



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI KONULAN HASTALARIN
KAN ÜRE AZOTU(BUN)/ALBÜMİN ORANININ MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

DR. RABİA TARGİL AYHAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ SELÇUK EREN ÇANAKÇI

AYDIN-2023



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI KONULAN HASTALARIN
KAN ÜRE AZOTU(BUN)/ALBUMİN ORANININ MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

DR. RABİA TARĞIL AYHAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ SELÇUK EREN ÇANAKÇI

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR-ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Eren ÇANAKÇI' ya ve üzerimde emeği büyük olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKÖZ' e, Doç. Dr. Ali DUMAN' a ve Doç. Dr. Yunus Emre ÖZLÜER' e;

Şu anda farklı kurumlarda görev yapan, asistanlığımın büyük bölümünde birlikte çalıştığımız değerli hocalarım Doç. Dr. Mücahit AVCİL' e, Doç. Dr. Mücahit KAPÇI' ye;

Eğitimim süresince bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Acil kliniğimizin muhteşem ekibinin parçası olan hemşire, sekreter, personel arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren sevgi ve desteklerini hep hissettiğim canım ailem annem, babam ve sevgili kardeşime;

Hayatıma girdiğinden beri her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Fatih Furkan AYHAN'a, neşe ve mutluluk kaynağım canım oğlum Çınar Efe AYHAN'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR-ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sepsis İçin Kullanılan Tanımlamalar	4
2.1.1 Enfeksiyon, SIRS ve Sepsis	4
2.1.2 Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)	4
2.2. Sepsis İçin Risk Faktörleri	5
2.3. Sepsis Etiyolojisi	6
2.4 Sepsis Epidemiyolojisi	7
2.5 Sepsis Patofizyolojisi	7
2.6 Sepsis Skorlama Sistemleri	8
2.6.1 SIRS	8
2.6.2 SOFA ve qSOFA Skorlama Sistemi	9
2.6.3 NEWS Skorlama Sistemi	11
2.6.4 MEWS Skorlama Sistemi	12
2.7. Sepsis Belirti ve Bulguları	13
2.8 Sepsiste Laboratuar Bulguları	15
2.8.1 C Reaktif Protein (CRP)	16

2.8.2 Prokalsitonin(PCT)	16
2.8.3 Laktat	17
2.8.4 D-dimer	17
2.8.5 Miyokardiyal biyobelirteçler	17
2.8.6 BUN / Albumin Oranı	18
2.9 Sepsis Tedavisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi	20
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	20
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	20
3.4. Veri Toplama Yöntemi	20
3.5. İstatistiksel Yöntem	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	33
6. SONUÇLAR	34
KAYNAKLAR	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. MODS organ disfonksiyon parametreleri	5
Tablo 2.2. SIRS Kriterleri	9
Tablo 2.3. SOFA kriterleri	10
Tablo 2.4. q-SOFA kriterleri	11
Tablo 2.5. NEWS Skorlama Sistemi	11
Tablo 2.6. MEWS Skorlama Sistemi	13
Tablo 4.1. Hastaların temel verilerinin ve vital bulgularının prognoza göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.2 Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı.....	23
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçlarının prognoza göre karşılaştırılması	24
Tablo 4.4. Olguların NEWS, MEWS ve SIRS skorlarının sağkalım durumuna incelenmesi.....	25
Tablo 4.5. Olguların enfeksiyon odaklarının prognoza göre dağılımı	25
Tablo 4.6. Eksitus ve taburcu gruplarda BUN/Albümin oranlarının tanımlayıcı istatistikleri	26
Tablo 4.7. BUN /Albumin değerinin spesifite, sensitivite ve LR değerleri.....	27
Tablo 4.8. Serum Laktat seviyesinin spesifite, sensitivite ve LR değerleri.....	28
Tablo 4.9. News, Mews, SIRS skorlarının ve BUN /Albumin, serum laktat değerinin spesifite, sensitivite ve LR değerleri.....	29

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Eksitus olanlarda BUN /Albumin değerinin ROC eğrisi	26
Grafik 4.2. Eksitus olan hastalarda serum laktat değerinin ROC eğrisi.....	28
Grafik 4.3. Eksitus olanlarda SIRS NEWS ve MEWS skorlarının ROC eğrisi.....	29



KISALTMALAR DİZİNİ

ESICM:	Avrupa Yoğun Bakım Derneği
SCCM:	Kritik Bakım Derneği
SIRS:	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA:	Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi
QSOFA:	Hızlı sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi
MEWS:	Modifiye erken uyarı skoru
NEWS:	Ulusal erken uyarı skoru
BUN:	Kan üre nitrojeni
BAR:	Kan üre azotunun serum albümin oranı
MODS:	Çoklu organ disfonksiyonu sendromu
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PAMP:	Patojenden türetilen moleküler modeller
DAMP:	Hasarla ilişkili moleküler modeller
APC:	Antijen sunan hücreler
TLR:	Tall-like reseptör
IL:	İnterlökin
TNF-a:	Tümör nekroz faktörü alfa
IFN:	Interferon
PaCO ₂ :	Parsiyel karbondioksit basıncı
WBC:	Lökosit
CRP:	C Reaktif Protein
PCT:	Prokalsitonin
LDH:	Laktat dehidrogenaz

ÖZET

Acil Serviste Sepsis Tanısı Konulan Hastaların Kan Üre Azotu(BUN)/Albumin Oranının Mortaliteyi Öngörmedeki Etkisi

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan şiddetli inflamatuvar yanıtın yarattığı bir sendromdur. Yüksek ölüm oranlarına neden olduğu ve artan sağlık maliyetleriyle giderek daha önemli hale geldiği bilinmektedir. Çalışmamızda acil serviste sepsis tanısı konulan hastalarda Kan Üre Azotu (BUN)/Albumin oranının sepsis prognozundaki olası rolü ve mortalite ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca sepsis tanısı alan acil servis hastalarının Kan Üre Azotu (BUN)/Albumin oranını SIRS, NEWS ve MEWS skorları ile karşılaştırarak, bu oranın prognostik değerini belirlemeyi amaçladık.

20 Temmuz 2021-21 Temmuz 2022 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvurup sepsis tanısı alan tüm erişkin hastaların bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Toplam 290 sepsis tanılı hasta incelendi. Hastaların çoğu erkekti ve yaş ortalaması 74'dü. 28 günlük mortalite oranı %55,5'dir. En sık görülen eşlik eden kronik hastalıklar hipertansiyon, hematolojik ve onkolojik malignite ve diabetes mellitus'tur. Solunum sistemi enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyon odaklarıdır. BUN/Albumin oranının yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur.(AUC 0,698(%95 GA; 0,637-0,758) $p = <0,001$). BAR> 12,58 mg/g için 28 günlük mortaliteyi öngörmede %70,1 sensitivite %60,4 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. NEWS, MEWS ve SIRS skorları ile mortalite arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Başvuru anındaki serum laktat seviyesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda kan üre azotu (BUN) /albumin oranının sepsis hastalarının prognozunu ve mortalitesini tahmin etmede potansiyel bir rolü olabileceğini gözlemledik ve bu bulgunun doğrulanması için ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, BUN/albumin oranı, acil servis, mortalite

ABSTRACT

Association Between Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio in Predicting Mortality in Patients with Sepsis at the Emergency Department

Sepsis is a syndrome created by a severe inflammatory response to infection, and it is crucial to effectively identify patients with sepsis. It is known to result in high mortality rates and increasing healthcare costs. In light of this, our study aims to determine the potential role of the blood urea nitrogen to albumin ratio in sepsis prognosis and its association with mortality in patients diagnosed with sepsis in the emergency department. Additionally, by comparing the BUN/albumin ratio in emergency department patients diagnosed with sepsis with the SIRS, NEWS and MEWS scores, we believe that confirming the prognostic value of this ratio will increase the accuracy of the study.

Between July 20, 2021, and July 21, 2022, the computer records and patient files of all adult patients who presented to the Adnan Menderes University Emergency Medicine Department with a diagnosis of sepsis were retrospectively reviewed. A total of 290 patients with sepsis were enrolled. The overall 28-day mortality rate was %55,5. Most patients were male, with an average age of 74 years. The most common comorbidities were hypertension, malignancy, and diabetes mellitus. Respiratory system infections were the most common infection foci. High levels of the BUN/albumin ratio was associated with mortality. BAR exhibited an AUC of 0.638 (95% GA: 0.637–0.758, $P < 0.001$) when used to predict patient mortality risk, with 12,58 being the optimal BAR cut-off.(sensitivity and specificity values of %70,1 and %60,4) Significant differences were found between MEWS, NEWS and SIRS scores and mortality. The lactate level was significantly associated with mortality.

In our study, we observed that the BUN/albumin ratio may have a potential role in predicting prognosis and mortality patient with sepsis, and we think further studies are needed to confirm this finding.

Keywords: Sepsis, BUN/albumin ratio, Emergency department, Mortality

1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan şiddetli inflamatuvar yanıtın yarattığı fizyolojik, patolojik, moleküler ve biyokimyasal anormalliklerle karakterize bir sendromdur. Bu hastalığın erken evrelerinde yüksek şiddetli sepsis riski taşıyan hastaların etkili bir şekilde belirlenmesi, çoklu organ yetmezliği ve buna bağlı hasta ölüm oranlarını düşürme potansiyeline sahip olduğundan kritik derecede öneme sahiptir.

Sepsis; 2021 yılında yayınlanan Sepsis ve Septik Şokun Tanınması için Dördüncü Uluslararası Konsensus Kılavuz ilkelerine göre sepsisin tanımı değiştirilmemiş ve enfeksiyona düzensiz konak yanıtı nedeniyle oluşan organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaya devam etmektedir(1). Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) tarafından yayınlanan 2021 sepsis kılavuzları, önceki tanımın yerini almıştır. 1991 ve 2001 yıllarında geliştirilen sepsis tanımı SIRS'a dayanıyordu ve enfeksiyöz odaklı 2 SIRS kriterini karşılayan hastalar sepsis olarak değerlendirilmiştir. Buna göre ağır sepsis, sepsise laktik asidoz, oligüri, bilinç değişikliği ve sıvı tedavisine yanıt veren hipotansiyonun eşlik etmesi durumunda tanımlanmaktaydı. Septik şok ise sepsis için sıvı tedavisine yanıt vermeyen hipotansiyon durumunda kullanılan bir terminolojidir(2). Şubat 2016 kılavuzunda, kavramsal karışıklık yaratacağı için ağır sepsis tanımı kaldırılmıştır. Ek olarak sepsis tanısı için SOFA skoru 2' nin üzerinde olması ve doğrulanmış veya şüpheli enfeksiyon varlığı eşlik etmesi gerekliliği belirtilmiştir. Hipovolemi olmaksızın sepsis ile uyumlu durumlarda, ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg'nın üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı ve laktat yüksekliği izlenen durumlar septik şok olarak tanımlanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmaların yetersiz olması ve merkezi bir veri tabanı olmaması nedeniyle sepsis insidansına ilişkin güvenilir veriler sağlanamamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalara göre sepsis insidansı 300/100.000 ile 1.031/100.000 arasındadır(3). Son yıllarda sepsisin tanı, tedavi ve yönetimi artan insidansı, yüksek kötü prognoz oranı ve artan sağlık maliyetleri nedeniyle giderek daha önemli hale gelmiştir.

2016 yılında yapılan bir çalışmada, dünya çapındaki sepsis insidansının 30 milyon üzerinde olduğu ve bunların yaklaşık %15-20'sinin (5 milyon) ölümlerine sonuclandığı bildirilmiştir(3). Başka bir çalışmada ise Amerika Birleşik Devleti sağlık harcamalarının en önemli sebebi %6 (yaklaşık 23 milyar dolar) ile sepsis olarak belirtilmiştir(4).

Sepsis ciddiyetini ölçmek ve hastaların prognozunu tahmin etmek için SOFA, qSOFA, MEWS, NEWS ve APACHE II gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu skorların hepsinin kendine göre dezavantajları bulunmaktadır. Çoğu skorlama sistemi tüm vücut fizyolojik parametre değerlendirmesine bağlıdır ve bu nedenle ölçülmesi zordur. Bu durum acil serviste hasta değerlendirmesinin ilk aşamalarında kullanımlarını sınırlar(5,6). Bu nedenle, hastalığın erken evrelerinde sepsis hasta prognozunu tahmin etmek için kolayca değerlendirilebilen güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesine açık bir ihtiyaç vardır.

Kan üre nitrojeni (BUN) ve serum albümini, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan düşük maliyetli biyobelirteçlerdir. Birkaç çalışma, hipoalbuminemin enfeksiyondan sonra mortalite ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir(7).

BUN böbrek durumu, protein metabolizması ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi yansıtan önemli bir parametredir. Önceki çalışmalar BUN'un sepsisin güvenilir bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermiştir (8) ve albüminin sepsis ile negatif korelasyonu olduğu belirtilmiştir.(9) Sepsisli hastalarda protein katabolizma hızı önemli ölçüde artar ve sıklıkla akut böbrek hasarı ile şiddeti artar ve BUN seviyeleri yükselir. Ayrıca enflamatuvar mediatörlerin, immün hücre infiltrasyonunun ve nitrik oksit sentaz düzensizliğinin renal parankimde azalmış renal kan akışına yol açarak bağımsız mikrodolaşım bozukluğuna yol açtığını ve kan üre nitrojen seviyesinin yükselmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Sepsisli hastalar genellikle kapiller sızıntı, reperfüzyon hasarı, doku iskemisi ve inflamatuvar yanıtlardan muzdariptir ve bunların tümü hipoalbuminemi ile sonuçlanabilir. Ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek hasarı da serum albümin düzeylerini düşürebilir.

Beslenme durumunu ve böbrek durumunu gösteren kan üre azotunun serum albümin oranı (BAR) yakın zamanda kritik hastalarda mortaliteyi tahmin etmede

değerli bir araç olduğu keşfedilmiştir(10). Kan üre azotunun serum albümin oranının pnömoni (11), pulmoner emboli (12), gastrointestinal kanama(13) ve kronik kalp yetmezliği (14) hastalarında prognozunda rol oynayabileceğini önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, şu anda BAR ile sepsisli hastaların prognozu arasındaki ilişki hakkında İngilizce literatürde yayınlanmış az sayıda çalışma vardır.

Tüm bunların ışığında, çalışmamızda acil serviste sepsis tanısı konulan hastalarda Kan Üre Azotu BUN/Albumin oranının sepsis prognozundaki olası rolü ve mortalite ile ilişkisini tespit etmeyi amaçlamaktayız. Bu parametrelerin mortalite ile ilişkisinin aydınlatılmasının acil tıp literatürüne özgün değer katacağını umuyoruz. Ayrıca sepsis tanısı alan acil servis hastalarının Kan Üre Azotu (BUN)/Albumin oranının SIRS, NEWS ve MEWS skorları ile karşılaştırarak, bu oranın prognostik değeri teyit edilecek ve çalışmanın doğruluk payı arttırılacağına inanıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis İçin Kullanılan Tanımlamalar

2.1.1 Enfeksiyon, SIRS ve Sepsis

Enfeksiyon; “kirlilik (hastalık veya kir)” anlamına gelen Latince “infectio” kelimesinden gelmektedir(15). Vücuda herhangi bir şekilde ulaşan etkenler sebebiyle oluşabilmektedir. Vücudun mikroorganizmalara karşı enflamatuvar tepkisi veya bunların normalde steril konak dokularda kolonizasyonu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Asemptomatik, semptomatik veya subklinik olabilir(16).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ilk olarak 1992 yılında “American College of Chest Physicians ve Society of Critical Care Medicine”in oluşturduğu fikir birliği ile tanımlanmıştır. Seyri klinik olarak değişebilen inflamatuvar bir yanıt olarak tanımlanır.

Sepsis kelimesi, hayvanların veya organik maddelerin bakterilerin varlığında parçalanması anlamına gelen Yunanca "shjiz" kelimesinden gelir(15). Sepsis terimi tıp literatüründe yaklaşık 2700 yıldır kullanılmaktadır. İlk olarak Homeros'un şiirlerinde karşımıza çıkar. Sürecin tarihi MÖ 2375'te Çinli Shennong klanının ateşli hastalıkları tedavi etmek için bazı otları kullanması ile başlar ve Hipokrat zamanına kadar uzanır. Yıllar içinde teknik ve tıbbi bilgilerdeki değişikliklere rağmen, ilk olarak 1985 yılında Stephen M. Ayres tarafından konakçının mikrobiyal istilasının neden olduğu sistemik bir hastalık olarak tanımlanan sepsisin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır(16).

2.1.2 Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu(MODS)

Çoklu organ disfonksiyonu sendromu, akut hastalarda görülen ve vücuttaki hemostazı sürdürmek için dışarıdan müdahale gerektiren hızlı ve ilerleyici bir organ yetmezliğidir(17). Enfeksiyöz (sepsis, septik şok) ve enfeksiyöz olmayan nedenler (pankreatite bağlı SIRS) çoklu organ disfonksiyon sendromuna neden olabilir. Bu grup primer ve sekonder olarak gruplara ayrılmıştır.

i) Primer MODS; herhangi bir organda akut olarak ortaya çıkar ve doğrudan o organın kendisini etkiler (Rabdomyolize bağlı böbrek yetmezliği vb.).

ii) Sekonder MODS; hasarlı organın kendisi etkilenmez, ancak başka bir organdaki hasar, konakta oluşan inflamatuvar yanıtına bağlıdır.

MODS'ta organ disfonksiyonunu tanımlamak için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanı kriteri yoktur. Bununla birlikte, yoğun bakımda MODS'un ilerlemesini belirlemek ve mortaliteyi tahmin etmek için belirli puanlama sistemlerinde aşağıdaki organ parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Tablo 2.1. MODS organ disfonksiyon parametreleri

Parametreler	
Solunum	PaO ₂ /FiO ₂ oranı
Hematoloji	Platelet sayısı
Karaciğer	Serum billüribin miktarı
Böbrek	Serum kreatinin miktarı
Beyin	Glasgow Koma Skoru
Kardiyovasküler	Hipotansiyon ve inotropik tedavi ihtiyacı

2.2. Sepsis İçin Risk Faktörleri

- Yoğun bakım ünitesine kabul: Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) izlenen hastaların yaklaşık %50'si, yüksek sepsis riski oluşturan nazokomiyal enfeksiyonlardan muzdariptir(18).
- Bakteriyemi: Kan kültürlerinin %95'i sepsis, şiddetli sepsis veya septik şok ile ilişkilendirilmiştir (18).
- İleri yaş (≥ 65 yaş): Yaşlı hastalarda sepsis insidansı artar ve yaş, sepsis mortalitesinin bağımsız bir göstergesidir (18).
- İmmünsüpresyon, diyabet ve kanser (18)

- Toplum kaynaklı pnömoni: Toplum kaynaklı pnömonisi olan hastaların yaklaşık %48'inde şiddetli sepsis gelişirken %5'inde septik şok gelişir (18).
- Hastaneye yatış öyküsü: Hastaneye yatış, özellikle antibiyotik alan hastalarda insan mikrobiyomunu değiştirir ve sonraki 90 gün içinde ciddi sepsis gelişme riskini yaklaşık üç katına çıkarır (18).
- Genetik faktörler: Sepsise girme oranlarının genetik olarak istatistiksel anlamlı bulunması sonucu enfeksiyona duyarlılık ile ilgili yapılan çalışmalar genetik antikor üretim bozuklukları veya T hücre, fagosit, NK hücreler ve kompleman yetmezliği bozuklukları üzerine odaklanmıştır (18).

2.3 Sepsis Etiyolojisi

Sepsis etkeni olarak başlangıçta gram negatif mikroorganizmalar suçlanırken, daha sonra gram pozitif mikroorganizmalar baskın hale gelmiş ve bu süreçte fungal enfeksiyonlarında sepsis ile sonuçlanabileceği tespit edilmiştir. 2000 yılında ise sepsis etkenleri arasında gram pozitiflerin %52,1, gram negatiflerin %37,6, polimikrobiyal enfeksiyonların % 4,7, mantarların % 4,6 ve anaerobların %1,0 oranında olduğu görülmüştür.

Septik hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır (19). Bu oranlar sepsisin evresine göre değişerek kan kültüründe üreme saptanmaması sepsiste %17, ağır sepsiste %25, septik şokta %69 oranında izlenmektedir (3-6). Üreme olan kan kültürlerinde %19'a kadar *Pseudomonas* türleri (*P. aeruginosa* %92, diğer *Pseudomonas* %8), %12'ye kadar *Enterococcus* ve %7'ye kadar *Candida* türlerinin tespit edildiği bildirilmiştir (19).

Sepsisin predispozan faktörleri arasında malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği, siroz ve diabetes mellitus veya komorbiditeler veya immünsupresyon, steroid kullanımı, aspleni, kemoterapi, obstrüksiyon, nötropeni, büyük cerrahi ile ilişkili yabancı cisim varlığı sayılabilir (19).

2.4 Sepsis Epidemiyolojisi

Ülkemizde sepsis üzerine kapsamlı ve yoğun araştırmaların olmaması nedeniyle, epidemiyolojik ve insidans verilerinin çoğu yabancı çalışmalardan

gelmektedir. 1970 ile 2000 yılları arasındaki ABD merkezi veri tabanı kayıtları incelendiğinde, toplam sepsis vakası sayısının 1.665.000'den fazla olduğu tahmin edilmektedirⁱⁱⁱ. 2016'da Fleischmann C. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 1995'ten 2015'e kadar küresel sepsis insidansı yılda 100.000 kişide 437 olarak bulundu fakat yapılan bu çalışmada veriler orta ve az gelişmiş ülkeleri içermemekteydi(20).

2005-2014 yılları arasında 27 akademik hastaneden veri toplanarak yapılan bir araştırmaya göre septik şok insidansı 1000'de 12,8'den 18,6'ya yükseldiği tespit edilmiş ve hastalık teşhisi konan hastalardaki ölüm oranı yüzde 55'ten yüzde 51'e düştüğü gözlenmiştir(21). Son yıllarda artan morbidite, yüksek mortalite ve artan sağlık maliyetleri nedeniyle sepsisin tanı, tedavi ve yönetimi giderek daha önemli hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada dünya çapında sepsis insidansın 30 milyondan fazla olduğu ve 5 milyondan fazlasının ölümle sonuçlandığı görülmektedir(22).

2.5 Sepsis Patofizyolojisi

Komplike olmayan ve lokalize bir enfeksiyonun aksine sepsis, inflamasyon ve anti-inflamatuvar yolakların immünolojik dengesinin bozulmasıdır. Pro ve anti-inflamatuvar yolakların upregülasyonu, sitokinlerin ve patojenle ilgili moleküllerin sistemik salınmasına yol açarak pıhtılaşmanın ve kompleman kaskadlarının aktivasyonuna neden olur(23).

Patojenden türetilen moleküler modellerin (PAMP'ler, örneğin endotoksinler ve ekzotoksinler, lipidler veya DNA dizileri) veya endojen konaktan türetilen sinyallerin (hasarla ilişkili moleküler modeller; DAMP'ler) tanınması sepsis oluşumunda esas rolü oynamaktadır. Bu moleküller, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) ve monositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri (tall benzeri reseptörler, TLR) aktive eder ve böylece enflamasyon hücre metabolizması ve adaptif bağışıklıkta yer alan genlerin transkripsiyonu yoluyla klinik sepsis tablosunu başlatır.

Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar yolakların up-regülasyonunda oluşan enflamasyon progresif doku hasarına yol açar ve sonunda çoklu organ yetmezliğine neden olur. PAMP'lerin ve DAMP'lerin APC'ler ve monositler

üzerindeki TLR'lere bağlanması, sinyal iletimi ile sonuçlanır ve aktif B hücrelerinin (NF- κ B) nükleer faktör-kappa-hafif zincirin ekspresyonuna neden olur. Bu, çeşitli proinflamatuvar interlekinler (IL) (örneğin IL-1, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) ve interferonlar (IFN'ler) dahil olmak üzere "erken aktivasyon genlerinin" ekspresyonuna yol açar. Bunlar daha sonra diğer sitokinlerin (örneğin, IFN-y, IL-6, IL-8), kompleman ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna ve negatif feed back ile adaptif bağışıklık sisteminin bileşenlerinin down regülasyonuna neden olur. Busüreçler hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerdeki artışla birlikte septik hastalığın erken evrelerinde gözlemlenebilir(24-25).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak nötrofiller, patojenlere karşı ilk savunma hattının önemli bir parçasını oluşturur. Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar, acil granülosit maturasyonu ile hem matur hem de immatür nötrofil formlarının kemik iliğinden salınmasına neden olur (24-25).

Klinik progresyon genellikle bu hücrelerin yüksek seviyelerinin saptanmasıyla ilişkilendirilir. NET'lerin salınmasının sitokinler, kemokinler, trombosit agonistleri (yani, trombin, ADP, kollajen, araşidonik asit) ve antikorlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir. Aşırı üretim veya yetersiz bozunma nedeniyle artan NET oluşumunun pıhtılaşmada artış ve endotel hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24-25).

2.6 Sepsis Skorlama Sistemleri

2.6.1 SIRS

Sepsis hakkındaki kafa karışıklığını ortadan kaldırmak için ilk sepsis konferansı 1991 yılında yapılmıştır. Sepsis, SIRS adı verilen basit bir klinik ve laboratuvar parametresi kullanılarak oluşturulan iki kriter ve enfeksiyöz odakların varlığı ile tanımlanır(26). Bu yeni tanım sepsiste önemli bir gelişmedir. Ancak ilerleyen yıllarda SIRS kriterlerinin sepsis için sensitif olduğu ancak spesifik olmadığı görüldü. Ayrıca yoğun bakım gerektiren sepsis hastalarının tanısında SIRS kriterlerinin yetersiz kalması nedeniyle sepsis tanımı için yeni bir arayış yapılmıştır.

Tablo 2.2. SIRS Kriterleri

Vücut Sıcaklığı	38 dereceden yüksek ya da 36 dereceden düşük ateş
Nabız	>90/dk
Solunum	Solunum sayısı> 20/dk veya PaCO ₂ > 32 mmHg
Laboratuvar	WBC> 12000 mm ³ veya 4000 mm ³ > veya immatur bant> %10
PaCO ₂ : Parsiyel karbondioksit basıncı WBC: White blood cell (Lökosit)	

2.6.2 SOFA ve qSOFA Skorlama Sistemi

Sepsis-3'ün tanımı 2016'da yayınlanmış ve sepsiste organ yetmezliğini değerlendirmek için "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" veya "quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)" skorlama sistemleri tavsiye edilmekle beraber SSC 2021 kılavuzunda pozitif qSOFA skorunun olası sepsis için klinisyeni uyarması gerektiği belirtilmiştir.(1).

qSOFA skoru, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki bölümlerde SOFA'dan daha doğru olduğu söylenen SOFA skoruna dayalı basitleştirilmiş bir skordur(23).Son yıllarda, bazı çalışmalar qSOFA ve SIRS'nin prognostik doğruluğunu değerlendirmeye çalışmıştır. Genel olarak, SIRS sepsisin prognozunda yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe ve qSOFA yüksek özgüllüğe ancak düşük duyarlılığa sahiptir.

Tablo 2.3. SOFA kriterleri

Kriterler	Puan				
	0	1	2	3	4
Solunum Sistemi (PaO₂/FIO₂mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	<200 (Solunum Destegiyle)	<100 (Solunum Destegiyle)
Koagülasyon (Trombosit Sayısı, x 10³ /µL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Karaciğer (Bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2-5.9	6 - 11.9	> 12.0
Kardiyovasküler	OAB ≥ 70 mmHg	OAB < 70 mmHg	Dopamin < 5 veya herhangi bir dozda Dobutamin(*)	Dopamin 5-15 veya Adrenalin ≤ 0.1 veya Nöradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 veya Adrenalin > 0.1 veya Nöradrenalin > 0.1
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	12-10	9-6	< 6
Üriner Sistem (Kreatinin, mg/dL veya idrar çıkışı mL/gün)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 veya İdrar Çıkışı < 500	> 5 veya idrar Çıkışı < 200

Tablo 2.4. q-SOFA kriterleri

Kriterler	Puan
Solunum Sayısı $\geq 22/\text{dk}$	1 Puan
Sistolik Kan Basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$	1 puan
Değişen Bilinç Durumu (GKS <15)	1 Puan

2.6.3 NEWS Skorlama Sistemi

Ulusal Erken Uyarı Puanı (NEWS) Birleşik Krallık'ta hastane hastalarının klinik durumunu değerlendirmek ve izlemek için bir araç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve aynı veya daha yüksek prognostik doğruluğa sahiptir. Bununla birlikte, sepsis şüphesi olan hastalarda hangi skorlama sisteminin daha yüksek prognostik doğruluğa sahip olduğu açık değildir(6).

Tablo 2.5. NEWS Skorlama Sistemi

Kriterler	Puanlar						
	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı (/dk)	≤ 8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥ 25
Oksijen Satürasyonu (% , Skala 1)	≤ 91	92 - 93	94 - 95	≥ 96			
Oksijen Satürasyonu (% , Skala 2)	≤ 83	84 - 85	86 - 87	88-92 ≥ 93 oda havası	93-94 (Oksijen Desteği Ile)	95-96 (Oksijen Desteği Ile)	≥ 97 (Oksijen desteği ile)

Oksijen Desteği		Var		Yok			
Vücut Sıcaklığı	≤ 35		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥ 39.1	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Nabız(/dk)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bilinç Durumu				Alert			Sözel veya ağırlı uyarana yanıt var, ya da yanıt yok

Tablo 2.5 NEWS Skorlama Sistemi (devam)

2.6.4 MEWS Skorlama Sistemi

İlk klinik değerlendirme için Değiştirilmiş Erken Uyarı Puanı (MEWS), dünya genelindeki hastanelerde hali hazırda uygulanmakta olan temel algoritma olmuştur ve amacı kardiyak arrest, YBÜ transferi ve hastane içi mortalite dahil olmak üzere hasta sonuçlarını tahmin etmektedir. MEWS skoru, bilinç düzeyi, solunum hızı, kan basıncı, kalp hızı ve idrar çıkışı gibi en önemli hayati parametrelerden bazılarını değerlendirmeyi unutma riskini en aza indirir(28).

Tablo 2.6. MEWS Skorlama Sistemi

Kriterler	Puanlar						
	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı (/dk)		≤ 9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
Vücut Sıcaklığı		≤35		35- 38.4		≥ 38.4	
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	≤70	71- 80	81- 100	101- 199		>199	
Nabız(/dk)		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	> 129
Bilinç Durumu				Alert	Sese yanıt	Ağrıya yanıt	Yanıt Yok

2.7. Sepsis Belirti ve Bulguları

Şüpheli veya tanısı olan sepsisli hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz veya lökopeni ile başvururlar. Alevlenme semptomları arasında şok (örn. solgunluk ve siyanoz), organ fonksiyon bozukluğu belirtileri yer alabilir(2,3).

Semptomlar sepsise özgü değildir, bu semptom ve bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene, sepsisin kaynağına dair ipuçları sağlayabilir ve daha ileri araştırmalara ve mikrobiyolojik testlere rehberlik edebilir(2,3).

Septik hastalardan alınan kültürlerde patojenin üremesi tanı için faydalıdır ancak şart değildir. Başlangıçta sepsis tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında patojenik organizmalar üremez ancak hastaya ampirik antibiyotik tedavisi verilir.

En sık karşılaşılan sepsis belirti ve bulguları:

1. Kaynağa ait semptomlar (örn. Pnömonide öksürük ve nefes darlığı; cerrahi yarada ağrı, altta yatan apse durumunda pürülan akıntı)
2. Hipotansiyon [Arteriyel kan basıncı (SKB) <90 mmHg, ortalama sistolik basınç (OAB) <70 mmHg]
3. Ateş> 38,3°C veya <36 °C
4. Kalp atım hızı> 90 atım/dk.
5. Solunum sayısı> 20 soluk/dk.
6. Mental durum değişikliği
7. Belirgin ödematöz değişiklikler veya pozitif sıvı dengesi (> 20ml/kg 24 saatte)
8. İleus (Bağırsak seslerinin yokluğu; hipoperfüzyonun genellikle son dönem belirtisi)
9. Kapiller dolumda azalma, siyanoz veya mottling (Şok tanısını koydurabilir)

Sepsis kaynaklarının değerlendirilmesi genel olarak şüphe duyulan sistem üzerinden belirti ve bulgular ile bu sistemden alınan örneğin mikrobiyolojik değerlendirilmesine dayanır. En sık görülen sepsis kaynaklarını özetlemek gerekirse;

İdrar yolu: Bu hastalar sıklıkla ateş ve idrara sıkışma hissi ile başvururlar. Dizürileri ve bel ağrıları da olabilir. Piyürü gösteren idrar mikroskopisi mikrobiyolojik değerlendirmede yardımcı olur.

Gastrointestinal sistem: En sık başvurular ishal, kusma ve karın ağrısı ile olur.Etiyoloji araştırılmasında gaita kültürü kullanılır.

Üst solunum yolu: Farinkste şişlik, lenfadenopati ve/veya eksüda ile ortaya çıkar. Aerobik kültür için alınan boğaz sürüntüsü ile mikrobiyolojik ajan belirlenir.

Alt solunum yolu: Öksürük, göğüs ağrısı ve oskültasyon bulguları tanıda kullanılır. Balgam,fırça ve lavaj kültürleri ile değerlendirilir

Vasküler kataterler: Giriş yerinde kızarıklık ve akıntı olur, bu akıntı ya da kan kültürü mikrobiyolojik açıdan değerlendirilir.

Yara ve yanık: Ödem, eritem ve iltihap akması şikayetleri ile başvurular sıklıdır. Akan iltihaptan gram boyanması ya da kültür yapılır

Genital yol: Kadınlarda alt karın ağrısı ve vajinal akıntı ile; erkeklerde ise sık

idrar, prostat hassasiyeti ve urgency tip inkontinans ile ortaya çıkarlar.

Mikrobiyolojik tanı kadınlarda endoservikal ve vajinal sürüntüler ile, erkekler de ise idrar kültürü ile konur.

Santral sinir sistemi yolu: En sık meningeal irritasyon bulguları ile karşılaşılır. BOS mikroskopisi, biyokimya ve antijen testleri tanısaldır.

Eklem: Isı artışı, hareket açıklığında azalma ve ağrı ile ortaya çıkar. Mikrobiyolojik tanı artrosentez sıvısının gram boyama ve kültür ile değerlendirilmesi yer alır.

Klinik bulgularla benzer şekilde laboratuvar özellikleri de spesifik değildir.

2.8. Sepsiste Laboratuvar Bulguları

1. Lökositoz (beyaz küre $> 12.000 \mu\text{L}^{-1}$) veya lökopeni (beyaz küre $< 4.000 \mu\text{L}^{-1}$)
2. Normal beyaz küre sayısı, %10'dan fazla immatür form
3. Diyabet olmadan hiperglisemi (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L)
4. Plazma C- reaktif protein; normal değerin iki standart sapma (SD) fazlası
5. Plazma prokalsitonin; normal değerin iki standart sapma (SD) fazlası
6. Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
7. Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen son iki saatte idrar çıkışı $< 0.5 \text{ ml/kg/saat}$)
8. Kreatin artışı $> 0.5 \text{ mg/dL}$ veya $44.2 \mu\text{mol/L}$
9. Koagülasyon anomaliteleri ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{aPTT} > 60$ saniye)
10. Trombositopeni ($\text{Plt} < 100.000 \mu\text{L}^{-1}$)
11. Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)
12. Hiperlaktatemi ($> 1 \text{ mmol/L}$)

Son on yıl içinde, sepsiste birçok biyolojik belirteç hem tanısal hem prognostik hem de tedavi monitorizasyonu açısından değerlendirilmiştir. Fakat bunların hiçbirisi rutin klinik kullanımda yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Sepsis tanısında biyobelirteçler klinik belirtilerin yanında tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabilir(29).

2.8.1. C Reaktif Protein(CRP)

Son on yılda sepsisin birçok biyobelirteci tanı, prognoz ve tedavi takibi için değerlendirilmiştir. Ancak bunların hiçbiri rutin klinik kullanım için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir.

C-reaktif protein (CRP); 1930'da Tillet ve Francis ilk olarak hasta serumunda spesifik olmayan *S.pneumoniae* antijenleri ile çöken bir protein tanımlamasıyla ortaya çıkmıştır(30,31). Serum CRP seviyeleri inflamasyonun başlamasından yaklaşık 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra zirveye ulaşır.

Özel bir yöntemle ölçülebilen oldukça hassas bir CRP türevi (hs-CRP) klinik olarak da kullanılmaktadır. hs-CRP genellikle koroner kalp hastalığı veya koroner kalp hastalığı şüphesi olan durumlarda kullanılır. Klinik olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmek, enfeksiyonun tedaviye yanıtını değerlendirmek ve ortaya çıkan komplikasyonları belirlemek için kullanılır. 100 mg/L'nin üzerindeki değerler vakaların %88'inde bakteriyel enfeksiyonu işaret etmiştir(32).

Biyobelirteç olarak serum CRP değerlerinin başlıca avantajları kullanım kolaylığı ve maliyetinin düşük olmasıdır. Dezavantajı sepsise özgü olmaması ve diğer inflamatuvar durumlarda düzeylerinin artmasıdır(32).

2.8.2 Prokalsitonin(PCT)

Tiroid C hücreleri tarafından salgılanan kalsitoninin öncüsüdür. Normal şartlar altında serum seviyeleri çok düşüktür. Enfeksiyon ve iltihaplanma sırasında karaciğer, pankreas ve akciğer gibi organlarda sentezlendiği bilinmektedir. PCT üretimine, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak üretilen endotoksinler veya biyolojik araçlar (TNF- α , IL-1, IL-6) aracılık eder. Serum seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. Ayrıca viral enfeksiyon sırasında artan interferon gama (INF- γ) PCT üretimini de inhibe eder. Bu nedenle, viral enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt etmeye yardımcı olabilir(33).

PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar, yaklaşık 6 saatte zirveye ulaşır ve inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlere döner(33).

2.8.3 Laktat

Serum laktat seviyeleri, 1960'ların başından beri dolaşım şokunun şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. Yükselmiş serum laktat seviyeleri, hipotansiyon olsun ya da olmasın, organ hipoperfüzyonunu gösterebilir(3).

Organ disfonksiyonunun yararlı bir belirteci olmasına rağmen, sepsis ve septik şoklu hastaların resüsitasyonunda son nokta olarak hizmet edebilir. Septik şoklu hastaları tanımlamak için 2016 SCCM/ESICM tanımına dahil edilmiştir(34). Surviving Sepsis Campaign 2021 yılı önerilerinde ise sepsis olduğundan şüphelenilen yetişkin hastalarda laktat seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir.

Yüksek laktat, septik şokta kötü prognozun bir göstergesidir. Bu nedenle Surviving Sepsis Campaign 2021, şiddetli sepsiste erken hedefe yönelik tedavi paketlerini başlatmak için uygun sıvı tedavisine rağmen kalıcı hipotansiyon gelişmesi ve ≥ 4 mmol/L laktat düzeylerini görmeyi önerir.

2.8.4 D-dimer

Sepsis, kusurlu hemostaz ve yayılmış intravasküler pıhtılaşma artışı ile ilişkilidir. D-dimer, fibrinolizi takiben fibrin degradasyonunun bir ürünüdür. 1990'ların başında, D-dimer'in septik hastalarda bakteriyeminin varlığını veya yokluğunu öngörmeye rol oynadığı ve sepsisin şiddeti ile korele olduğu belirlendi. PROWESS çalışması, D-dimer'in sepsisli hastalarda anlamlı olarak yükseldiğini doğrulamıştır(35).

2.8.5 Miyokardiyal biyobelirteçler

Miyokardiyal disfonksiyon sepsis hastalarında yaygın olan bir komplikasyondur. Bu nedenle septik hastalarda troponin, natriüretik peptit ve miyogloblin çalışılmıştır. Bu bağlamda yakın zamanda yapılan çalışmalarda çalışmada, septik şokta pro-brainnatriüretik peptit (pro-BNP) ve yüksek duyarlılık troponin T'nin (hs-cTnT) erken yükselmeleri mortalite ile ilişkilendirilmiştir(36). Laktat veya laktat klirensinden daha fazla prognostik olduğu belirlenmiştir.

2.8.6 BUN / Albumin Oranı

Yukarda bahsedilen ve uzun yıllardır araştırılan bu parametreler yanı sıra, özellikle yeni araştırmalarda daha duyarlı prognostik ve diagnostik değerleri olabileceği düşünülen BUN ve albumin değerleri; sepsis konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Kan üre azotunun serum albümin oranına (BAR), son yıllarda keşfedilen yeni bir prognostik biyobelirteçtir ve iki önemli öngörücüyü (üre azotu ve albümini) birleştirir.

Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen kritik hastaların çoğunda çoklu organ yetmezliği vardır. Sepsis, bu hastaların ölüm oranını daha yüksek yapan yaygın bir komorbiditedir(39). Bu tür hastaların prognozunu yargılamak için basit ve kolayca bulunabilen biyobelirteçler aramak için BAR üzerine yoğunlaşmıştır. Şu anda BAR ile sepsis tanısı alan kritik hastaların prognozu arasındaki ilişki birçok akademisyen tarafından araştırılmaktadır. Bu hastaların prognozunu basit ve etkili bir şekilde tahmin etmek, keşfedilmeyi beklemektedir.

2.9 Sepsis Tedavisi

Sepsis tedavisi genellikle hastanın acil servise yatırışı ile başlar ve hastane servislerinde veya yoğun bakımda devam eder. Temel olarak ilaç tedavisi ve destekleyici tedavi olarak ikiye ayrılabilir. İlaç tedavisinde antimikrobiyaller, antiviraller, antifungaller ve vazopresörler, kardiyotonik ajanlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır(37,38).

Destekleyici bakım temel olarak sıvı resüsitasyonu, solunum desteği, enfeksiyon kaynağı kontrolü, kan ürünü desteği, kan şekeri kontrolü, derin ven trombozu önleyici ajanlar, stres ülseri önleme, renal replasman tedavisi, beslenme vb. içerir. Kılavuzlar, kristaloitlerin birinci basamak sıvı tedavisi olarak kullanılması gerektiğini belirtir. Masif IV kristaloit tedavisi gereken hastalarda albümin önerilir(38). Sıvı resüsitasyonu sırasında veya sonrasında veya serum laktat düzeyleri > 4 mmol/L olan hastalarda hipotansiyon devam ederse, vazopresörlerin hemen başlatılması önerilir.

Potansiyel enfeksiyon kaynağı belirlenene kadar ilk bir saat içinde geniş spektrumlu ilaçlarla ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanması ve neden olan

patojenin tanımlanmasından sonra adaptif antimikrobiyal tedavinin güncellenmesi önerilir. İlk antibiyotik uygulaması, gecikmiş uygulamaya kıyasla mortaliteyi %33'e kadar azaltmıştır. Mümkünse ilk 12 saat içinde kaynak kontrolü (örn. apse drenajı, nekrotik doku debridmanı, üreter tıkanıklığının giderilmesi, enfekte cihazların çıkarılması) sağlanmalıdır(37,38)

Yeterli sıvı resüsitasyonu sepsisin yönetimi için kritik öneme sahiptir ve birçok hasta hemodinamik cevaba bağlı olarak büyük miktarlarda sıvıya ihtiyaç duyabilir. Laktat düzeylerinin normalleşmesi, yeterli sıvı resüsitasyonu için bir kılavuz görevi görebilir. Yakın takip, sıvı desteğinin ve inotropik tedavi endikasyonlarının belirlenmesine yardımcı olur.

İlk sıvı resüsitasyonunda hedeflenen ortalama arteriyel kan basıncına ulaşamazsa vazopresörlere başlanmalıdır. Norepinefrin birinci basamak tedavidir. Her saatlik gecikme için ölüm oranı önemli ölçüde artmaktadır. Hedef ortalama arter basıncına ulaşmak için gerektiğinde epinefrin ve vazopressin eklenir. Dopamin sadece belirli kardiyak kriterleri karşılayan hastalarda kullanılmalıdır. Dobutamin, kalp debisi düşük olan bazı hastalarda vazopresör tedaviye bir alternatif olarak düşünülebilir. Sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlamazsa intravenöz hidrokortizon ile kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Etkinliğin kesin kanıtı olmadığı için steroid kullanımı tartışmalıdır(37,38)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

20 Temmuz 2021-21 Temmuz 2022 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvurup sepsis tanısı alan tüm erişkin hastaların bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bu retrospektif, gözlemsel kohort çalışmasına Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Acil Servise 20Temmuz 2021 – 21 Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran ve sarı veya kırmızı alanda değerlendirilen 18 yaş üstü ve sepsis tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma protokolü Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Protokol Kodu:2022/135)

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. qSOFA kriterlerinden iki ve üzerinde puan almak,
3. Enfeksiyon odağı olması

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Acil servise başvuru öncesi kardiyak arrest gelişen hastalar,
2. Gebe hastalar

3.4. Veri Toplama Yöntemi

Çalışmamıza etik kurul onayı sonrası acil servise başvuran sepsis tanısı alan tüm erişkin sepsis hastaları dahil edildi. Hastaların arşiv bilgileri incelenerek, bilgilerine ulaşılan hastaların verileri kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, kronik hastalık öyküsü, vital bulguları, laboratuvar bilgileri ve 28 gün sonunda klinik sonlanımın nasıl olduğu kaydedildi.

Başvuru anında qSOFA skorları hesaplanarak kaydedildi. Acil servise başvurusunda gönderilen kan gazındaki laktat, WBC, Hemogloblin, Kan gazı (Bikarbonat ve pH), LDH, Üre, Albumin, BUN, Albumin/BUN ve kreatinin

değerlerini içeren laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların enfeksiyon odakları başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, tam idrar tetkiki, kan ve/veya idrar ve/veya balgam kültür sonuçları ve tomografi ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerine ait bulguları değerlendirilerek 5 kategoride kaydedildi. qSOFA skorundan iki veya daha fazla puan alan ve klinik enfeksiyon odağı olan hastalar sepsis tanısıyla çalışmaya dahil edildi. Hastalar SIRS, NEWS ve MEWS skorları kaydedildi.

Hasta grupları NEWS(40) skorundan 1-6 puan alanlar düşük/orta risk, 7-18 puan alanlar yüksek risk grubu ve MEWS(41) skora göre 1-4 puan alanlar düşük/orta, 5-11 puan alanlar yüksek risk grubu SIRS skorundan 2 puan ve üzeri alanlar yüksek risk grubu olarak iki gruba ayrıldı.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 26.0 software; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekliliği olan değişkenler için “Kolmogorov Simirnov testi” ile normalite test edilmiştir. Sayısal değişkenler arası fark olup olmadığı normal dağılıma uyan sürekli değişkenler arasında “Student t testi” ile normal dağılım koşulunu sağlamayan değişkenler arasında “Mann Whitney U test” ile yapıldı. SIRS, NEWS ve MEWS skorları için ROC eğrisinin altındaki alan(AUC) 28 günlük mortalite olasılığını ölçmek için kullanıldı. Optimal BAR cut off değeri ve mortalite tahmininde spesifite sensitivitesini belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanıldı. Herhangi iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05’nin altında olduğu analizler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine 20 Temmuz 2021 – 21 Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü ve sepsis tanılı 290 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza toplamda 290 hasta katıldı. Çalışmamızdaki hastaların verileri incelendiğinde yaş medyan değeri 74 (Min-max:19-97) olarak tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyetleri incelendiğinde ise 170'i (%58,6) erkek, 120'sinin (%41,4) kadın olduğu tespit edildi. Erkek/Kadın oranı 1,41 olarak bulundu. Çalışmaya aldığımız hastalarımızda NEWS skoru medyan değeri 9 (2-18), MEWS skoru medyan değeri 4 (1-11) ve SIRS skoru medyan değeri 2 (1-4) idi.

Çalışmaya aldığımız 290 hastamızdan 129'u (%44,5) servis ve yoğun bakımdan taburcu olurken, 161 (%55,5) hasta eksitus olmuştur. Bu iki hasta grubu arasındaki demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları karşılaştırılmış olup istatistik sonuçları tabloda verilmiştir.

Hastaların demografik verileri ve acil servise başvuru anındaki vital bulguları incelenmiştir istatistik sonuçları tablo 4.1. de gösterilmiştir. Yaş, Glasgow koma skalası, Oksijen saturasyonu ve sistolik kan basıncı-diastolik kan basınçları ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.(Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Hastaların temel verilerinin ve vital bulgularının prognoza göre karşılaştırılması

Temel veriler	Toplam hasta (n=290)	Taburcu (n=129)	Eksitus (n=161)	p
Yaş (yıl)	74 (19-97)	71 (25-97)	76 (19-97)	<0,001
Cinsiyet (K), n (%)	120 (41,4)	48 (37,2)	72 (44,7)	0,197
Cinsiyet (E), n (%)	170 (58,6)	81 (62,8)	89 (55,3)	
Solunum Sayısı (/dk)	22 (12-39)	22(12-39)	22 (12-39)	0,9
Nabız Sayısı (/dk)	100 (39-220)	99 (39-180)	103(43-220)	0,09
Vücut sıcaklığı (C°)	36 (34-40)	36 (34,9-39)	36(34-40)	0,30

Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	90 (40-210)	91 (40-178)	90 (50-210)	0,028
Diyastolik Kan Basıncı (mm Hg)	57,5 (20-110)	60 (20-100)	55 (24-110)	0,023
O ₂ Saturasyon (%)	93 (44-100)	94 (44-100)	93(48-100)	0,03
Glasgow Koma Skalası	14(4-15)	14(4-15)	13(4-15)	<0,001
Skorlar				
NEWS	9 (2-18)	9(3-17)	10(2-18)	0,003
MEWS	4 (1-11)	4(1-9)	5(2-11)	0,001
SIRS	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,03

Tablo 4.1. Hastaların temel verilerinin ve vital bulgularının prognoza göre karşılaştırılması(devamı)

Hastaların eşlik eden kronik hastalıkları değerlendirildiğinde hipertansiyon %34,1 (n=99), hematolojik ve onkolojik malignite %29 (n=84), diyabetes mellitus %18,6 (n=54), kronik böbrek hastalığı %4,8 (n=14), kronik obstrüktif akciğer hastalığı %4,1 (n=12), koroner arter hastalığı %8,8 (n=11), kronik karaciğer hastalığı olan hastalar %0,7 (n=2) olarak belirlendi. Hastaların eşlik eden hastalıkları tablo 4.2.de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı

Özellik	N	Yüzde (%)
Hipertansiyon	99	(34,1)
Hematolojik ve Onkolojik Maligniteler	84	(29)
Diabetes Mellitus	54	(18,6)
Kronik Böbrek Yetmezliği	14	(4,8)
KOAH	12	(4,1)
Koroner arter hastalığı	11	(3,8)
Kronik Karaciğer Hastalığı	2	(0,7)

Hastaların acil servise başvuru anındaki laboratuvar sonuçları incelenmiştir istatistik sonuçları tablo 4.3. de verilmiştir. BUN/Albumin, üre, kreatinin, laktat, Laktik dehidrogenaz, pH, bikarbonat sonuçları ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçlarının prognoza göre karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	Toplam Hasta (n=290)	Taburcu (n=129)	Eksitus (n=161)	p
Serum Laktat (mmol/ L)	2,5 (0,50-23)	2(0,5-19)	2,8(0,5-23)	0,002
Serum Kreatinin (mg/dL)	1,36(0,27-29,7)	1,21(0,27-29,7)	1,54(0,5-8,4)	0,002
BUN/Albumin (mg/g)	14,3 (1,34-86,8)	10,9(1,34-57)	17,1(3,06-86,8)	<0,001
Laktik Dehidrogenaz(U/L)	314(58-5902)	273(128-2273)	338(58-5902)	0,001
Bikarbonat	20,5 ±5,8	21,5±5,55	19,7±5,93	0,008
pH	7,37 (6.84-7.6)	7,38(6,9-7,6)	7,35(6,8-7,6)	0,006
Üre (mg/dl)	81 (9-539)	67(9-397)	92(21-539)	<0,001
BUN (mg/dl)	37,8 (4,2-251,8)	31,3(4,2-185,5)	42,5(9,8-251,8)	<0,001
Albumin (g/dl)	2,79±0,6	3±0,51	2,63±0,61	<0,001
WBC(x 10 ³ /µL)	13,17(0,1-60)	13,1(0,75-51,9)	13,6(0,1-60,4)	0,45
Hemoglobin (gr/dl)	10,8 ±2,49	11±2,48	10,65±2,49	0,209

Çalışmamızda eksitus olan hasta grubu ve hastaneden taburcu olan hasta grupları ile NEWS, MEWS ve SIRS skorlama sistemlerini karşılaştırdık. Eksitus olan hasta grubunda NEWS medyan değeri 10, taburcu olan hasta grubunda 9 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,003). Eksitus olan hasta grubunda MEWS medyan değeri 5, taburcu olan hasta grubunda 4 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001). Eksitus olan hasta grubunda SIRS medyan değeri 2, taburcu olan hasta grubunda 2 bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,03).

Tablo 4.4 Olguların NEWS, MEWS ve SIRS skorlarının sağkalım durumuna incelenmesi

	SAĞKALIM DURUMU	N	MEDYAN	P
NEWS	Eksitus	161	10(2-18)	0,003
	Taburcu	129	9(3-17)	
MEWS	Eksitus	161	5(2-11)	0,001
	Taburcu	129	4(1-9)	
SIRS	Eksitus	161	2 (1-4)	0,03
	Taburcu	129	2 (1-4)	

Hastalar tespit edilen enfeksiyon odaklarına göre gruplandırılmış olup sağkalım durumlarına göre istatistiksel olarak incelenmiştir.(Tablo 4.5.) Çalışmamızda enfeksiyon odağı olarak en sık solunum sistemi enfeksiyonu tespit edilmiş olup mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(p=0,58) Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarla mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p 0,02).

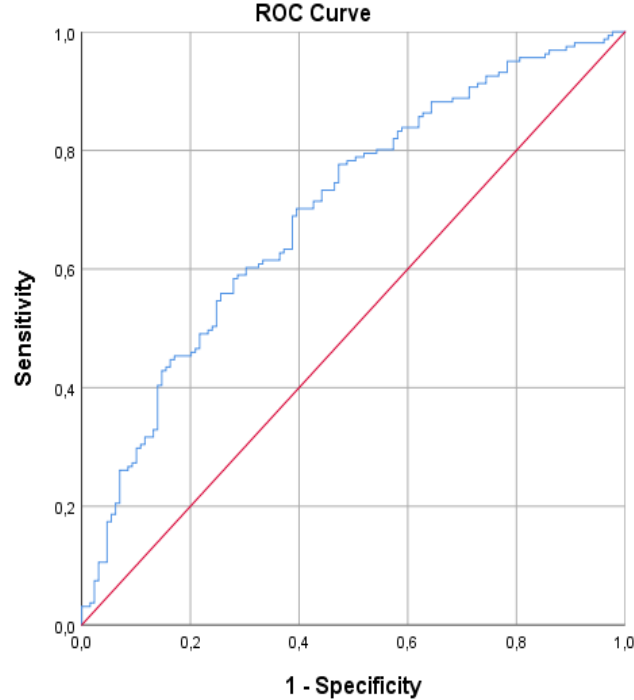
Tablo 4.5. Olguların enfeksiyon odaklarının prognoza göre dağılımı

ENFEKSİYON ODAĞI	TABURCU	EKSİTUS	TOPLAM	p
Solunum Sistemi	68 (%42,2)	93 (%57,8)	167(%57,6)	0,58
Gastrointestinal Sistem	16 (%37,2)	27 (%62,8)	56(%19,3)	0,56
Üriner Sistem	22 (%61,1)	14 (%38,9)	39(%13,4)	0,02
Deri-Yumuşak Dokular	7 (%58,3)	5 (%41,7)	16(%5,5)	0,27
Diğer (katater enf + sss vb)	11 (%45,9)	13 (%54,1)	12(%4,1)	0,69

Çalışmamızda 161 eksitus olan hasta grubunda BUN/Albumin medyan değeri 17,1(3,06-86,8) mg/g, taburcu olan hasta grubunda 10,9(1,34-57) mg/g tespit edilmiştir. Eksitus olan hasta grubu ile taburcu olan hasta grubu arasında Mann Whitney U testi kullanılarak BUN/Albumin oranı değerlendirilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = <0,001$). (Tablo 4.6.) Daha sonra ROC analizi kullanılarak BUN /Albumin değerinin spesifite sensitivite ve LR değerleri hesaplanmıştır.(Tablo 4.7.)

Tablo 4.6. Eksitus ve taburcu olan hasta gruplarında BUN/Albümin oranlarının tanımlayıcı istatistikleri

		N	Medyan (min-	P
BUN/Albumin Oranı (mg/g)	TABURCU	129	10,9(1,34-57)	<0,001
	EKSİTUS	161	17,1(3,06-86,8)	



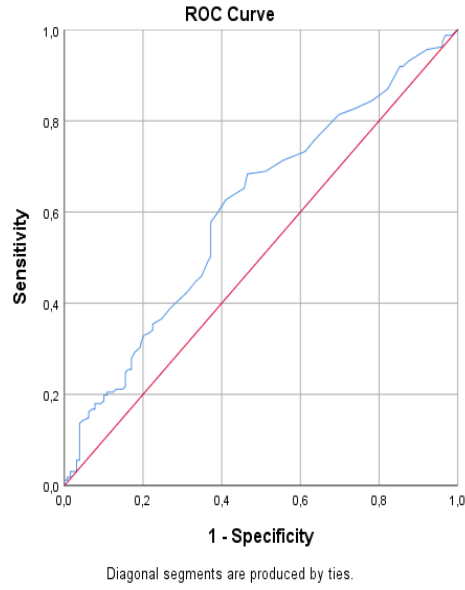
Grafik 4.1. Eksitus olan hastalarda BUN /Albumin değerinin ROC eğrisi

BUN/Albumin değeri için ROC eğrisi analizinde cut off değeri 12,58 mg/g AUC 0,698(%95 GA; 0,637-0,758) olarak hesaplandı ve mortalite öngörmede anlamlı olduğu görüldü.(p= <0,001)

Tablo 4.7. BUN /Albumin değerinin spesifite sensitivite ve LR değerleri

BUN/Albumin	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%70,19	%62,4- %77,1
Özgüllük (spesifite)	%60,47	%51,4- %68,9
Pozitif likelihood oranı	1,78	1,41 – 2,25
Negatif likelihood oranı	0,49	0,37 – 0,65

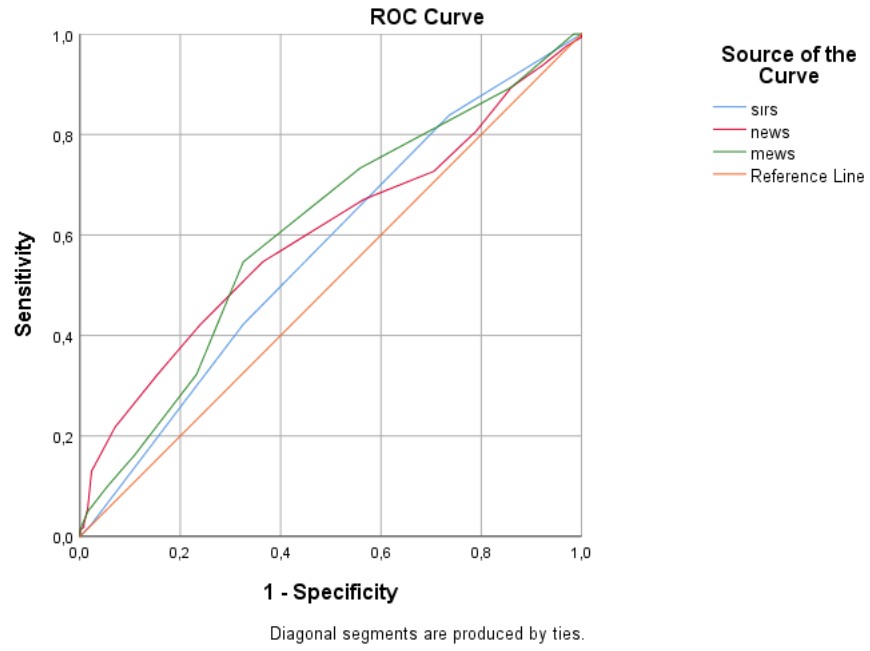
Araştırmamızda eksitus olan hasta grubunda başvuru anındaki serum laktat medyan değeri 2,8 mmol/L taburcu olan hasta grubunda 2 mmol/ L olarak tespit edilmiş iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.002). ROC eğrisi analizi yapılarak laktat değerinin sensitive spesifitesi hesaplanmıştır. Serum laktat değeri için ROC eğrisi analizinde cut off değeri 2,05 mmol/L AUC 0,606 (%95 GA; 0,540-0,671) olarak hesaplandı ve mortalite öngörmede anlamlı olduğu görüldü.(p= 0,002) Çalışmamızda başvuru anındaki serum laktat düzeyinin 28 günlük mortalite tahmininde %68,3 sensitivite %53,4 spesifiteye sahip olduğunu tespit ettik.



Grafik 4.2. Eksitus olan hastalarda serum laktat değerinin ROC eğrisi

Tablo 4.8. Serum Laktat seviyesinin spesifite sensitivite ve LR değerleri

Serum Laktat	Sonuç	%95 GA
Duyarlılık (sensitivite)	%68,3	%60,5-%75,4
Özgüllük (spesifite)	%53,4	%44,5- %62,3
Pozitif likelihood oranı	1,47	1,19 - 1,82
Negatif likelihood oranı	0,59	0,45-0,78



Grafik 4.3. Eksitus olan hastalarda SIRS NEWS ve MEWS skorlarının ROC eğrisi

Çalışmamızda SIRS NEWS ve MEWS skorları ROC eğrisi analizi yapılarak incelendi. SIRS skoru için AUC 0,568(%95 GA; 0,503-0,636 p=0,03), NEWS skoru için AUC 0,601(%95 GA; 0,536-0,666 p=0,003) ve MEWS skoru için AUC 0,609(%95 GA; 0,543-0,674 p=0,001) tespit edildi. Bu skorların sensitivite spesifite değerleri Tablo 4.9da verilmiştir.

Tablo 4.9. News, Mews, SIRS skorlarının ve BUN /Albumin, serum laktat değerinin spesifite, sensitivite ve LR değerleri

	Sensitivite(%95 GA)	Spesifite(%95 GA)	Pozitif likelihood Oranı(%95 GA)	Negatif Likelihood Oranı(%95 GA)
NEWS$\geq$7	%80,7 (%73,8 - %86,5)	%20,9 (%14,2 - %28,9)	1,02 (0,91-1,15)	0,92 (0,58- 1,46)
MEWS$\geq$5	%54,6 (%46,6 - %75,4)	%67,4 (%58,6-%75,4)	1,68 (1,26 - 2,23)	0,67 (0,54-0,82)
SIRS$\geq$2	%83,8 (%77,2-%89,17)	%25,5 (%18,3-%34,01)	1,13 (1-1,28)	0,63 (0,4-1)
BAR$\geq$12,58 (mg/g)	%70,19 (%62,4- %77,1)	%60,47 (%51,4- %68,9)	1,78(1,41-2,25)	0,49(0,37 - 0,65)
Laktat$\geq$2,05 mmol/L	%68,3 (%60,5-%75,4)	%53,4 (%44,5- %62,3)	1,47(1,19-1,82)	0,59(0,45-0,78)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kan üre azotu (BUN) /albumin oranının sepsis hastalarının prognozunu ve mortalitesini tahmin etmede potansiyel bir rolü olabileceğini gözlemledik. Çalışmamızda yükselmiş BUN/Albumin oranının sepsisli hastalarda daha düşük sağkalımla ilişkili olduğunu bulduk. Çalışmamızda eksitus olan hasta grubunda BAR medyan değeri 17,1(3,06-86,8) mg/g taburcu olan hasta grubunda 10,9(1,34-57) mg/g bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p<0,001$) BUN/Albumin oranının cut off değeri 12,58 AUC 0,698(%95 GA; 0,637-0,758) sensitivitesi %70,19 spesifitesi %60,47 olarak tespit edildi.

Han T ve arkadaşlarının(42) 2022 yılında 801 sepsis tanılı hasta üzerinde yaptığı güncel çalışmada eksitus olan hasta grubunda BAR değeri medyanı 10.45 mg/g, taburcu olan hasta grubunda 5.28 mg/g tespit edilmiş olup eksitus olan hasta grubu ile taburcu olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (AUC =0.741, 95% CI: 0.688–0.793) Bu çalışmada 7 günlük mortalite tahmini için optimal BAR değeri 5.27 olup sensitivitesi %86 spesifitesi %50 olarak bulunmuş. Aynı çalışmaya dahil edilmiş hastaların ortalama yaşı 57.3 olup BAR değerlerindeki bu farklılık yaşlanma ile birlikte artan beslenme problemleri, albumin düşüklüğü, ve böbreğin adaptasyon kabiliyetindeki azalma ile açıklanabilir.

Min J. ve arkadaşlarının (43) 2022 yılında yaptığı restrospektif bir çalışmada 10 578 hasta incelenmiş BUN/Albumin oranı taburcu olan hasta grubunda 7.31 (4.58, 13.13) eksitus olan hasta grubunda 10.29 (6, 18.33) bulunmuştur. Bu çalışma yükselmiş BUN/Albumin oranının (>7.93) mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların verileri incelendiğinde sepsis tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 72,67 (Min-max:19-97) olarak tespit edildi ve yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Cai S. ve arkadaşlarının(44) yaptığı yoğun bakım ünitesinde sepsis hastalarının mortalitesinin incelendiği retrospektif çalışmada yaş ortalaması 65.3 ± 16 olarak tespit edilmiştir. Literature bakıldığında bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyetleri incelendiğinde ise 170'i (%58,6) erkek, 120'si (%41,4) kadın olduğu tespit edildi. Erkek/Kadın oranı 1,41 olarak

bulundu. Thompson K. ve ark. yaptığı güncel bir kohort çalışmasında toplam 50 956 hastanın 28759'unun (%56.4) erkek olduğu belirtilmiştir.(45). Bizim verilerimize baktığımızda Kadın/Erkek oranının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda mortalite oranı %55,5 olarak tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda Usul E. ve ark. 2021 yılında acil serviste Türk popülasyonu üzerinde 266 hasta ile yaptığı güncel bir çalışmada sepsis tanısı alan hastaların 28 günlük mortalite oranları %52,3 olarak bulunmuş olup bizim oranlarımız ile benzer olarak görülmüştür(46). İngilizce literatüre baktığımızda mortalite oranımız yüksek olmakla birlikte çalışmayı yaptığımız kurumun 3. basamak sağlık kuruluşu olması ve eksitus olan hastaların kurum içerisinde farklı yoğun bakımlara yatış yapılmış olması ile açıklanabilir.

Literatüre baktığımızda yapılan bir çalışmada solunum sistemi enfeksiyonları sepsise en sık neden olan ve mortaliteyle en güçlü ilişkisi olan enfeksiyon odağı olarak belirtilmiştir(47). Çalışmamızda da sepsis tanısı alan hastalarda enfeksiyon odağı açısından baktığımızda en sık solunum sistemi enfeksiyonlarını tespit ettik mortalite ile anlamlı bir ilişki bulamadık.

Çalışmaya aldığımız hastalarımızda NEWS skoru medyan değeri 9, MEWS skoru medyan değeri 4 ve SIRS skoru ortalama değeri 2 idi. Her üç skora sistemini de mortaliteyi öngörme sensitivite ve spesifite açısından istatistiksel olarak değerlendirdik. NEWS, MEWS ve SIRS skorları ortalama skorları ile mortalite arasında anlamlı fark tespit ettik. ($p=0.003$, $p=0.001$, $p=0,03$)

2019 yılında Brink A. ve ark.(48) tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında 8204 hasta incelenmiş 30 günlük mortalite tahmininde $NEWS \geq 7$ skoru için %68 sensitivite %66.5 spesifite, $SIRS \geq 2$ skoru için %77.2 sensitivite %37.6 spesifite tespit edilmiştir.(AUC 0.779 (0.755, 0.804) ve AUC 0.631 (0.605, 0.656)) Bu çalışmada en yüksek sensitivite SIRS skorunda tespit edilmiş olup bizim çalışmamız ile uyumludur.

2023 yılında Bateson M. ve arkadaşları(49) tarafından yapılan kohort çalışmasında 958 hasta incelenmiş 30 günlük mortalite tahmininde $NEWS \geq 7$ skoru için %67.9 sensitivite %73,4 spesifite $SIRS \geq 2$ skoru için %89,7 sensitivite %39,3 spesifite tespit edilmiştir. (AUROC 0.78, AUROC 0.68) Her iki çalışmada da bizim

çalışmamıza paralel olarak SIRS skoru en yüksek sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

2020 yılında yayınlanan Liu VX ve ark.(50) kohort çalışmasında 773477 hastada risk skorlamalarının performansı incelenmiş NEWS ve MEWS skorunun(AUC, 0.87; 95% CI, 0.87-0.87 ve AUC, 0.83; 95% CI, 0.83-0.84) klinik kötüleşmeyi tespit etmede birbirine yakın sonuçlar verdiği ve etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca NEWS ve SIRS skorunun benzer yüksek sensitiviteye (NEWS 87%-89% vs SIRS 86%-87%) sahip olduğu bulunmuş ve bu noktada bizim çalışmamızla (NEWS %80,7 SIRS %83,8) uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu analizler BUN/Albumin oranının sepsis hastalarında mortalite riskini saptayabildiğini ortaya çıkardı. BAR değerinin, NEWS MEWS ve SIRS skorlama sistemleri ile karşılaştırılabilir bir şekilde performans gösterdiğini tespit ettik. Ayrıca BAR değerinin kolay ölçülüp hesaplanabilmesi avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Araştırmamızda eksitus olan hasta grubunda başvuru anındaki serum laktat medyan değeri 2,8 mmol/L taburcu olan hasta grubunda 2 mmol/ L olarak tespit edilmiş iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.002). Çalışmamızda başvuru anındaki serum laktat düzeyinin 28 günlük mortalite tahmininde %68,3 sensitivite %53,4 spesifiteye sahip olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda BAR değerinin mortalite riskini saptamada serum laktat seviyesi ile benzer performans sergilediğini tespit ettik. Surviving Sepsis Campaign 2021 yılı önerilerinde ise sepsis olduğundan şüphelenilen yetişkin hastalarda laktat seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir. Sepsisli hastalarda serum laktat seviyelerinin prognozu öngörme değeri birçok araştırmacı tarafından uzun yıllardır popüleritesini sürdüren bir konu olmuştur. Biz bu çalışmamızda BAR değerinin serum laktat değeri ile karşılaştırılabilir bir şekilde performans gösterdiğini tespit ettik. 2022 yılında Schupp T ve ark.(51) yaptığı prospektif çalışmada serum laktat değerinin ≥ 4 mmol/l olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda eksitus olan hasta grubu ile taburcu olan hasta grubu arasında laktat, Laktik dehidrogenaz, pH, Sodyum bikarbonat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.(p=0.002, p=0.001 p=0.006 p=0.008) Literature baktığımızda Duman A. ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada eksitus ve

taburcu olan hasta grupları arasında pH, sodyum bikarbonat, laktat ve LDH ($p=0,002$, $p=0,034$, $p=0,009$ ve $p=0,002$) anlamlı farklılık bulunmuş olup çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür.

5.1.Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırma sonuçlarımızın tek merkezli ve retrospektif olması, örneklem büyüklüğümüzün küçük olması nedeniyle sonuçlarımızın daha büyük örneklem gruplarını kapsayan çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesinin daha doğru sonuçlar doğuracağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

2021-2022 yılları arasında merkezimize başvuran sepsis tanılı hastalar içinden 290 olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

- Olguların çoğu erkek hastalardan oluşmaktaydı. (%58,6)
- Vakalarımızın yaş aralığı 19-97 olup yaş medyan değeri 74'dür.
- Çalışmamızda mortalite oranı %55,5'dir.
- Çalışmamıza dahil ettiğimiz sepsis tanısı alan hastaların eşlik eden kronik hastalıkları içinde en sık görülenler hipertansiyon (%34,1), malignite (%29) ve diabetes mellitus (%18,6) hastalıklarıdır.
- Çalışmamızda sepsis tanısı alan hastalarda enfeksiyon odağı açısından baktığımızda en sık solunum sistemi enfeksiyonlarını tespit ettik.
- Çalışmamızda NEWS , MEWS ve SIRS ortalama skorları ile mortalite arasında anlamlı fark tespit ettik.
- Çalışmamızda yaş, Glaskow koma skalası, Oksijen saturasyonu ve sistolik kan basıncı-diastolik kan basınçları ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.
- BUN/Albumin oranının yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. BAR değerinin duyarlılığı %70,1 özgüllüğü %60,4 olarak tespit edilmiştir.
- Başvuru anındaki serum laktat seviyesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Laktat seviyesinin duyarlılığı %68,3 özgüllüğü %53,4 olarak tespit edilmiştir.
- Serum üre, kreatinin, albumin, Laktik dehidrogenaz, pH, bikarbonat sonuçları mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
2. Jaramillo-Bustamante JC, Piñeres-Olave BE, González-Dambrasuskas S. SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(6):293-302. English. doi: 10.24875/BMHIM.20000202. PMID: 33186343.
3. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2021 Sep;16(6):1649-1661. doi: 10.1007/s11739-021-02735-7. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33890208; PMCID: PMC8354945.
4. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):1889-1897. doi: 10.1097/CCM.0000000000003342. PMID: 30048332; PMCID: PMC6250243.
5. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012 Jun 27;20:41. doi: 10.1186/1757-7241-20-41. PMID: 22737991; PMCID: PMC3507802.

6. Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Apr 15;17(4):e0266755. doi: 10.1371/journal.pone.0266755. PMID: 35427367; PMCID: PMC9012380.
7. Omiya K, Sato H, Sato T, Wykes L, Hong M, Hatzakorzian R, Kristof AS, Schricker T. Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2021 Dec 17;25(1):436. doi: 10.1186/s13054-021-03860-7. PMID: 34920728; PMCID: PMC8684235.
8. Li X, Zheng R, Zhang T, Zeng Z, Li H, Liu J. Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Nov;10(11):11653-11663. doi: 10.21037/apm-21-2937. PMID: 34872290.
9. Bou Chebl R, Geha M, Assaf M, Kattouf N, Haidar S, Abdeldaem K, Halawi N, Khamis M, Makki M, Tamim H, Abou Dagher G. The prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in septic patients presenting to the emergency department: a prospective study. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):2268-2277. doi: 10.1080/07853890.2021.2009125. PMID: 34854770; PMCID: PMC8648034.
10. Ye L, Shi H, Wang X, Duan Q, Ge P, Shao Y. Elevated Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio Is an Adverse Prognostic Predictor for Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 4;9:888736. doi: 10.3389/fcvm.2022.888736. PMID: 35600476; PMCID: PMC9114352.
11. Ryu S, Oh SK, Cho SU, You Y, Park JS, Min JH, Jeong W, Cho YC, Ahn HJ, Kang C. Utility of the blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a prognostic factor of mortality in aspiration pneumonia patients. *Am J Emerg Med*. 2021 May;43:175-179. doi: 10.1016/j.ajem.2020.02.045. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32122715.
12. Fang J, Xu B. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio Independently Predicts Mortality in Critically Ill Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211010241. doi: 10.1177/10760296211010241. PMID: 33926251; PMCID: PMC8114751.
13. Bae SJ, Kim K, Yun SJ, Lee SH. Predictive performance of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in elderly patients with gastrointestinal

- bleeding. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:152-157. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.022. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33465709.
14. Lin Z, Zhao Y, Xiao L, Qi C, Chen Q, Li Y. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in critical patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022 Apr;9(2):1360-1369. doi: 10.1002/ehf2.13825. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35146943; PMCID: PMC8934994.
 15. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis) *J. Infect. Dis.* 1991;163:937–945. doi: 10.1093/infdis/163.5.937.
 16. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 29;20(21):5376. doi: 10.3390/ijms20215376. PMID: 31671729; PMCID: PMC6862039.
 17. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2022 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31613449.
 18. Fathi M, Markazi-Moghaddam N, Ramezankhani A. A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Aust Crit Care.* 2019 Mar;32(2):155-164. doi: 10.1016/j.aucc.2018.02.005. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29574007.
 19. Inge Grondman, Andrei Pirvu, Anca Riza, Mihai Ioana, Mihai G. Netea; Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem Soc Trans* 28 February 2020; 48 (1): 1–14. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20190029>
 20. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3): 259-272
 21. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, Suffredini AF, Danner RL, Klompas M. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest.* 2017 Feb;151(2):278-285. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.010.

22. Chiu, Catherinea; Legrand, Matthieuab. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current Opinion in Anaesthesiology*: April 2021 - Volume 34 - Issue 2 - p 71-76 doi: 10.1097/ACO.0000000000000958
23. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* (2017) 39:517–28. 10.1007/s00281-017-0639-8
24. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* (2010) 14:R237. 10.1186/cc9392
25. Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al.. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Europ Cytokine Netw.* (2011) 22:82–7. 10.1684/ecn.2011.0281
26. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.
27. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288 .
28. Constantinescu C, Bodolea C, Pasca S, Teodorescu P, Dima D, Rus I, Tat T, Achimas-Cadariu P, Tanase A, Tomuleasa C, Einsele H. Clinical Approach to the Patient in Critical State Following Immunotherapy and/or Stem Cell Transplantation: Guideline for the On-Call Physician. *J Clin Med.* 2019 Jun 20;8(6):884. doi: 10.3390/jcm8060884. PMID: 31226876; PMCID: PMC6616972.
29. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440; PMCID: PMC3613962.

30. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30
31. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805–1812
32. Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):250-5.
33. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, Platanaki C, Tsiotsios K, Stavridis EL, Kasartzian DI, Pierrakos C, Karamouzos V. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan;25(1):466-479. doi: 10.26355/eurev_202101_24416. PMID: 33506938.
34. Fan Shu-Ling, Miller Nancy S., Lee John, Remick Daniel G., Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine, *Clinica Chimica Acta* (2016).
35. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*. 2020 May;132(5):1238-1245. doi: 10.1097/ALN.0000000000003122. PMID: 32044801.
36. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 2016 Sep 27;3:30. doi: 10.1186/s40779-016-0099-9. PMID: 27708836; PMCID: PMC5037896.
37. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*. 2018, 44(6):925-8.
38. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. MART 2017, 43(3):304-77.
39. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019 Nov;96(5):1083-1099. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31443997; PMCID: PMC6920048.

40. Inada-Kim M, Knight T, Sullivan M, Ainsworth-Smith M, Pike N, Richardson M, Hayward G, Lasserson D. The prognostic value of national early warning scores (NEWS) during transfer of care from community settings to hospital: a retrospective service evaluation. *BJGP Open*. 2020 Jun 23;4(2):bjgpopen20X101071. doi: 10.3399/bjgpopen20X101071. PMID: 32398345; PMCID: PMC7330211.
41. Kruisselbrink R, Kwizera A, Crowther M, Fox-Robichaud A, O'Shea T, Nakibuuka J, Ssinabulya I, Nalyazi J, Bonner A, Devji T, Wong J, Cook D. Modified Early Warning Score (MEWS) Identifies Critical Illness among Ward Patients in a Resource Restricted Setting in Kampala, Uganda: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016 Mar 17;11(3):e0151408. doi: 10.1371/journal.pone.0151408. PMID: 26986466; PMCID: PMC4795640.
42. Han T, Cheng T, Liao Y, Tang S, Liu B, He Y, Gu Z, Lei C, Cao Y, Cao Y. Analysis of the Value of the Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis. *J Inflamm Res*. 2022 Feb 23;15:1227-1235. doi: 10.2147/JIR.S356893. PMID: 35558187; PMCID: PMC9089193.
43. Min J, Lu J, Zhong L, Yuan M, Xu Y. The correlation study between blood urea nitrogen to serum albumin ratio and prognosis of patients with sepsis during hospitalization. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 28;22(1):404. doi: 10.1186/s12871-022-01947-4. PMID: 36577937; PMCID: PMC9795581.
44. Cai S, Wang Q, Chen C, Guo C, Zheng L, Yuan M. Association between blood urea nitrogen to serum albumin ratio and in-hospital mortality of patients with sepsis in intensive care: A retrospective analysis of the fourth-generation Medical Information Mart for Intensive Care database. *Front Nutr*. 2022 Nov 4;9:967332. doi: 10.3389/fnut.2022.967332. PMID: 36407534; PMCID: PMC9672517.
45. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, Modra L, Pilcher D. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. *PLoS One*. 2023 Feb

- 24;18(2):e0281939. doi: 10.1371/journal.pone.0281939. PMID: 36827250; PMCID: PMC9955961.
46. Usul E, Korkut S, Kayipmaz AE, Halici A, Kavalci C. The role of the quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and modified early warning score (MEWS) in the pre-hospitalization prediction of sepsis prognosis. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:158-162. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.049. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33071081.
 47. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):4-11. doi: 10.4161/viru.27372. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382.
 48. Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, Schuit SCE. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019 Jan 25;14(1):e0211133. doi: 10.1371/journal.pone.0211133. PMID: 30682104; PMCID: PMC6347138.
 49. Bateson M, Marwick CA, Staines HJ, Patton A, Stewart E, Rooney KD. Performance of bedside tools for predicting infection-related mortality and administrative data for sepsis surveillance: An observational cohort study. *PLoS One*. 2023 Mar 2;18(3):e0280228. doi: 10.1371/journal.pone.0280228. PMID: 36862700; PMCID: PMC9980760.
 50. Liu VX, Lu Y, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Akel M, Shah NS, Dolan J, Winslow C, Kipnis P, Edelson DP, Escobar GJ, Churpek MM. Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e205191. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5191. PMID: 32427324; PMCID: PMC7237982.
 51. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, Brück LM, Hoffmann U, Bertsch T, Akin I, Behnes M. Norepinephrine dose, lactate or heart rate: what impacts prognosis in sepsis and septic shock? Results from a

prospective, monocentric registry. *Curr Med Res Opin.* 2023 Apr 3:1-13. doi: 10.1080/03007995.2023.2194777. Epub ahead of print. PMID: 36951515.

52. Duman A, Akoz A, Kapci M, Ture M, Orun S, Karaman K, Turkdogan KA. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase. *Am J Emerg Med.* 2016 Nov;34(11):2167-2171. doi: 10.1016/j.ajem.2016.06.012. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27599399.

