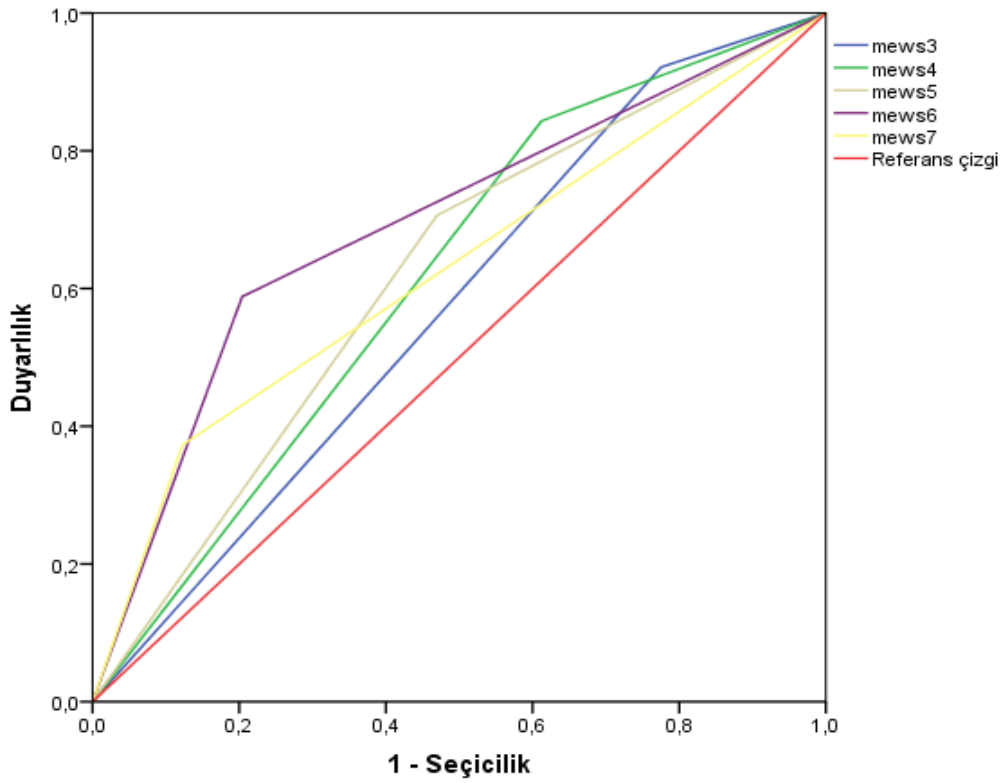
Tablo 4.7.1 Sepsis Skorlarının Karşılaştırılması

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
SIRS	51,5	66,7	98	4,1
qSOFA	85,3	66,6	56,9	89,8
SOFA	63,0	81,5	90,2	44,9
MEWS \geq 3	55,3	73,3	92,2	22,4
MEWS \geq 4	58,9	70,4	84,3	38,8
MEWS \geq 5	61,0	63,4	70,6	53,1
MEWS \geq 6	75,0	65,0	58,8	79,6
MEWS \geq 7	76,0	57,3	37,3	87,8

4.7.1. MEWS Değerlerinin Farklı Eşiklerde Karşılaştırılması

Sepsis için tanısal test olarak, Farklı MEWS değerleri, ROC comparison testi ile, EAKA'ları incelendiğinde, tüm değerler içerisinde ise $MEWS \geq 5$, $MEWS \geq 6$, $MEWS \geq 7$ en iyi üç değer olarak tespit edilmiştir. En iyi sınır değer ise, $MEWS \geq 6$ bulunmuştur (Şekil 4.7.1.1) (Tablo 4.7.1.1).

Şekil 4.7.1.1 MEWS Değerlerinin Eğri Altında Kalan Alanları



Tablo 4.7.1.1 Farklı MEWS Eşiklerine Göre Eğri Altında Kalan Alan Hesaplamaları

Eşik Değer	EAKA
MEWS \geq 3	0,573
MEWS \geq 4	0,615
MEWS \geq 5	0,618
MEWS \geq 6	0,692
MEWS \geq 7	0,625

MEWS değerleri, ikili alt gruplar halinde de karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırma testlerinde, MEWS \geq 6, MEWS \geq 3 'e göre istatistiksel olarak daha iyi bir eşik değer olarak tespit edilmiştir (p=0,0148). Diğer skorların ikili karşılaştırmalarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.7.1.2).

Tablo 4.7.1.2 Farklı MEWS Değerlerinin İkili Karşılaştırmaları

MEWS değerleri ve EAKA	P değeri
MEWS \geq 3 → MEWS \geq 4 0,573→0,615	0,1953
MEWS \geq 3 → MEWS \geq 5 0,573→0,618	0,3061
MEWS\geq3 → MEWS\geq6 0,573→0,692	0,0148
MEWS \geq 3 → MEWS \geq 7 0,573→0,625	0,2901
MEWS \geq 4 → MEWS \geq 5 0,615→0,618	0,9363
MEWS \geq 4 → MEWS \geq 6 0,615→0,692	0,1029
MEWS \geq 4 → MEWS \geq 7 0,615→0,625	0,8491
MEWS \geq 5 → MEWS \geq 6 0,618→0,692	0,0594
MEWS \geq 5 → MEWS \geq 7 0,618→0,625	0,8870
MEWS \geq 6 → MEWS \geq 7 0,625→0,692	0,0566

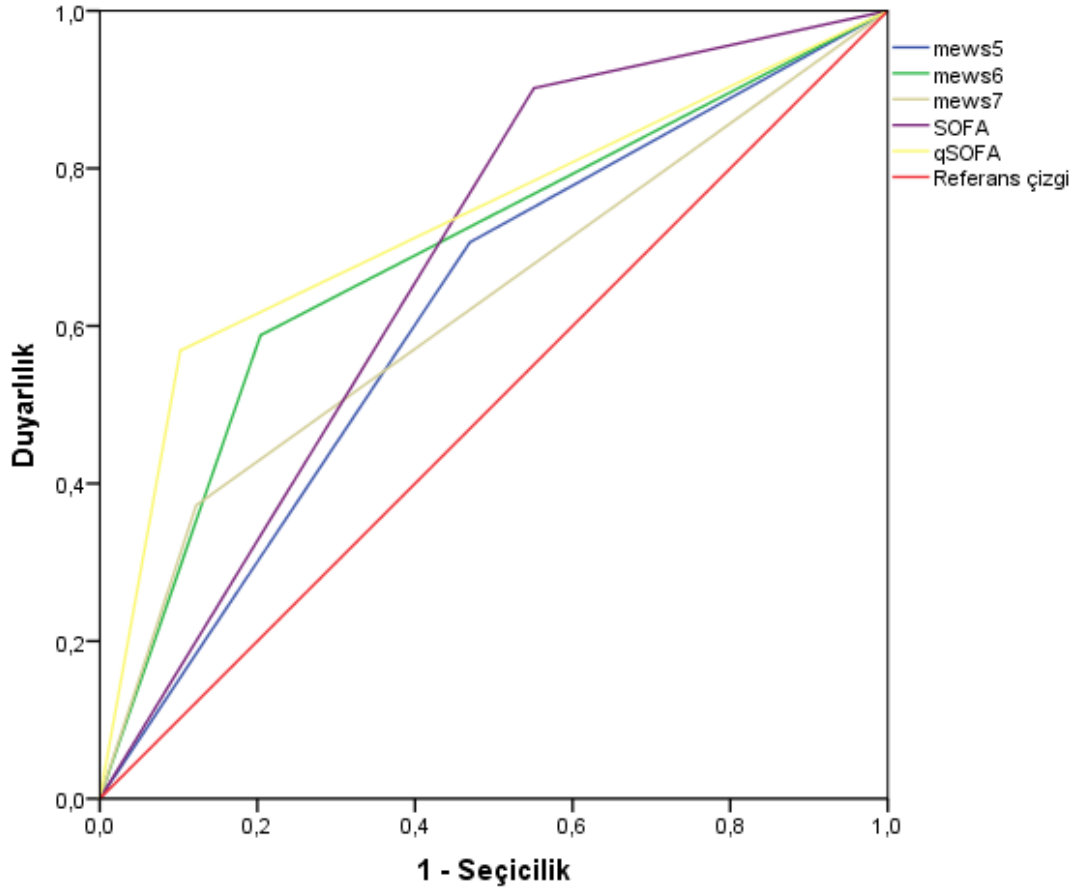
4.7.2 MEWS \geq 5, MEWS \geq 6, MEWS \geq 7 ve Diğer Skorların Karşılaştırılması

SIRS, SOFA, qSOFA, MEWS \geq 5, MEWS \geq 6, MEWS \geq 7 skorlarının EAKA incelemesi yapıldığında, sepsis için tanısal test olarak, en iyi skor qSOFA olarak saptanmıştır. En yüksek 3 değere sahip olan skorlar sırasıyla qSOFA, MEWS \geq 6 ve SOFA olarak bulunmuştur. SIRS ise, en düşük tanı değeri olan skor olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.7.2.1) (Şekil 4.7.2.1).

Tablo 4.7.2.1 Farklı Skorlara Göre Eğri Altında Kalan Alan Değerleri

Skorlar	EAKA
MEWS \geq 5	0,618
MEWS \geq 6	0,692
MEWS \geq 7	0,625
SOFA	0,675
qSOFA	0,733
SIRS	0,511

Şekil 4.7.2.1 Skorların Eğri Altında Kalan Alanları



Bu skorlar üzerinden yapılan ikili karşılaştırmalarda ise, EAKA'lara göre, tüm skorlar SIRS'tan daha iyi sonuçlar vermiştir. Toplu karşılaştırmalarda en yüksek 3 değere sahip olan qSOFA, MEWS \geq 6, SOFA skorlarının ikili karşılaştırmaları incelendiğinde ise; qSOFA skoru, MEWS \geq 6 ve SOFA skorundan istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olmamakla birlikte, SIRS'a ilave olarak MEWS \geq 5 ve MEWS \geq 7'den üstün olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.7.2.2) .

Tablo 4.7.2.2 Skorların İkili Karşılaştırmaları

Karşılaştırılan Skorlar Eğri Altında Kalan Alan	P değeri
MEWS \geq 5 → MEWS \geq 6 0,618→0,692	0,0594
MEWS \geq 5 → MEWS \geq 7 0,618→0,625	0,8870
MEWS \geq 5 → SOFA 0,618→0,675	0,2849
MEWS\geq5 → qSOFA 0,618→0,733	0,0297
MEWS\geq5 → SIRS 0,618→0,511	0,0317
MEWS \geq 6 → MEWS \geq 7 0,692→0,625	0,0566
MEWS \geq 6 → SOFA 0,692→0,675	0,7485
MEWS \geq 6 → qSOFA 0,692→0,733	0,4189
MEWS\geq6 → SIRS 0,692→0,511	0,0002
MEWS \geq 7 → SOFA 0,625→0,675	0,3153
MEWS\geq7 → qSOFA 0,625→0,733	0,0318
MEWS\geq7 → SIRS 0,625→0,511	0,0128
SOFA → qSOFA 0,675→0,733	0,2579
SOFA → SIRS 0,675→0,511	0,0005
qSOFA → SIRS 0,733→0,511	<0,0001

4.8. Hastaların Yoğun Bakım Yatış Süresi

Sepsis tanısı alan hastaların yoğun bakımda yattığı ortalama gün sayısı 10,06 , sepsis tanısı almayan hastaların 0,22 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4.8.1).

Tablo 4.8.1 Yoğun Bakım Yatış Süresi

	Yoğun Bakımda Yatış Gün Sayısı					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	SD	
Sepsis Olmayan	0,22	0,0	0	2	0,587	<0,001
Sepsis Olan	10,06	6,00	0	70	13,725	

SD: Standart Deviasyon

4.9 Hastane Toplam Yatış Süresi

Hastane toplam yatış süresi ise, sepsis tanısı alan hastalarda ortalama 18,12 ve sepsis tanısı almayan hastalarda ortalama 11,00 gün olarak saptanmış olup, sepsis tanısı alan hastaların daha uzun hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,030$).

Tablo 4.9.1 Hastaların Toplam Hastane Yatış Süresi

	Hastane Toplam Yatış Süresi (gün)					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	SD	
Sepsis olmayan	11,00	9,00	0	59	11,640	0,030
Sepsis olan	18,12	14,00	0	89	17,921	

SD:Standart Deviasyon

4.10 Ölüm ve Taburculuk Oranları

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sepsis tanısı alan 51 hastanın 28'i ölümle sonuçlanmıştır.

Tablo 4.10.1 Hastaların Sonlanım Durumu

	Sonlanım Durumu				p
	Taburculuk		ölüm		
	n	%	n	%	
Sepsis olmayan	49	100	0	0	<0,001
Sepsis olan	23	45,1	28	54,9	

4.11 Hastaların Acilde Kalış Süreleri

Sepsis tanısı alan hastalardan 31 tanesi, sepsis tanısı almayanların 21 tanesi acilde 24 saatten daha fazla kalmıştır. 48 saatten fazla kalanların sayısı ise sırasıyla 23 ve 11 olarak bulunmuştur. Acil serviste kalış süresi, sepsis tanısı alan hastalarda, sepsis olmayan hastalara göre daha uzun tespit edilmiştir (p=0,031) (Tablo 4.11.1).

Sepsis tanısı alan hastaların acilde kalma süreleri analiz edildiğinde 16 hastanın 72 saatten fazla acilde kaldığı belirlenmiştir ve bu durum istatistiksel olarak diğer sürelerle göre üstün bulunmuştur (p=0,025). Sepsis olmayan hastaların içinde değerlendirme yapıldığında, hastaların acilde kalma süreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,146). Hastaların acilde kalma süreleriyle, ölümle sonuçlanması arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.11.2).

Tablo 4.11.1 Acilde Kalış Sürelerine Göre Hasta Dağılımı

	Acilde Kalış Süresi (saat)											
	0-6saat		6-12 saat		12-24 Saat		24-48 Saat		48-72 saat		>72saat	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sepsis olmayan	7	14,3	7	14,3	14	28,6	10	20,4	8	16,3	3	6,1
Sepsis olan	2	3,9	7	13,7	11	21,6	8	15,7	7	13,7	16	31,4

Tablo 4.11.2 Acilde Kalış Sürelerine Göre Hasta Sonlanımı

	Acilde Kalış Süresi (saat)												p
	0-6 Saat		6-12 Saat		12-24 Saat		24-48 Saat		48-72 saat		>72 saat		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
taburcu	7	77,8	12	85,7	18	72,0	13	72,2	12	80,0	10	52,6	0,374
ölüm	2	22,2	2	14,3	7	28,0	5	27,8	3	20,0	9	47,4	

5. TARTIŞMA

Birçok çalışma yapılmış olmasına karşın sepsis tanısı koymak için kullanılacak altın standart bir test ya da skor henüz bulunabilmiş değildir. Bu çalışmada sepsis tanısında sık kullanılan skorlamaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, erkek cinsiyette sepsis gelişme oranı daha yüksek tespit edildi. Literatürde, sepsis tanısı konan hastalarda erkek ve kadın cinsiyeti oranları konusunda farklı sonuçlar içeren çalışmalar vardır. Bu araştırmada olduğu gibi, erkek cinsiyetinin %54-62 oranında daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [3, 22, 38].

Sepsis ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda, yaş 60'ın üzerinde bulunmuştur[8, 38]. Yaşın ilerlemesi sonucu oluşan moleküler ve hücrel hasarın yaşam boyu birikimiyle, fizyolojik kapasitenin ve strese sebep olan faktörlere cevabın azalması yaşlı hastalarda beklenen bir sonuçtur ve bu durum, yaşlı hastaların kritik hasta olma potansiyelini arttırmaktadır [57]. Amerika'da yapılan, 2002-2009 yılları arasında acile başvuran ve yoğun bakıma yatırılan hastaların incelendiği bir çalışmada, yıldan yıla yaşlı hasta sayısının ve sepsis olan hasta sayısının arttığı görülmüştür [58]. Ağır sepsisin yaşlılığa özel bir hastalık olduğunu savunan görüşler de vardır [57]. Sepsis olup tedavi sonrası iyileşen, veya yoğun bakımda yatıp tedavi sonrası taburcu olan yaşlı hastaların bir çoğunda, bilişsel ya da fonksiyonel bir sekel kaldığı görülmüştür ve bu tür yaşlı hastaların kritik hasta olma bakımından daha yüksek risk taşıdığı farkedilmiştir [25]. Bu çalışmada da sepsis olan hastaların yaş ortalaması 66,71 olarak tespit edilmiştir.

Yaşla birlikte artan kanser, serebrovasküler hastalık ve diğer komorbiditeler sepsis gibi kritik hastalıkların sıklığını arttırmaktadır [25]. Bu çalışmada da malignensi, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi, diğer komorbid hastalıklara göre, daha yüksek oranda tespit edildi [22, 27, 32].

Bu çalışmada, sepsis tanısı alan ve almayan hastaların başvuru laktat seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma gözlemsel bir çalışma olduğundan hasta tedavi ve takiplerine müdahale edilmemiştir. Bu sebeple seri laktat ölçümleri yapılmamış ve bu konu ile ilgili değerlendirme de bulunulamamıştır.

Literatürde, kritik hastada laktat ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Laktat seviyeleri her ne kadar doku perfüzyon bozukluğu ile doğrudan ilişkilendirilmiş olsa da direk olarak doku hipoksisini gösteren bir değer değildir[4]. Laktat, piruvat metabolizması üzerinden büyük bir kısmı karaciğerden ve az bir kısmı böbrek üzerinden atılan bir moleküldür. Özellikle karaciğer fonksiyon bozukluğunda laktat seviyelerinde artış görülebilir [4]. Metabolik basamakları incelendiğinde anerobik glikoliziste oksijenli döngüye giremeyen piruvat laktata dönüştürülerek enerji elde edilir. Bu durum hipoksik dokularda beklenen bir metabolik olaydır ve sonuç olarak laktatı artırır. Sepsis gibi yoğun inflamatuvar durumlarda, piruvat ve ürünleri artarak glukoz taşıyıcıları olan GLUT-1'lerin (Glukoz Taşıyıcısı-1) sentezinde kullanılan mRNA'ların üretimini artırır. Bu durum hızlandırılmış aerobik glikolizis olarak adlandırılır. Yoğun inflamasyon süreci devam ederken aynı zamanda kaslarda oluşan yıkım ile de piruvatın üretiminin yapıldığı aminoasitler artmaya devam eder. Sonuç olarak artan piruvatın mitokondriyal oksidatif kapasiteyi (Krebs Döngüsü) aşması ile piruvat ve laktat seviyelerinde artış görülür. Bu durum doku hipoksisi olmaksızın laktat seviyelerindeki artışın bir örneğidir [46]. Bunun dışında stres durumlarında artan epinefrin, Na/K/ATPaz pompasının aktivasyonunu artırarak glukojenolizis ve glukolizis yoluyla doku hipoksisinden bağımsız olarak piruvat ve laktatın artmasına sebep olur [46]. Akut respiratuar distress sendromunda (ARDS) akciğerden laktat salınımı olabilir. Beyin ve kalp hücrelerinde oluşan stres durumlarında, laktat üretiminin arttığını ve burada bulunan hücrelerin enerji kaynağı olarak laktatı kullandığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Piruvat dehidrogenaz enzim bozukluğu, protein katabolizması da laktat seviyelerini etkileyebilecek diğer durumlardır [46].

Sepsis ve septik şokta başvuru anındaki laktat değerleri ile ilgili olarak farklı çalışmalarda farklı eşik değerler bakılmıştır. Yapılan araştırmaların çoğunluğunda başvuru laktat değeri yerine seri laktat ölçümü, tedaviler sonrasında bakılan laktat değerleri dikkate alınmış; laktat düzeyi ile hipotansiyon veya diğer klinik veriler kombine edilerek yorumda bulunulmuştur [2, 36, 37, 46, 47]. 2016 yılında yayınlanan “Sepsis-3” çalışmasında laktat, sepsis tanımında kullanılmamıştır. Sadece septik şok tanımı içerisinde önerilmiştir [1, 2, 3]. Cristopher W. Seymour ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli retrospektif bir çalışmada, başvuru anında sepsis düşünülen hastalarda, qSOFA skoruna başvuru laktat ≥ 2 mmol/L eklenerek tekrar değerlendirme yapıldığında, ölüm veya yoğun bakım yatış gün sayısı ≥ 3 gün sonlanımını öngörmeye, anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür [3, 52, 55]. Erken hedefe yönelik tedavi protokolünün, standart veya alışılmış tedaviler ile karşılaştırıldığı ve günümüzde erken hedefe yönelik tedavi protokolünden uzaklaşılmasının kanıtlarını sunan ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock: Erken Septik Şokta Protokole Dayalı Tedavi) ve ARISE (The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation: Sepsis Değerlendirmesinde Avusturalasya Resüsitasyonu) araştırmalarında, erken septik şoku tanımlamada, SIRS kriterlerine ek olarak sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon ve laktat ≥ 4 mmol/L değeri sınır değer olarak alınmıştır [36-37]. “Surviving Sepsis Campaign” verilerinin kullanıldığı Caserly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, prognostik olarak değerlendirme yapıldığında laktat ≥ 4 mmol/L ve hipotansiyon birlikteliği iyi bir ön gördürücü olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, başvuru laktat seviyelerinin düşük prognostik değere sahip olduğu; ancak seri laktat ölçümlerinin ve tedavinin buna göre şekillendirilmesinin, septik şok sebebiyle yoğun bakımda yatan hastaların ölüm oranlarını azalttığı bulunmuştur [47].

Prokalsitonin düzeyi önceki yıllarda akut bakteriyel enfeksiyon tanısı koymakta çok sık kullanılmıştır [4]. Simon ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada prokalsitonin seviyesinin bakteriyel enfeksiyon tanısı

koymadaki sensitivitesi %88, spesifitesi %81 olarak bulunmuştur [48]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise, bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalarda prokalsitonin düzeyinin yüksek gelmesinin tanıyı desteklediği; ancak düşük gelen prokalsitonin düzeylerinde bakteriyel enfeksiyonun dışlanamayacağı vurgulanmaktadır. Düşük gelen prokalsitonin düzeyleri her ne kadar, bakteriyel enfeksiyon tanısını dışlamasa da, mevcut enfeksiyonun çok ciddi olmadığı konusunda bir fikir verebilir [49]. Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik tedavisi düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Prokalsitonin takiplerine göre antibiyoterapi süresi ve dozunun azaltılmasının, mortalite üzerine olumlu katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, mortalite üzerine etkisi olmadan antibiyotik tedavi süresini kısalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [4, 49,50,51]. Uluslararası sepsis kılavuzunda da, sepsis hastalarında prokalsitoninin tanı aracı olarak kullanılmasından çok, antibiyotik süresinin kısaltılmasının veya daraltılmasının planlanmasında ve ilk başvuruda sepsis gibi görünen fakat daha sonrasında enfeksiyonun yeterli klinik bulgularının olmadığı hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesinde kullanılabileceği önerilmiştir [4]. Bu çalışmada da sepsis tanısı alan ve almayan hastaların %90'ında prokalsitonin düzeyi yüksek tespit edilmiş; ancak başvuru prokalsitonin düzeyleri arasında farklılık tespit edilmemiştir. Prokalsitonin yüksekliği, bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalarda, tanıyı destekleyici bir test olarak kullanılabilmeyle birlikte, komplike ve komplike olmayan enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır. Dolayısı ile sepsis tanısı koymak için kullanılabilecek yeterli bir test değildir.

Sepsis veya septik şok sebebiyle takip edilen hastalarda, en sık görülen enfeksiyon odağı solunum sistemi olup, ikinci sırayı üriner sistem enfeksiyonları almaktadır [35, 37, 38]. Sepsis ile ilişkili kritik hastaların incelendiği bir çalışmada, hastalar SIRS'tan aldığı puana ve ağır sepsis-septik şok olma durumuna göre sınıflandırılarak enfeksiyon kaynağı incelendiğinde; septik şok hariç tüm gruplarda en sık görülen enfeksiyon kaynağının solunum yolu olduğu görülmüştür. Septik şok olan hastalarda

intraabdominal enfeksiyonun daha sık görüldüğü sonucuna varılmış olsa da, bu hastaların birçoğunda da eşlik eden pnömoni olduğu saptanmıştır [22]. Sepsisin epidemiyolojisinin incelendiği bir başka çalışmada ise, hastalar toplum kökenli enfeksiyonu olanlar, hastane kökenli enfeksiyonu olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve ilk grupta %44,5 , ikinci grupta %54 oranında solunum sistemi enfeksiyonu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada pnömoni olan hastaların mortalite oranları yüksek seyrederken, üriner sistem enfeksiyonlarında mortalitenin daha az görüldüğü saptanmıştır [27]. Bu çalışmada da, sepsis olan %64,7 hastada enfeksiyon odağı pnömoni olup, %54.5 ölüm görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonu %31,4 oranı ile ikinci en sık sepsis odağı olarak saptanmıştır; fakat mortalite oranı, %50 ile diğer çalışmalara göre daha yüksek tespit edilmiştir [27]. Ölümle sonuçlanan bu hastaların hepsinin tedavi almakta olduğu aktif malignitesinin bulunması prognozu kötüleştiren bir faktör olarak düşünülebilir.

Sepsis düşünülen hastalarda tedaviyi geciktirmemek şartıyla antibiyoterapiden önce kültür alınmalıdır. Tüm odaklardan kültür almak yerine, kan kültürü ve olası odaklardan kültür alınması önerilmektedir [4]. Bizim çalışmamızda da tüm hastalardan kan kültürü alınmış olup, diğer kültürler hastanın kliniğine, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine göre, odak olabileceği düşünülen yerlerden alınmıştır. Singer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir araştırmada sepsis olan hastaların sadece %30-40'ında enfeksiyon, mikrobiyolojik olarak gösterilebilmiştir [1]. Sepsis olan hastaların incelendiği bir başka çalışmada ise toplam kültür pozitifliği %61,8, kan kültürü pozitifliği %27,5 olarak bulunmuştur [27]. Bu çalışmada da, sepsis tanısı alan grupta %55, sepsis tanısı almayan hasta grubunda ise %45 oranında kültürde üreme tespit edilmiştir. Her iki grupta da, en yüksek idrarda, ikinci sırada ise kanda üreme tespit edilmiştir. Balgam örneklerinin, idrara göre çok daha az oranda ekilmesi, pnömoni oranları yüksek olmasına rağmen, kültürde daha az üreme olmasının bir nedeni olabilir.

1990'lı yıllardan yakın bir tarihe kadar sepsis tanısı koymak için kullanılan SIRS kriterleri, yerini başka skorlamalara bırakmıştır. Sensitivitesinin yüksek olmasına karşın spesifitesinin çok düşük olması, bunun başlıca sebebidir. SOFA gibi, qSOFA gibi, erken uyarı skorlamaları gibi spesifitesi SIRS'tan yüksek olan skorlama sistemleri sepsis tanısı koymada günlük kullanımda SIRS'ın yerini almaktadır. Sepsis tanısı koymak için SIRS'ın kullanımı temelde 3 ana başlık altında eleştirilmiştir. Birincisi enfeksiyon sebebi olsun ya da olmasın hastaların %90'ı SIRS kriterlerini karşılamıştır. İkincisi enfeksiyonun derecesinden bağımsız olarak, hatta basit bir viral enfeksiyonda dahi tipik olarak ateşin olması ve buna eşlik eden taşikardi, takipne, beyaz kürede artış gibi beklenen değişikliklerle SIRS pozitifleşmektedir. Üçüncüsü steril inflamasyonla seyreden yanık, travma, pankreatit gibi durumlarda da yine SIRS'ın pozitif gelerek sepsis olmayan hastaların sepsis gibi görünmesine sebep olmasıdır [21]. Sprung ve arkadaşlarının yapmış olduğu kritik hastaların incelendiği bir çalışmada başlangıçta hesaplanan SIRS skoru ile hastaların sonlanımı arasında bir ilişki gösterilememiştir. Buna rağmen enfekte olan tüm hastalarda $SIRS \geq 2$ bulunmasından yola çıkılarak, bu skorun sepsis tanısında değil de, enfeksiyonu öngördürmede iyi bir prognostik değere sahip olduğu görülmüştür. Sepsis tanısı için sensitif olan SIRS, spesifik olmamasından dolayı eleştirilmiştir [22]. 148.000'in üzerinde enfeksiyon şüphesi olan hasta kaydının incelendiği retrospektif çok merkezli bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların %84'ünde, yoğun bakım dışındaki hastaların %70'inde $SIRS \geq 2$ gelmiştir [3]. Bu skorun sepsis için prediktif değerine bakıldığında kötü sonuçlar elde edilmiştir[1]. Enfeksiyon düşünülen ve sepsis ön tanısı olan hastaların dahil edildiği bu çalışmada da, tüm hastalar içerisinde %97 oranında $SIRS \geq 2$ bulunmuştur. Komplike olmayan enfeksiyon düşünülen hastalarda ise SIRS, %95,9 oranında pozitif bulunmuş olup, bu skorun sepsisten daha çok enfeksiyon için tanısal test olarak kullanımının daha uygun olacağı tespit edilmiştir.

2016 yılında yayınlanan “Sepsis-3” çalışmasına dayanan qSOFA skorunun, yoğun bakım dışındaki hastalarda mortalite ve yoğun bakım yatışını öngörmeye iyi bir prognostik faktör olarak kullanımı önerilmiştir [1]. Enfeksiyonu olan hastaların %24’ünde qSOFA \geq 2 bulunmuş olup bunların %70’i ölmüş ya da 3 gün veya daha fazla yoğun bakımda yatmıştır. qSOFA \geq 2 olan hastalarda hastane içi ölüm oranlarında 3-14 kat artış olduğu gözlenmiştir [3]. Avrupa’da yapılan; çok merkezli, prospektif , orijinal qSOFA çalışmasının acil serviste doğrulaması niteliğinde olan bir çalışmada qSOFA’nın sensitivitesi %70, spesifitesi %79 olarak bulunmuştur. qSOFA $<$ 2 olan hastaların sadece %3’ü ölüm ile sonuçlanmıştır [55]. Yoğun bakıma yatan hastalarda yapılmış olan bir başka çalışmada ise, qSOFA’nın mortaliteyi öngörmeye SIRS’tan daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür [19]. Yaptığımız bu çalışmada, hastaların %34’ünde qSOFA \geq 2 bulunmuş olup bunların %85’i ölüm ya da 3 gün veya daha fazla yoğun bakım yatışı ile sonlanmıştır. Ölüm ile sonuçlanan hastaların %75’inde qSOFA \geq 2 bulunmuştur ve qSOFA $<$ 2 olan hastalarda ölüm tespit edilmemiştir.

Sepsis-3 çalışmasında, SOFA yoğun bakımda yatan hastalar için, mortaliteyi öngörmeye daha iyi bir prognostik faktör olarak önerilmiştir. SOFA skoru aslında bir organ yetmezliği skorlaması olmasına karşın, yeni tanımından yola çıkılarak bu skorun sepsis tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. SOFA \geq 2 olan hastalarda hastane içi ölüm oranının yaklaşık olarak %10 olduğu saptanmıştır [1]. Khwannimit ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada SOFA \geq 2 olan hastalarda ölüm oranı %33,4 olarak bulunmuştur [52]. Enfeksiyon şüphesi olan hastalar arasında ölenlerin %68’inde SOFA \geq 2 bulunmuş olup, yaşayanların %33’ünde SOFA \geq 2 olarak tespit edilmiştir [3]. Bu çalışmada, ölen hastaların %93’ünde SOFA \geq 2, yaşayanların ise %65’inde SOFA’nın pozitif elde edilmesi de göstermektedir ki, acil serviste sepsise bağlı mortalite öngörüsünde, bir prognostik faktör olarak SOFA kullanılabilir; fakat SOFA skorundaki kriterler, pek çok laboratuvar parametresi içerir ve acil serviste bu parametrelerin elde edilmesi ve hızla kullanımı zordur.

MEWS de SOFA gibi sepsise özel bir skorlama sistemi değildir. MEWS ile ilgili çalışmaların neredeyse tümü, kritik hastaların yoğun bakım yatış gerekliliğini tahmin etmek üzere planlanmıştır [16-18]. Sepsis ile ilgili çalışma sayısı azdır [19, 53, 54]. Aslında solunum hızı, nabız, kan basıncı, vücut sıcaklığı, GKS gibi parametreler her hastada bakıldığından acil servislerde kolaylıkla uygulanabilir. Erken uyarı sistemlerinin, diğer skorlar ya da tanı kriterlerinden daha iyi bir sonuç verebileceği ve bu tür erken uyarı skorlamalarının sepsiste kullanılabileceği şeklinde öneriler de mevcuttur [1]. Literatürdeki çalışmalarda, MEWS için farklı eşik değerler kullanılmıştır. Sepsisten bağımsız olarak kritik hastaların yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye bu skor için genellikle $MEWS > 4$ eşik değeri kullanılmıştır [16, 17]. Acil serviste, sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada $MEWS \geq 5$ kullanılmıştır [59]. Churpek ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise, sepsis hastalarında $MEWS \geq 3$ ve $MEWS \geq 6$ değerlerine bakılmış ve $MEWS \geq 6$ 'nın prediktif validitesinin daha iyi olduğu görülmüştür [19]. Çıldır ve arkadaşlarının sepsis hastalarıyla ilgili yapmış olduğu bir çalışmada, ağır sepsis hastaları içerisinde MEWS'in 6 ve üzerinde olduğu hastaların mortalite oranları, skorun diğer eşik değerlerine göre daha anlamlı bulunmuştur [53]. Yine sepsisle ilgili mortalite tahmini için MEWS kullanıldığında en iyi değerlerin > 6 ve > 7 ile elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [54].

Bu çalışmada MEWS için, ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 ve ≥ 7 eşik değerleri karşılaştırıldığında, eşik değer yükseldikçe spesifitesinin artmakta ancak sensitivitesinin azalmakta olduğu görülmüştür. Mortalite veya yoğun bakım yatış gerekliliğini öngörmeye, 6 ve üstü puanların daha iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Ölen hastaların %67,8'inde $MEWS \geq 6$ bulunmuştur. $MEWS \geq 6$ olan hastaların da %47,5'i ölmüştür.

Bu çalışmada ayrıca bu dört skor, SIRS, qSOFA, SOFA, MEWS karşılaştırılmış, skorların tanısal test olarak kullanımları incelenmiştir. Sepsis-3 çalışmasında yoğun bakım dışındaki hastalar için EAKA qSOFA için 0.81, SOFA için 0.79 ve SIRS için 0.76 olarak bulunmuştur [3]. Freund ve

arkadaşlarının acil servise başvuran ve sepsis tanısı alan hastalar üzerinde yapmış olduğu çok merkezli prospektif bir çalışmada, qSOFA için EAKA:0.80, SOFA için EAKA:0.77, SIRS için EAKA:0,65 olarak bulunmuş ve orijinal “Sepsis-3” çalışmasına benzer sonuçlar elde etmişlerdir [55]. Faheem ve arkadaşlarının acil servisteki septik hastalar ile yaptığı bir araştırmada ise EAKA değerleri qSOFA için 0.675 , SOFA için 0.815 olarak bulunmuştur [56]. Yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da, SIRS sepsis prognozunu tayin etmede yetersiz bulunurken, qSOFA SIRS’tan daha iyi prediktif değere sahip skor olarak tespit edilmiştir.

Acil servis hastalarında, SIRS, qSOFA, SOFA ve MEWS skorlarının karşılaştırmasında, MEWS’in qSOFA’dan daha iyi sonuçlar verdiği bir çalışma da mevcuttur (EAKA sırasıyla 0.67-0.65) [19]. Bu çalışmada da, yoğun bakım dışındaki hastalarda yapılan araştırmalara benzer olarak, EAKA karşılaştırmalarında, qSOFA; SIRS, SOFA ve MEWS’ten daha iyi bir tanısal test olarak tespit edilmiştir. İkili karşılaştırmalarda ise, qSOFA; SOFA ve MEWS \geq 6’ ya eşit tanısal değerlilikte saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuç göstermektedir ki, acil servis hastaları için, hem kullanım kolaylığı, hem de mortalite ve yoğun bakım yatış gerekliliğini ortaya koymada, qSOFA skoru; SIRS, SOFA ve MEWS’ten daha iyi bir tanısal testtir.

Yıllar içerisinde acil servise başvuran kritik hasta sayısında artış olmuştur. Bu artış ile birlikte hastaların acilde kalış süreleri de artmıştır [60]. Bu durum acil servislerde kritik hastaların ilk müdahalesi sonrasında izleminin yapılabileceği yoğun bakım hizmeti verebilen acil servis yoğun bakım ünitelerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur [61, 62]. Aslaner ve arkadaşlarının acil serviste yapmış olduğu bir çalışmada, acil yoğun bakım ünitesinde takibi yapılan hastaların mortalite oranı (%75,4), diğer yoğun bakımlara yatışı verilen hastaların mortalite oranından (%20,4) daha yüksek bulunmuştur [61]. Acil servisten yoğun bakıma transferin gecikmesinin mortalite üzerine etkisinin incelendiği ve hastaların çoğunluğunun sepsis olduğu bir çalışmada, ilk altı saat içerisinde yoğun bakıma yatırılan

hastaların, geciken gruba göre mortalite oranının daha az olduğu görülmüştür [63]. Benzer şekilde sepsis hastalarının çoğunlukta olduğu başka bir çalışmada ise, yoğun bakımlara yatışı geciken gruptaki hastalarda sepsis tanısının ve komorbiditelerin daha sık olduğu sonucuna varılmıştır [64]. Bu çalışmada sepsis tanısı alan hastaların acilde kalış süresinin, literatür ile uyumlu olarak, daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu durum, acil servise başvuran hastalar arasında kritik hasta sayısının artmış olması, çalışmanın yapıldığı merkezdeki yoğun bakım yatak sayısının yetersiz olması ve çalışmaya dahil edilen hastalarda metastatik malignite ve diğer komorbiditelerin fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha önceki çalışmaların aksine, acilde kalış süresinin uzamasıyla mortalite oranının artmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Acil servis hekimlerinin geçen yıllar içerisinde yoğun bakım bilgi ve becerilerinin artması, daha çok kritik hasta takibi yapılmasından kaynaklı tecrübe ve birikiminin artması bu duruma sebep olmuş olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayısı azdır. Gözlemsel bir çalışma olduğu için takip ve tedaviye müdahalede bulunulmamış, dolayısıyla seri laktat ölçümleri ve prokalsitonin kontrolü alınmamış ve bu konuda değerlendirme yapılamamıştır. Sepsis tanısı koyabilmek ve prognoz tahminini daha doğru yapabilmek için, daha yüksek sensitivite ve spesifite değerleri olan kriterler belirlemek için hasta sayısının daha fazla olduğu randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya 1 Mayıs 2016- 30 Nisan 2017 tarihleri arasında acile başvuran enfeksiyon düşünülen ve sepsis ön tanısı olan 100 hasta dahil edilmiştir. Ölüm veya ≥ 3 gün yoğun bakımda yatan hastalar sepsis kabul edilmiş olup, bu hastaların sayısı 51'dir.
2. Sepsis tanısı alan hastalarda %66,7 oranı ile erkek cinsiyet daha fazladır. Sepsis tanısı almayan grupta ise cinsiyetler arasında bir fark saptanmamıştır.
3. Sepsis tanısı alanların yaş ortalaması 66,71 (min:23-max:92) , sepsis tanısı almayanların ise 64,16 (min:18-max:95)'dir ve anlamlı bir fark yoktur.
4. Sepsis tanısı alan hastalarda malignite %60,8 oranında en sık görülen eşlik eden hastalıktır. Sepsis olmayanlarda ise %42,9 oranında malignite ve aynı oranda hipertansiyon tespit edilmiştir. Sepsis olanlarda istatistiksel olarak daha fazla malignite görülmüştür.
5. Sepsis tanısı alan ve almayan gruplar arasında başvuru laktat düzeyleri açısından bir fark bulunmamaktadır. Sepsis tanısı alan hastaların ortalama başvuru laktat düzeyi 2,570 mmol/L (0,2-12,0) , sepsis tanısı almayan grupta 2,326 mmol/L (0,7-9,7) olarak tespit edilmiştir.
6. Toplam 83 hastanın başvuru sırasında prokalsitonin bakılmış olup, bunların %90'ında yüksek tespit edilmiştir. Sepsis olan ve olmayan grup arasında bir fark yoktur.
7. En sık görülen enfeksiyon odağı her iki grupta da pnömoni olarak saptanmıştır. İkinci en sık odak ise idrar yolu enfeksiyonudur. Odağın

pnömoni olduğu septik hastalarda ölüm oranı %54,5'tir, bu oran üriner sistem enfeksiyonlarında %50'dir.

8. Tüm hastalardan kan kültürü alınmıştır. Olası odaklara yönelik alınan diğer kültürler ile birlikte bakıldığında toplam 50 hastada herhangi bir odakta veya kanda üreme tespit edilmiştir. Toplam kan kültürü pozitifliği ise %17'dir.
9. Sepsis olan ve olmayan hastaların antibiyotik aldığı gün sayısı arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır.
10. SIRS'in sensitivitesi %98 , spesifitesi %4,1 olarak saptanmıştır. EAKA değeri 0,511'dir.
11. Henüz yeni sayılabilecek bir skor olan qSOFA'nın sensitivitesi %56,9 düşük olmakla spesifitesi %89,8 bulunmuştur. Bu skor için EAKA:0,733 olarak bulunmuştur.
12. SOFA skoru daha çok yoğun bakımdaki hastalarda sepsis tanısı koymak amaçlı önerilse de, bu çalışmada acil servislerde de sepsis prognozunu öngörmeye kullanılabileceği görülmüştür. Sensitivitesi %90,2 olan bu skorun spesifitesi %44,9'dur (EAKA:0,675).
13. MEWS'in tanı amaçlı kullanımı incelendiğinde en iyi eşik değer 6 olarak tespit edilmiştir. Eşik değer yükseldikçe spesifite artarken sensitivite azalmaktadır. MEWS \geq 6 olan hastalarda uzun süreli yoğun bakım yatışı veya ölümü öngörmeye sensitivite %79,6 , spesifite %58,8'dir. EAKA ise 0,692 olarak bulunmuştur.
14. İncelenen skorlar arasında tanısal test olarak kullanımı en kötü olan skor SIRS olarak tespit edilmiştir. qSOFA en iyi skor olarak bulunmuş

olmakla birlikte ikili karşılaştırmalarda aralarında fark tespit edilmeyen MEWS \geq 6 ve SOFA skorları da kullanılabilir.

15.Acil serviste sepsis tanısı alan hastalar daha uzun süre kalmaktadır. Buna rağmen acilde daha uzun süre kalan hastalarda mortalitede artış tespit edilmemiştir.



7.ÖNERİLER

1. Başvuru laktat düzeyleri ile komplike olan ve komplike olmayan enfeksiyon ayrımı yapılamamaktadır. Dolayısı ile, başvuru laktat düzeyleri sepsis tanısı koymada kullanılabilen uygun bir parametre değildir. Seri laktat ölçümleri, verilen tedaviler sonrasında bakılan kontrol laktat seviyeleri tedavi planına olumlu yönde katkıda bulunacaktır.
2. Başvuru prokalsitonin düzeyi enfeksiyon tanısını desteklemek amaçlı kullanılabilir. İlk prokalsitonin düzeyinin yüksek olması sepsis tanısı koymak için yeterli değildir, ancak enfeksiyon tanısını desteklemek amaçlı kullanılabilir.
3. Sepsisin en sık sebebi pnömonidir. Pnömoni sebebiyle sepsis olan hastalarda mortalitenin yarıdan fazla olduğu da unutulmamalıdır. İkinci sık sebep ise üriner sistem enfeksiyonudur. Normalde üriner sistem enfeksiyonlarının prognozu, pnömoniye göre daha iyi olmakla birlikte bu çalışmada her iki grup arasında bir fark tespit edilmemiştir. Hastalarda aktif malignitenin olması ve bu hastaların kemoterapi alıyor olmasının üriner sistem enfeksiyonlarında da mortaliteyi arttıracığı akılda tutulmalıdır.
4. Malignitesi olan hastalarda sepsis daha fazla görülmektedir. Bu nedenle, özellikle malignitesi olan hastaların başvurusunun daha fazla olduğu merkezlerde, malignitesi olan hastalarda enfeksiyon düşünüldüğünde, bu hastalarda başvuru anında olmasa dahi izlem esnasında sepsis gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastaların takibi daha yakın yapılmalı ve tedavilerinin hızlı verilmesi sağlanmalıdır.
5. Enfeksiyon düşünülen ve sepsis ön tanısı olan hastalardan mutlaka kültür alınmalıdır, fakat alınan bu kültürlerin hepsinde üreme

olmayacağı bilinmelidir ve bu durum sepsis tedavisini ve yönetimini etkilememelidir. Olası odaklar incelenerek kan kültürünün dışında uygun kültürler de alınmalıdır.

6. Sepsis tanısı ve prognozu için, SIRS'in kullanımı gereksiz yere birçok hastanın sepsis olarak değerlendirilmesine sebep olacağından, SIRS yerine qSOFA, SOFA, MEWS skorları kullanılmalıdır.
7. qSOFA kullanım kolaylığı, az parametre içermesi, EAKA değerinin yüksek olmasından dolayı sepsis tanı ve prognozu için en uygun test olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte MEWS \geq 6, sepsis tanı ve prognozu için yüksek sensitivite ve spesifite değerleri nedeniyle sepsis tanı ve prognozunda kullanılabilir.
8. qSOFA ve MEWS'in laboratuvar çalışması gerekmeden kolay hesaplanabilirliği, acil servislerde kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu skorların spesifite değerleri yüksek olmakla birlikte sensitivite değerleri SOFA skorundan düşüktür. Bu sebeple başvuru anında sepsis tanısı için qSOFA ve MEWS kullanıldıktan sonra, eğer gerekli tetkikler gönderilmişse, ve hasta halen acil serviste ise, sonuçlar çıktıktan sonra yüksek sensitivite oranı nedeniyle SOFA skoru da hesaplanabilir.
9. Kritik hastaların acil servislerde kalma süresinin uzaması hemen hemen her acilde karşılaşılan bir gerçektir. Bu sebeple invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon, arteryel kan basıncı takibi, santral venöz kataterizasyon, vazoaktif ve inotrop ajanların kullanımı, kritik hastalarda gerekli olabilecek invaziv işlemler gibi konularda acil hekimleri kendilerini geliştirmelidir. Her acil servis, bu tarz hastaların takibi için gerekli olan fiziki şartları, yeterli ve donanımlı personel sayısını sağlamalıdır.

10.Sepsis çok fazla çalışma yapılmış olmasına rağmen halen altın standart tanı testi olmayan bir sendromdur ve bu sendromda sadece inflamatuar süreçlerin rol almadığı akılda tutularak yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Her ne kadar skorlar kullanılarak sepsis tanısı koyulmaya ve pognozu öngörölmeye çalışılsa da, sepsisin klinik bir tanı olduğu ve henüz hiçbir skorun kesin doğruluğa sahip olmadığı mutlaka hatırlanmalıdır.



8. KAYNAKLAR

1. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
2. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... & Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 775-787.
3. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., ... & Deutschman, C. S. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
4. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Rochwerg, B. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377.
5. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
6. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... & Ramsay, G. (2003). 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*, 29(4), 530-538.
7. Churpek, M. M., Zdravec, F. J., Winslow, C., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2015). Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward

- patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(8), 958-964.
8. Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629-1638.
 9. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758.
 10. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., ... & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine*, 22(7), 707-710.
 11. Moreno, R., Vincent, J. L., Matos, R., Mendonca, A., Cantraine, F., Thijs, L., ... & Willatts, S. (1999). The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive care medicine*, 25(7), 686-696.
 12. Goldhill, D. R., & Sumner, A. (1998). Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Critical care medicine*, 26(8), 1337-1345.
 13. Vincent, J. L., De Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... & Blecher, S. (1998). Working Group on "Sepsis-Related Problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, 26(11), 1793-1800.
 14. Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S., Dellinger, R. P., ... & Levy, M. M. (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine*, 42(8), 1749-1755.

15. Houck, P. M., Bratzler, D. W., Nsa, W., Ma, A., & Bartlett, J. G. (2004). Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine*, 164(6), 637-644.
16. Subbe, C. P., Kruger, M., Rutherford, P., & Gemmel, L. (2001). Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Qjm*, 94(10), 521-526.
17. Lam, T. S., Mak, P. S. K., Siu, W. S., Lam, M. Y., Cheung, T. F., & Rainer, T. H. (2006). Validation of a Modified Early Warning Score (MEWS) in emergency department observation ward patients. *Hong Kong j emerg med*, 13(1), 24-30.
18. Smith, A. F., & Wood, J. (1998). Can some in-hospital cardio-respiratory arrests be prevented? A prospective survey. *Resuscitation*, 37(3), 133-137.
19. Churpek, M. M., Snyder, A., Sokol, S., Pettit, N. N., & Edelson, D. P. (2017). Investigating the Impact of Different Suspicion of Infection Criteria on the Accuracy of Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores. *Critical care medicine*, 45(11), 1805-1812.
20. Ayres, S. M. (1985). SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 13(10), 864-866.
21. Vincent, J. L., Opal, S. M., Marshall, J. C., & Tracey, K. J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet (London, England)*, 381(9868), 774.
22. Sprung, C. L., Sakr, Y., Vincent, J. L., Le Gall, J. R., Reinhart, K., Ranieri, V. M., ... & Payen, D. (2006). An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive care medicine*, 32(3), 421-427.
23. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. (2013). Surviving Sepsis Campaign:

- international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 39(2), 165-228.
24. Torio, C. M., & Andrews, R. M. (2006). National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011: statistical brief# 160.
 25. Iwashyna, T. J., Cooke, C. R., Wunsch, H., & Kahn, J. M. (2012). Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(6), 1070-1077.
 26. Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. (2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine*, 41(5), 1167-1174.
 27. Khwannimit, B., & Bhurayanontachai, R. (2009). The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiology & Infection*, 137(9), 1333-1341.
 28. Tsertsvadze, A., Royle, P., & McCarthy, N. (2015). Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. *Systematic reviews*, 4(1), 119.
 29. Esper, A. M., & Martin, G. S. (2009). Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Critical care*, 13(1), 120.
 30. Winters, B. D., Eberlein, M., Leung, J., Needham, D. M., Pronovost, P. J., & Sevransky, J. E. (2010). Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Critical care medicine*, 38(5), 1276-1283.
 31. Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M. H., ... & Hemmer, M. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*, 274(8), 639-644.

32. Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546-1554.
33. Jawad, I., Lukšić, I., & Rafnsson, S. B. (2012). Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of global health*, 2(1).
34. Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ... & Ramsay, G. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 30(4), 536-555.
35. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., ... & Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377.
36. Arise Investigators, & ANZICS Clinical Trials Group. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014(371), 1496-1506.
37. ProCESS Investigators. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 2014(370), 1683-1693.
38. Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... & Coats, T. J. (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301-1311.
39. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., ... & Vincent, J. L. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 40(12), 1795-1815.
40. Eskesen, T. G., Wetterslev, M., & Perner, A. (2016). Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive care medicine*, 42(3), 324-332.

41. Cecconi, M., Hofer, C., Teboul, J. L., Pettila, V., Wilkman, E., Molnar, Z., ... & Sander, M. (2015). Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intensive care medicine*, *41*(9), 1529-1537.
42. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., ... & Calandra, T. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive care medicine*, *34*(1), 17-60.
43. Regnier, B., Rapin, M., Gory, G., Lemaire, F., Teisseire, B., & Harari, A. (1977). Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive care medicine*, *3*(2), 47-53.
44. Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M., & Grossman, A. (2015). Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *10*(8), e0129305.
45. Scheer, B. V., Perel, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical Care*, *6*(3), 199.
46. Levy, B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Current opinion in critical care*, *12*(4), 315-321.
47. Casserly, B., Phillips, G. S., Schorr, C., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Osborn, T. M., ... & Levy, M. M. (2015). Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine*, *43*(3), 567-573.
48. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P., & Lacroix, J. (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, *39*(2), 206-217.
49. de Jong, E., van Oers, J. A., Beishuizen, A., Vos, P., Vermeijden, W. J., Haas, L. E., ... & Kemperman, H. (2016). Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*, *16*(7), 819-827.

50. Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarraya, A., Escobresca-Ortega, A., Corcia-Palomo, Y., Fernández-Delgado, E., Herrera-Melero, I., ... & Márquez-Vácaro, J. A. (2014). De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine*, 40(1), 32-40.
51. Weiss, C. H., Persell, S. D., Wunderink, R. G., & Baker, D. W. (2012). Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC health services research*, 12(1), 198.
52. Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., & Vattanavanit, V. (2018). Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of critical care*, 44, 156-160
53. Çıldır, E., Bulut, M., Akalın, H., Kocabaş, E., Ocakoğlu, G., & Aydın, Ş. A. (2013). Evaluation of the modified MEDS, MEWS score and Charlson comorbidity index in patients with community acquired sepsis in the emergency department. *Internal and emergency medicine*, 8(3), 255-260.
54. Tirota, D., Gambacorta, M., La Regina, M., Attardo, T., Lo Gullo, A., Panzone, F., ... & Dentali, F. (2017). Evaluation of the threshold value for the modified early warning score (MEWS) in medical septic patients: a secondary analysis of an Italian multicentric prospective cohort (SNOOPII study). *QJM: An International Journal of Medicine*, 110(6), 369-373.
55. Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Van Laer, M., Claessens, Y. E., Avondo, A., ... & Carneiro, B. (2017). Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *Jama*, 317(3), 301-308.

56. Guirgis, F. W., Puskarich, M. A., Smotherman, C., Sterling, S. A., Gautam, S., Moore, F. A., & Jones, A. E. (2017). Development of a Simple Sequential Organ Failure Assessment Score for Risk Assessment of Emergency Department Patients With Sepsis. *Journal of intensive care medicine*, 0885066617741284.
57. Milbrandt, E. B., Eldadah, B., Nayfield, S., Hadley, E., & Angus, D. C. (2010). Toward an integrated research agenda for critical illness in aging. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(8), 995-1003.
58. Mullins, P. M., Goyal, M., & Pines, J. M. (2013). National growth in intensive care unit admissions from emergency departments in the United States from 2002 to 2009. *Academic Emergency Medicine*, 20(5), 479-486.
59. Vorwerk, C., Loryman, B., Coats, T. J., Stephenson, J. A., Gray, L. D., Reddy, G., ... & Butler, N. (2009). Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emergency Medicine Journal*, 26(4), 254-258.
60. Herring, A. A., Ginde, A. A., Fahimi, J., Alter, H. J., Maselli, J. H., Espinola, J. A., ... & Camargo Jr, C. A. (2013). Increasing critical care admissions from US emergency departments, 2001–2009. *Critical care medicine*, 41(5), 1197.
61. Aslaner, M. A., Akkaş, M., Eroğlu, S., Aksu, N. M., & Özmen, M. M. (2015). Admissions of critically ill patients to the ED intensive care unit. *The American journal of emergency medicine*, 33(4), 501-505.
62. Weingart, S. D., Sherwin, R. L., Emlet, L. L., Tawil, I., Mayglothling, J., & Rittenberger, J. C. (2013). ED intensivists and ED intensive care units. *The American journal of emergency medicine*, 31(3), 617-620.
63. Chalfin, D. B., Trzeciak, S., Likourezos, A., Baumann, B. M., Dellinger, R. P., & DELAY-ED study group. (2007). Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Critical care medicine*, 35(6), 1477-1483.

64. Cardoso, L. T., Grion, C. M., Matsuo, T., Anami, E. H., Kauss, I. A., Seko, L., & Bonametti, A. M. (2011). Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Critical Care*, 15(1), R28.



8. EKLER

EK-1 TARAMA FORMU

Ad- Soyad:		Yaş:	Cinsiyet :E/K
Başvuru tarihi:		Dosya no:	
VİTAL BULGULAR			
Nabız:	Kan Basıncı:	Ateş:	Solunum Sayısı :
Saturasyon%			
ÖZGEÇMİŞ			
Bilinen Hastalıklar:			
FİZİK MUAYENE			
GKS:	Bazal GKS:		
LABORATUVAR BULGULARI			
	Mevcut Düzey	Bazal Düzey (Biliniyorsa)	
Beyaz küre sayısı			
Trombosit			
Hemoglobin			
Kreatinin			
Total bilirubin			
İdrar çıkışı (ml/gün)			
PaO ₂ /FiO ₂			
PCO ₂			
pH			
HCO ₃			
Laktat			
Kültür sonuçları			
Verilen tedaviler			
Görüntüleme sonuçları			
AST/ALT			
YATIŞ/TABURCULUK			
Exitus:	Yattığı Bölüm:	Yattığı süre:	



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 473

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 10.05.2016 SALI
Toplantı No : 2016/10
Proje No : GO 16/302 (Değerlendirme Tarihi : 10.05.2016)
Karar No : GO 16/302 - 25

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Meltem AKKAŞ'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Nalan Metin AKSU ile birlikte çalışacakları, Dr. Muhammed SARIER'in tezi olan, GO 16/302 kayıt numaralı ve "**Acil Servis Hastalarında Sepsis Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | İZİNLİ
12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLİ
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALCIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |