



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

## **SEPSİSTE MOTTİNG SKORU VE MORTALİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. ONUR KUMCU

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. MELEK ÇİVİ

MANİSA- 2022



# **SEPSİSTE MOTTİNG SKORU VE MORTALİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ONUR KUMCU

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MELEK ÇİVİ

MANİSA- 2022

## BEYAN

Yapmış olduğum “Sepsiste Mottling Skoru ve Mortalite İlişkisi” isimli tez araştırmasının kendi çalışmamdan ibaret olduğunu, tezin planlama aşamasından, verilerin elde edilmesi ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarda etik harici bir uygulamamın olmadığını, bu yapmış olduğum tezdeki elde ettiğim tüm bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde yazmış olduğumu, bu yapmış olduğum tez çalışması ile elde etmemin mümkün olmadığı tüm bilgi ve belgelere kaynak gösterdiğimi ve bu göstermiş olduğum kaynakları da tez çalışmamdaki kaynaklar içeriğine yazdığımı, yine bu tezin araştırılması, ortaya çıkarılması, yazımı ve basımı esnasında telif ve patent haklarını suistimal edici bir davranışta bulunmadığımı beyan ettiğimi bildiririm.

**Dr. Onur KUMCU**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, mesleğimin bilgisini, yaklaşımını ve sanatını bana öğreten, bilgi, tecrübe, sabır ve birikimlerini benden esirgemeyen başta değerli tez hocam Prof. Dr. Melek ÇİVİ olmak üzere kıymetli hocalarım sayın, Prof. Dr. Demet AYDIN, Prof. Dr. İdil TEKİN Prof. Dr. Alp YENTÜR, Prof. Dr. Gönül TEZCAN KELEŞ, Prof. Dr. İsmet TOPÇU, Prof. Dr. Tülün ÖZTÜRK, Prof. Dr. Koray ERBÜYÜN, Prof. Dr. Gülay OK ve Dr. Öğr. Üyesi Arzu AÇIKEL'e,

Asistanlık dönemim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, birlikte değerli zamanlar geçirdiğim ve çok şey öğrendiğim, paylaştığım birbirlerinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığımız değerli anestezi teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize,

Sonsuz sevgisini, desteğini ve fedakarlığını asla esirgemeyen, bana her daim yürekten inanan, başardığım her şeyde payı olan, beni yetiştiren aileme,

Tıp fakültesinin hayatıma en güzel katkısı, her zaman desteğini, sevgisini hissettiğim, birlikte omuzladığımız tüm zorlukları üstesinden gelinir kılan, biricik eşim Nur'a ve hayatın tüm güçlüklerini bir gülümsemesi ile unutturan canım oğlum Ilgaz Bilge'ye,

Son olarak da tezimi yazarken kulağımın pasını silen Iron Maiden ve Metallica'ya,

Çok teşekkürler.

*Back to the front...*

Dr. Onur KUMCU

# İÇİNDEKİLER

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| BEYAN                                      | i   |
| TEŞEKKÜR                                   | ii  |
| İÇİNDEKİLER                                | iii |
| KISALTMALAR                                | v   |
| TABLolar DİZİNİ                            | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                            | ix  |
| 1. GİRİŞ                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER                          | 4   |
| 2.1. SEPSİS                                | 4   |
| 2.1.1. Sepsis Tanımı                       | 4   |
| 2.1.2. Sepsis Epidemiyolojisi              | 4   |
| 2.1.3. Sepsis Tanımlamaları                | 5   |
| 2.1.3.1. Erken Sepsis                      | 5   |
| 2.1.3.2. Enfeksiyon ve Bakteriyemi         | 5   |
| 2.1.3.3. Sepsis                            | 6   |
| 2.1.3.4. Organ Disfonksiyonu               | 6   |
| 2.1.3.5. Septik Şok                        | 7   |
| 2.1.4. Risk Faktörleri                     | 7   |
| 2.1.5. Sepsis Kliniği                      | 9   |
| 2.1.5.1. Laboratuvar Bulguları             | 10  |
| 2.1.5.2. Mikrobiyoloji                     | 12  |
| 2.1.6. Sepsis Teşhisi                      | 12  |
| 2.1.7. Sepsis Prognozu                     | 12  |
| 2.2. SEPTİK ŞOKLU HASTADA TEDAVİ           | 14  |
| 2.2.1. İlk Değerlendirme ve Hasta Yönetimi | 14  |

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.2. Resüsitatif Tedavi                         | 15        |
| 2.2.3. Tedaviye Yanıtın İzlemi                    | 15        |
| 2.2.3.1. Klinik                                   | 16        |
| 2.2.3.2. Hemodinamik                              | 16        |
| 2.2.3.3. Laboratuvar                              | 17        |
| 2.3. MİKRODOLAŞIM VE SEPSİSTE ÖNEMİ               | 18        |
| <b>3. GEREÇ-YÖNTEM</b>                            | <b>23</b> |
| 3.1. Hastaların Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri | 23        |
| 3.2. İzlem Protokolü                              | 23        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz                         | 25        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                | <b>27</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                | <b>44</b> |
| <b>6. SONUÇ</b>                                   | <b>52</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                    | <b>53</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                | <b>55</b> |
| <b>9. EKLER-</b>                                  | <b>57</b> |
| <b>10. KAYNAKLAR</b>                              | <b>60</b> |

## KISALTMALAR

**AIDS:** Edinilmiş immün yetmezlik sendromu

**AKG:** Arteriyel kan gazı

**aPTT:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

**BMI:** Vücut kitle indeksi

**CI:** Kardiyak indeks

**CVP:** Santral venöz basınç

**CPR:** Kardiyopulmoner resüsitasyon

**DKB:** Diyastolik kan basıncı

**DM:** Diabetes mellitus

**GIS:** Gastrointestinal sistem

**GKS:** Glasgow koma skalası

**Hb:** Hemoglobulin

**HIV:** İnsan immünyetmezlik virüsü

**HT:** Hipertansiyon

**INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran

**IVC:** İnferior vena cava kollapsabilitesi

**KAH:** Koroner arter hastalığı

**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**KDZ:** Kapiller dolum zamanı

**KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı

**KY:** Kalp yetmezliği

**LVEDV:** Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

**MODS:** Çoklu organ yetmezliği sendromu

**NIRS:** Yakın kızılötesi spektroskopisi

**OAB:** Ortalama arter basıncı

**OPS:** Orthogonal polarization spectral

**$\Delta$ PCO<sub>2</sub>:** Santral ven-arter karbondioksit parsiyel basınç farkı

**PAK:** Pulmoner arter kateteri

**PAOP:** Pulmoner arter oklüzyon basıncı

**PPV:** Nabız basıncı değışkenliği

**Pv-aCO<sub>2</sub>:** Venoarteriyel karbondioksit farkı

**SAPS 2:** Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru

**SARS-CoV-2:** Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

**ScvO<sub>2</sub>:** Santral venöz oksihemoglobin konsantrasyonu

**SDF:** Sidestream dark field

**SIRS:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

**SKB:** Sistolik kan basıncı

**SOFA:** Sequential organ failure assessment score

**SS:** Standart sapma

**SVK:** Santral venöz kateter

**SVO:** Serebrovasküler olay

**SpO<sub>2</sub>:** Santral miks oksihemoglobin konsantrasyonu

**SVV:** Atım hacmi değışkenliği

**WBC:** Beyaz kan hücresi, lökosit

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi



## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** Çalışma grubundaki 92 hastanın demografik verileri, tanı anındaki yatış süresi, tanı anındaki(T0) SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki değerlere göre SOFA ve SAPS 2 skorları, mortalite durumuna göre değişkenleri

**Tablo 2:** Yatış endikasyonları

**Tablo 3:** Sepsis odağı

**Tablo 4:** Ek hastalıklar

**Tablo 5:** Ek hastalıklar ve mortalite ilişkisi

**Tablo 6:** Tanı anı (T0), T6, T12, T18, T24'te kalp hızı, ortalama arter basıncı, CVP, laktat, ScvO<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub> ve ΔPCO<sub>2</sub> değerleri, mottling skoru ve mortalite durumuna göre farklılıkları

**Tablo 7:** Mottling skoru oluşan hastaların ölçüm saatlerine göre sayıları ve dağılımları

**Tablo 8:** Mottling skoru ve mortalite ilişkisi

**Tablo 9:** Mottling skoru ve diğer parametreler ile ilişkisi

**Tablo 10:** Mottling skoru 24 saat içerisinde <2 veya ≥2 olmasının mortalite, yaş, BMI, tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı, 24 saat boyunca vazopresör ilaç kullanım durumu, laktat değeri ile ilişkisi

**Tablo 11:** Mottling skoru 24 saat içerisinde <2 veya ≥2 olmasının OAB ile ilişkisi

**Tablo 12:** Ek hastalıkların mottling oluşumu ile ilişkisi

**Tablo 13:** Mottling skorunun 24 saat içerisindeki değişiminin (azalanlar/aynı kalanlar veya artanlar) mortalite, yaş, BMI, tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı, 24 saat boyunca vazopresör ilaç kullanım durumu, laktat değeri ile ilişkisi

**Tablo 14:** Mottling skorunun 24 saat içerisindeki değişiminin (azalanlar/aynı kalanlar veya artanlar) OAB ile ilişkisi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** SOFA skorlaması

**Şekil 2:** Mottling skoru ve puanları

**Şekil 3:** Mottling skoru 2 olan bir hasta

**Şekil 4:** Mottling skoru 3 olan bir hasta

**Şekil 5:** Mottling skoru 3 olan bir hasta



## 1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendromdur. Sepsis ve ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromuna ve ölüme yol açabilir (1). Sepsis, yoğun bakım ünitesindeki(YBÜ) hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteden sorumlu yaygın bir nedendir (2,3). Septik hastalarda makrohemodinamik parametre anormalliklerinin yanı sıra, mikrodolaşımda da bozukluk tanımlanmıştır (4–6). Mikrodolaşımdaki bozulma kliniği ağır septik hastalarda daha belirgindir ve ölümle ilişkilendirilmiştir (5,7). Bu anormallikler, makrohemodinamik parametreler normalize edilmiş olsa bile devam edebilir, bu da bazı hastalarda mikro ve makrodolaşım kompartmanları arasında bir ayrışma olduğunu düşündürmektedir (8–11). Bu nedenle, mikrodolaşım perfüzyon değişikliklerinin tanımlanması ve izlenmesi sepsis hastalarında önemlidir.

Son on yılda, septik şok fizyopatolojisi büyük ölçüde anlaşılmıştır. Anormal mikrodolaşım, organ hasarı ve ölümün ana nedeni olarak tanımlanmıştır (12,13). Biriken kanıtlar, sistemik hemodinamik parametreler ile mikrodolaşım değişiklikleri arasındaki uyumsuzluğun şok sırasında daha belirgin olduğunu göstermektedir (4). Sepsiste Sağkalım Kampanyası (Surviving Sepsis Campaign) (14) gibi uluslararası kılavuzlar tarafından desteklenen global hemodinamik parametrelerin izlenmesinin yanı sıra, mikrodolaşım ve organ perfüzyonunu değerlendirmek için yatak başında araçlar geliştirmek büyük önem taşımaktadır.

Dil altında veya mide mukozasında bölgesel perfüzyonun değerlendirilmesi mikroperfüzyonu yansıtmaları açısından doğrulanmıştır ancak bu tekniklerin yüksek maliyeti yatak başında kullanımlarını kısıtlamaktadır. Periferik ve daha spesifik olarak cilt perfüzyonunun değerlendirilmesi daha kolaydır. Deri muayenesi ilginç bir klinik parametredir. 60 yıldan fazla bir süre önce, Ebert ve ark.(15) septik şok sırasında “sıklıkla

terle kaplı soluk cilt” tanımlamıştır (15). Daha sonra Altemeier ve ark. kötü prognozlu septik hastalarda nemli ve soğuk cilt bulgularını belirtmiştir (16). Karma bir cerrahi popülasyonda, soğuk cilt sıcaklığı, sıcak cilt sıcaklığının aksine daha düşük kalp debisi, daha düşük santral mikso venöz saturasyon(SvO2) ve daha yüksek laktat seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (17). Değerlendirmesi kolay bir klinik belirti olan mottling, genellikle diz çevresinde başlayan yamalı cilt rengi değişikliği olarak tanımlanır. Heterojenik küçük damar vazokonstrüksiyonuna bağlıdır ve anormal cilt mikropenfüzyonunu yansıttığı düşünülmektedir. Kan akışındaki azalma, lokal vazokonstrüksiyon ve endotelial disfonksiyona bağlı olabilir (17,18).

Beneklenme, tıp fakültesinde yaygın olarak bir şok işareti olarak tanımlanır ve öğretilir. 40 yıldan fazla bir süre önce, Vic-Dupont ve ark. septik şoklu hastaların klinik paternlerini tanımlamış ve dizlerde sık beneklenme (%65) kaydetmiştir (19). Brunauer ve ark. septik şok hastalarında, mottling bulgusunun global doku hipoperfüzyonunu yansıttığı kavramını destekleyerek, benekli cilt genişlemesi ile böbrek perfüzyonu (pulsatilité indeksi ile değerlendirilen) arasında önemli bir korelasyon bildirmiştir (20). Yapılan başka çalışmalarda da septik şoklu hastalarda yoğun bakım ünitesinde ilk resüsitasyondan 6 saat sonra ölçülen mottling skorunun, 14. günde (7) ve 28. günde (21) mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte, birkaç konu hala tartışılmaktadır. Birincisi, septik şok hastalarının ana prognostik özelliklerine ek olarak deri mikrodolaşımı değişikliklerinin mortaliteyi önceden tahmin edip edemeyeceği belirsizdir. İkincisi, vazopresör dozu, mortalite için mottling skorunun öngörücü değerini etkileyip etkilemeyeceği net değildir. Son olarak, resüsitasyon sırasındaki mottling skoru değişimlerinin hasta sağ kalımını tahmin yeteneği belirsizdir. Bu sorular önemlidir, çünkü değerlendirilmesi kolay bir klinik belirti olan mottling, yönetimi uyarmak ve yönlendirmek için ilginç bir araç olacaktır.

Ölçümü oldukça basit olan mottling skorunun kullanımı ile sepsis gibi dolaşım bozukluğu ile karakterize bir hastalıkta hastalığın ciddiyetinin derecelendirilmesi, mortalite ile ilişkisi, tedavi aciliyetinin belirlenmesi ve bu

sayede hastaların daha etkili tedaviye daha erken kavuşması kolaylığı sağlanabilir mi soruları akla gelmektedir.

Çalışmamızda mottling skorunun mortalite ile ilişkisi yanısıra makro ve mikrodolaşımın değerlendirilmesinde kullanılan ortalama arter basıncı, idrar debisi, kapiller dolum zamanı, laktat düzeyi, artertovenöz oksijen farkı, santral venöz oksijen konsantrasyonu (ScvO<sub>2</sub>), venoarteryel CO<sub>2</sub> farkı ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>) gibi parametreler de kaydedilmiş olup bunların da mottling skoru ile gösterdiği korelasyon da incelenmiştir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SEPSİS**

#### **2.1.1. Sepsis Tanımı**

Sepsis, enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendromdur (1). Sepsis ve ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, çoklu organ disfonksiyonu sendromuna ve ölüme yol açabilir (22).

#### **2.1.2. Sepsis Epidemiyolojisi**

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması, 2017 yılında tahmini 48,9 milyon sepsis vakası bildirmiştir (23). Tüm küresel ölümlerin yüzde 19,7'sini temsil eden yaklaşık 11 milyon ölüm bildirilmiştir. Sepsise bağlı ölümlerin neredeyse yarısı, altta yatan bir yaralanma veya bulaşıcı olmayan hastalık ortamında meydana gelmektedir

27 akademik hastanenin analizinde, 2005 ve 2014 yılları arasında klinik kriterlere göre belirlenen septik şok oranları 1000 hastaneye yatışta 12,8'den 18,6'ya yükselmiş ve ölüm oranı yüzde 55'ten yüzde 51'e düşmüştür (24).

Olası artan sepsis oranının nedenleri arasında ilerleyen yaş, immünosupresyon ve ilaçlara çoklu dirençli enfeksiyon yer alır (25–28). Bu hipotez kanıtlanmamış olsa da, sepsis eğitimi ve farkındalık kampanyaları sayesinde erken sepsis tespitinin artması nedeniyle olabilir.

İnsidans, muhtemelen solunum yolu enfeksiyonlarının artan prevalansına bağlı olarak kış aylarında da en yüksektir (29). Tüm sepsis epizodlarının çoğunluğunu (yüzde 60-85) ≥65 yaşındaki hastalar oluşturur;

artan yaşılanan nüfusla birlikte sepsis insidansının gelecekte de artmaya devam etmesi muhtemeldir (2,25,30).

Tespit edilen patojenleri olan hastalarda bakterilerin sepsisin baskın patojeni olduğu gösterilmiştir. Çeşitli enfeksiyöz organizmaların sepsis yüküne katkısı zaman içinde değişmiştir (31–33). Fungal sepsis insidansı son on yılda artmıştır, ancak bakteriyel sepsisten daha düşüktür (30). Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında bir organizma tanımlanmamıştır (kültür negatif sepsis) (34).

### **2.1.3. Sepsis Tanımlamaları**

Sepsis, enfeksiyon ve bakteriyemiden sepsis ve septik şoka kadar değişen, çoklu organ disfonksiyon sendromuna (MODS) ve ölüme yol açabilen bir şiddet sürekliliği üzerinde mevcuttur. Sepsis ve septik şok tanımları 1990'ların başından beri hızla gelişmiştir (1,35–38). SIRS her zaman enfeksiyondan kaynaklanmadığından artık tanıma dahil edilmemektedir.

#### **2.1.3.1. Erken sepsis**

Enfeksiyon ve bakteriyemi, sepsise ilerleyebilen erken enfeksiyon formları olabilir. Ancak erken sepsisin resmi bir tanımı yoktur. Bununla birlikte, tanım eksikliğine rağmen, sepsis olduğundan şüphelenilenlerin izlenmesi, sepsisin önlenmesi için kritik öneme sahiptir.

#### **2.1.3.2. Enfeksiyon ve bakteriyemi**

Enfeksiyonu veya bakteriyemisi olan tüm hastalar sepsis geliştirme riski altındadır ve sepsis şiddeti sürekliliğinin erken evrelerini temsil eder:

Enfeksiyon, normalde steril olan dokunun organizmalar tarafından enfeksiyöz patolojiye yol açan istilası olarak tanımlanır. Bakteriyemi, kanda canlı bakterilerin bulunmasıdır.



### 2.1.3.3. Sepsis

Sepsis (Sepsis-3), aşağıdakilerle kanıtlandığı üzere, enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır (39).

### 2.1.3.4. Organ disfonksiyonu

Organ disfonksiyonu, SOFA puanında iki veya daha fazla puan artışı olarak tanımlanır. Bu puanın geçerliliği, Amerika Birleşik Devletleri içindeki ve dışındaki yoğun bakım ünitelerinden bir milyonun üzerinde YBÜ elektronik sağlık kaydı karşılaşmasının sorgulanmasıyla sepsis şüphesi olan kritik hastalardan elde edilmiştir (38–40).

SOFA skoru (Şekil 1) bir organ fonksiyon bozukluğu skorudur. Sepsis teşhisi değildir ve organ işlev bozukluğu gerçekten enfeksiyona bağlı olanları belirlemez, daha ziyade enfeksiyondan ölme riski yüksek olan hastaları belirlemeye yardımcı olur. Ek olarak, bireysel tedavi stratejilerini belirlemez ve demografik özelliklere (örn. yaş) veya altta yatan duruma (örn. kök hücre nakli alıcısına karşı postoperatif hasta) dayalı mortaliteyi tahmin etmez.

| SOFA Skoru                    |                                               | 0    | 1       | 2                            | 3                                                   | 4                                                    |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|------|---------|------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Solunum</b>                | PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>            | >400 | ≤400    | ≤300                         | ≤200                                                | ≤100                                                 |
| <b>Koagülasyon</b>            | Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | >150 | ≤150    | ≤100                         | ≤50                                                 | ≤20                                                  |
| <b>Karaciğer</b>              | Bilirubin (mg/dl)                             | <1,2 | 1,2-1,9 | 2-5,9                        | 6-11,9                                              | ≥12                                                  |
| <b>Kardiyovasküler Sistem</b> | OAB (mmHg)                                    | ≥70  | <70     | dopamin veya dobutamin ≤ 5 * | dopamin >5*<br>adrenalin ≤0,1*<br>noradrenalin≤0,1* | dopamin >15*<br>adrenalin >0,1*<br>noradrenalin>0,1* |
| <b>Merkezi Sinir Sistemi</b>  | GKS                                           | 15   | 13-14   | 10-12                        | 6-9                                                 | <6                                                   |
| <b>Böbrek</b>                 | Kreatini (mg/dl) veya İdrar çıkışı (ml/gün)   | <1,2 | 1,2-1,9 | 2-3,4                        | 3,5-4,9<br><500                                     | ≥5<br><200                                           |

\* : En az 1 saattir µ kg -1 dk -1 dozunda vazoaktif ajan veriyor olmak

PaO<sub>2</sub>: Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO<sub>2</sub>: İnspire edilen oksijen konsantrasyonu, OAB: Ortalama Arter Basıncı, GKS: Glasgow Koma Skoru

**Şekil 1: SOFA skoruması**

Başlangıçta doku hipoperfüzyonu (örn., laktat yüksekliği, oligüri) veya organ disfonksiyonu (örn., yüksek kreatinin, koagülopati) ile ilişkili sepsise atıfta bulunan şiddetli sepsis terimi ve SIRS terimi, 2016 Sepsis tanımlarından bu yana artık kullanılmamaktadır; septik şok doku hipoperfüzyonu ve organ disfonksiyonu kanıtı olan hastaları içermektedir (1).

#### **2.1.3.5. Septik şok**

Septik şok, bir tür vazodilatör veya dağıtım bozukluğu olan şoktur. Septik şok, tek başına sepsisten daha fazla ölüm riskine sahip olup dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklere sahip sepsis olarak tanımlanır (1). Klinik olarak septik şok, sepsis kriterlerini karşılayan ve buna ilaveten; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (OAB) 65 mmHg'nin üzerinde sürdürmek için vazopresörlere ihtiyaç duyan ve laktat konsantrasyonu 2 mmol/L'nin (veya 18 mg/dL'nin) üzerinde olan hastaları içerir. SOFA skorundan elde edilen tahminlere göre, septik şok için bu kriterleri karşılayan hastalar, karşılamayanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir ( $\geq 40$ 'a karşı  $\geq 10$ ).

#### **2.1.4. Risk Faktörleri**

Sepsis için risk faktörlerinin belirlenmesinin önemi, septik şok için risk faktörlerinin erken ölüm nedeniyle kaybedilen üretken yaşam yıllarının beşinci önde gelen nedeni olduğunu bildiren bir epidemiyolojik çalışmada vurgulanmıştır (41). Sepsis için risk faktörleri şunları içerir (42–47):

- YBÜ yatışı; YBÜ hastalarının yaklaşık yüzde 50'si hastane enfeksiyonuna sahiptir ve bu nedenle özünde sepsis için yüksek risk altındadır (48).

- Bakteremi; Bakteriyemisi olan hastalarda sıklıkla enfeksiyonun sistemik sonuçları olur. 270 kan kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada, pozitif kan kültürlerinin yüzde 95'i sepsis veya septik şok ile ilişkilendirilmiştir (43).

•İleri yaş (≥65 yaş); Yaşlı erişkin hastalarda sepsis insidansı orantısız olarak artar ve yaş, sepsise bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Ayrıca, hayatta kalmayan yaşlı erişkinler incelendiğinde; bu hastaların hastaneye yatış sırasında daha erken ölme eğiliminde oldukları görülmüştür. Hayatta kalan daha yaşlı hastalar daha sık olarak hastaneye yatıştan sonra hemşirelik hizmetine veya rehabilitasyona ihtiyaç duyar (45).

•İmmünoşüpresyon; Konak savunmasını baskılayan komorbiditeler (örn., neoplazmalar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS, asplenizm) ve immünoşüpresan ilaçlar, sepsis veya septik şoklu hastalarda yaygındır.

•Diyabet ve obezite; Diyabet ve obezite, bağışıklık sistemini değiştirerek sepsis gelişme riskinin artmasına neden olabilir. Hem obezite hem de tip 2 diyabet, sepsise yol açan tekrarlayan, hastane kaynaklı ve sekonder enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Obezitesi olan bireylerin hastaneye yatışları sırasında toplum kökenli pnömoni, biliyer hastalık, deri enfeksiyonları ve aspirasyon pnömonisi riski daha yüksektir. Yoğun bakım ünitesinde, obezitesi olan hastalar, normal kilolu hastalara kıyasla sepsise, ventilatörle ilişkili pnömoniye, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonlara ve artmış mortaliteye yol açan enfeksiyöz komplikasyonlara daha yüksek oranda maruz kalabilmektedirler (49).

•Kanser; Malignite, sepsisli hastalarda en sık görülen komorbiditelerden biridir. 1979-2001 Ulusal Hastane Taburculuk Araştırmasında kanserli bir hasta alt grubunun analizi, her türden kanserin sepsis gelişme riskini neredeyse 10 kat artırdığını bulmuştur (50).

•Toplum kökenli pnömoni; Şiddetli sepsis (eski tanımla tanımlandığı şekliyle) ve septik şok, toplum kökenli pnömoni ile hastaneye yatırılan hastaların sırasıyla yaklaşık yüzde 48 ve 5'inde gelişir (51).

•Daha önce hastaneye yatış; Hastaneye yatmanın, özellikle antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda insan mikrobiyomunun değişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Önceki hastaneye yatış, sonraki 90 gün içinde sepsis gelişme riskinin üç kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir (47).

Enfeksiyonla ilgili durumlar, özellikle Clostridium difficile enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar en büyük risk altındadır.

- Genetik faktörler; Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabileceğini doğrulamıştır. Birkaç durumda, monogenik kusurlar, spesifik enfeksiyona karşı savunmasızlığın temelini oluşturur, ancak genetik faktörler tipik olarak genetik polimorfizmlerdir. Enfeksiyona yatkınlıkla ilgili genetik çalışmalar, başlangıçta antikor üretiminin kusurlarına veya T hücreleri, fagositler, doğal öldürücü hücreler veya kompleman eksikliğine odaklanmıştır. Son zamanlarda, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından patojenlerin tanınmasını bozan ve spesifik mikroorganizma sınıflarına karşı duyarlılığı artıran genetik kusurlar tanımlanmıştır (46).

- Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2); SARS-CoV-2 enfeksiyonu, insanları ikincil enfeksiyonlardan sepsise yatkın hale getirebilir. Bir çalışma, COVID-19'un bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan sepsisin COVID-19 hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (52).

### **2.1.5. Sepsis Kliniği**

Şüpheli veya belgelenmiş sepsisli hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz ile başvurur. Şiddet kötüleştikçe, şok belirtileri (örn., soğuk cilt ve siyanoz) ve organ disfonksiyonu (örn., oligüri, akut böbrek hasarı, mental durum değişikliği) gelişir (14,36). Daha da önemlisi, klinik durum, diğer birçok klinik durum ve hastalığa (örneğin, pankreatit, akut solunum sıkıntısı sendromu) benzer şekilde ortaya çıkabilir.

Sepsisin belirti ve bulguları spesifik değildir ancak aşağıdakileri içerebilir:

- Enfeksiyöz bir kaynağa özgü belirti ve bulgular (örn. öksürük ve dispne pnömoniye düşündürülebilir, cerrahi yaradaki ağrı ve pürülan eksüda altta yatan bir apseyi düşündürülebilir).

- Arteriyel hipotansiyon (örn. sistolik kan basıncı [SKB] <90 mmHg, OAB <70 mmHg, SKB düşüşü >40 mmHg veya yaşa göre normalin ikiden az standart sapma altında). Hipotansif hastalarda tansiyon aleti güvenilir olmadığı için arteriyel kateterizasyon gerekebilir.

- Sıcaklık >38,3 veya <36°C.
- Kalp hızı >90 atım/dk veya yaşa göre normal değerlerin ikiden fazla standart sapma üzerinde.
- Takipne, solunum hızı >20/dk.
- Son organ perfüzyon bozukluğunun belirtileri;
- Sepsisin erken evrelerinde sıcak, kızarmış cilt mevcut olabilir.

Sepsis şoka dönüştüğünde, kan akışının çekirdek organlara yeniden yönlendirilmesi nedeniyle cilt soğuyabilir. Azalmış kılcıl dolum, siyanoz veya beneklenme şoku gösterebilir.

- Ek hipoperfüzyon belirtileri arasında değişen zihinsel durum, şaşkınlık veya huzursuzluk ve oligüri veya anüri bulunur.
- İleus veya barsak seslerinin olmaması genellikle hipoperfüzyonun son dönem belirtisidir.

Bu bulgular önceden var olan hastalık veya alınan ilaçlar nedeniyle etkilenmiş olabilir. Örnek olarak, yaşlı hastalar, diyabetik hastalar ve beta-bloker alan hastalar, kan basıncı düştüğünde uygun bir taşikardi yanıtı göstermeyebilir. Buna karşılık, genç hastalarda sıklıkla şiddetli ve uzun süreli bir taşikardi gelişir ve daha sonra, genellikle aniden olmak üzere, akut dekompanseasyon meydana gelene kadar hipotansif hale gelemeyiz. Kronik hipertansiyonu olan hastalar, sağlıklı hastalara göre daha yüksek bir kan basıncında kritik hipoperfüzyon geliştirebilir.

#### **2.1.5.1. Laboratuvar bulguları**

Benzer şekilde, laboratuvar özellikleri spesifik değildir ve sepsisin altında yatan nedene veya doku hipoperfüzyonuna veya sepsisten kaynaklanan organ disfonksiyonuna bağlı anormallikler ile ilişkili olabilir. Aşağıdakileri içerirler:

- Lökositoz (beyaz kan hücresi sayısı  $>12.000 /\mu\text{L}$ ) veya lökopeni (WBC sayısı  $<4000 /\mu\text{L}$ ).
- Normal beyaz kan hücresi sayısı; ancak yüzde 10'dan fazla olgunlaşmamış form mevcudiyeti.
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz  $>140 \text{ mg/dL}$  veya  $7.7 \text{ mmol/L}$ ).
- Plazma C-reaktif protein, normal değerin iki standart sapma kadar üzerinde.
- Arteriyel hipoksemi (arteriyel oksijen basıncı  $[\text{PaO}_2]/\text{inspire edilen oksijen fraksiyonu } [\text{FiO}_2] <300$ ).
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az iki saat idrar çıkışı  $<0.5 \text{ mL/kg/saat}$ ).
- Kreatinin artışı  $>0.5 \text{ mg/dL}$ .
- Pıhtılaşma anormallikleri (uluslararası normalleştirilmiş oran  $[\text{INR}] >1.5$  veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı  $[\text{aPTT}] >60$  saniye).
- Trombositopeni (trombosit sayısı  $<100.000 /\mu\text{L}$ ).
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin  $>4 \text{ mg/dL}$  veya  $70 \text{ mikromol/L}$ ).
- Adrenal yetmezlik (örn. hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hasta sendromu sepsiste de bulunabilir.
- Hiperlaktatemi (laboratuvar normal üst sınırından daha yüksek) – Serum laktat yüksekliği (örn.  $>2 \text{ mmol/L}$ ), hipotansiyon varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonunun bir belirtisi olabilir ve ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir, çünkü laktat yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir (14,53–55). Serum laktat seviyesi  $\geq 4 \text{ mmol/L}$  septik şokla uyumludur ancak tanısız değildir. Sepsisin ciddiyetini karakterize etmeye yardımcı olan ek laboratuvar çalışmaları arasında düşük trombosit sayısı ve yüksek INR, kreatinin ve bilirubin bulunur. Arteriyel ve venöz laktat korelasyonu olmasına rağmen, arteriyel laktat ölçümleri daha doğrudur ve tercih edilir(56).
- Plazma prokalsitonin normal değerin üzerinde ikiden fazla standart sapma. Yüksek serum prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyon ve

sepsis ile ilişkilidir(57–59). Buna rağmen, 18 çalışmanın meta-analizi, prokalsitoninin sepsisi septik olmayan sistemik inflamasyondan kolayca ayırt etmediğini bulmuştur (duyarlılık yüzde 71 ve özgüllük yüzde 71) (58).

#### **2.1.5.2. Mikrobiyoloji**

Sepsis tanımını karşılayan bir hastada kültürde bir organizmanın tanımlanması sepsis tanısını oldukça destekler ancak gerekli değildir. Sepsis tanı kriterlerine dahil edilmemesinin arkasındaki mantık, sepsis ile başvuran hastaların yüzde 50 kadarında sorumlu bir organizmanın sıklıkla tanımlanmaması ve ampirik antibiyotik tedavisine ilişkin bir karar vermek için pozitif bir kültürün gerekli olmamasıdır (34,60). Kan kültürleri de sıklıkla negatiftir ve bir çalışmada antimikrobiyallerin uygulanmasından önce hastaların yüzde 31,4'ünde pozitif kan kültürleri bildirilmiştir (61). Yine de kültürlerin (kan kültürleri dahil) erken alınması oldukça önemlidir.

#### **2.1.6. Sepsis Teşhisi**

Tipik olarak sepsis ve septik şok tanısı için klinik, laboratuvar, radyolojik, fizyolojik ve mikrobiyolojik verilerin bir dizilimi gereklidir. Teşhis genellikle başvuru sırasında yatak başında ampirik olarak veya tetkik sonuçları sonrasında (örn., endokarditli bir hastada pozitif kan kültürleri) veya antibiyotiklere yanıt alındığında geriye dönük olarak konur. Daha da önemlisi, bir sorumlu organizmanın tanımlanması tercih edilmesine rağmen, çoğu hastada herhangi bir organizma tanımlanmadığından bu durum her zaman mümkün olamamaktadır. Bazı hastalarda bunun nedeni, kültürler alınmadan önce kısmen antibiyotiklerle tedavi edilmiş olmaları olabilir.

#### **2.1.7. Sepsis Prognozu**

Sepsis yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Mortalite oranları sepsisin hastalık şiddetine göre lineer olarak artmaktadır (62). Bir çalışmada sepsis ile

ilişkili mortalite yüzde  $\geq 10$  iken septik şok ile ilişkili mortalite yüzde  $\geq 40$  olarak bulunmuştur (1). Mortalite, komorbiditesi olmayan ( $< 10$  yüzde) genç hastalarda ( $< 44$  yaş) daha düşük görünmektedir (25).

Konağın inflamatuvar yanıtındaki anormallikler, ciddi hastalığa ve mortaliteye karşı artan duyarlılığı gösterebilir. Örnek olarak, ateş (veya hipotermi) geliştirmedeki başarısızlık ve lökopeni, trombositopeni, hiperkloremi gelişimi, hastanın komorbiditeleri, yaşı, hiperglisemisi, hipokoagülabilitesi ve prokalsitoninin düşmemesi kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (63–69).

Hastanın komorbiditeleri ve fonksiyonel sağlık durumu da sepsis sonucunun önemli belirleyicileridir (63). Mortalite için risk faktörleri arasında yeni başlayan atriyal fibrilasyon (70), 40 yaşın üzerinde olmak (2), AIDS (71), karaciğer hastalığı (72), kanser (73), alkol bağımlılığı (72) ve/veya bağışıklık baskılayıcı komorbiditeler yer alır (71,74).

Komorbid hastalıklar, bozulmuş immünolojik yanıtlar, yetersiz beslenme, bakım evlerinde potansiyel olarak dirençli patojenlere maruz kalmanın artması ve kalıcı kateterler ve santral venöz hatlar gibi tıbbi cihazların artan kullanımı ile ilişkisi nedeniyle, hastanın yaşı muhtemelen mortalite için bir risk faktörüdür (2,30,75).

Hastaneye yatış sırasında sepsis, daha sonra hastaneye bağlı enfeksiyon kapma riskini artırabilir. Yoğun bakım ünitesine 3329 başvuruyu içeren ileriye dönük bir gözlemsel çalışma, sepsisli hastaların yüzde 13,5'inde YBÜ kaynaklı enfeksiyonların meydana geldiğini, buna karşılık sepsis dışı yoğun bakım yatışlarının yüzde 15'inde meydana geldiğini bildirmiştir (76). Sepsis ile başvuran hastalarda ayrıca fırsatçı patojenlerle enfeksiyon dahil olmak üzere daha fazla yoğun bakım ünitesinde edinilmiş enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir ve bu da olası bir bağışıklık baskılanmasına işaret etmektedir

Hastaneden taburcu olduktan sonra, sepsis artmış ölüm riski (yüzde 20'ye kadar) ve ayrıca daha fazla sepsis ve tekrarlayan hastaneye yatış riski taşır (yüzde 10'luk hasta grubu yeniden hastaneye yatırılma ihtiyacı duyar). Ölümlerin çoğu ilk altı ayda meydana gelir, ancak risk iki yılda yüksek kalır



(77–84). Sepsisten kurtulan hastaların, ilk hastaneye yatıştan sonraki ilk yıl içinde akut bakım ve/veya uzun süreli bakım tesislerine kabul edilmeleri daha olasıdır ve ayrıca yaşam kalitelerinde kalıcı bir düşüş olduğu görülmektedir (79–81,85,86).

## **2.2. SEPTİK ŞOKLU HASTADA TEDAVİ**

### **2.2.1. İlk Değerlendirme Ve Hasta Yönetimi**

Hava yolunun güvence altına alınması (gerekliyse) ve hipokseminin düzeltilmesi ve sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişim sağlanması sepsis ve septik şoklu hastaların yönetiminde önceliklerdir (14,87).

İlk kısa öykü ve muayenenin yanı sıra laboratuvar, mikrobiyoloji (kan kültürleri dahil) ve görüntüleme çalışmaları genellikle erişim sağlanırken ve hava yolu stabilize edilirken aynı anda alınır. Bu kısa değerlendirme, sepsisin şüphelenilen kaynağına ve komplikasyonlarına dair ipuçları verir ve bu nedenle ampirik tedavi ve ek testlerin yönlendirilmesine yardımcı olur.

Aşağıdakilerin sonuçların hızlı bir şekilde elde edilmesi tercih edilir (hasta görüldükten sonraki 45 dakika içinde), ancak bu durum sıvıların ve antibiyotiklerin verilmesini geciktirmemelidir:

- Tam kan sayımı, biyokimya, karaciğer fonksiyon testleri ve D-dimer düzeyi dahil pıhtılaşma çalışmaları. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar tanıyı destekleyebilir, sepsisin ciddiyetini gösterebilir ve terapötik yanıtı takip etmek için temel sağlayabilir.
- Serum laktat; Yüksek serum laktatı (örn. >2 mmol/L veya laboratuvar üst normal sınırından daha yüksek) sepsisin ciddiyetini gösterebilir ve terapötik yanıtı takip etmek için kullanılır (14,53–55,87).
- Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden aerobik ve anaerobik kültürler), idrar tahlili ve şüpheli kaynaklardan (örn. balgam, idrar, intravasküler kateter, yara veya cerrahi bölge, vücut sıvıları) kolayca erişilebilir bölgelerden alınan mikrobiyolojik kültürler. Portlar sıklıkla deri

florası ile kolonize olduğundan ve böylece yanlış pozitif kan kültürü olasılığını artırdığından, kalıcı veya merkezi bir intravasküler kateter yoluyla kültürler için kan alınmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kan kültürleri intravenöz hattan alınırsa, periferik bir alandan ikinci bir örnek alınmalıdır.

- Arteriyel kan gazı (AKG) analizi; AKG'ler asidoz, hipoksemi veya hiperkapniyi ortaya çıkarabilir.
- Şüpheli enfeksiyon bölgesini hedef alan görüntüleme gereklidir (örneğin, göğüs radyografisi, göğüs ve/veya karın bilgisayarlı tomografisi).
- Prokalsitonin; Sepsisli hastalarda prokalsitoninin tanısal değeri kanıtlarla zayıf bir şekilde desteklenirken, antibiyotik deeskalasyonundaki değeri, özellikle toplum kökenli pnömoni ve solunum yolu enfeksiyonu vakalarında ortaya konmuştur. Sepsisli popülasyonlarda antibiyotik kullanım süresini yönlendirmek için prokalsitonin ölçümü uygundur, diğer gruplardaki rolü belirsizdir.

### **2.2.2. Resüsitatif Tedavi**

İlk resüsitasyonun temel taşı, perfüzyonun hızlı restorasyonu ve antibiyotiklerin erken uygulanmasıdır.

Doku perfüzyonu ağırlıklı olarak intravenöz sıvıların, genellikle kristaloidlerin (dengeli kristaloidler veya normal salin) 30 mL/kg'da (gerçek vücut ağırlığı) agresif bir şekilde uygulanmasıyla sağlanır, bir saat içerisinde başlanır ve takip eden ilk üç saat içinde tamamlanır.

Ampirik antibiyotik tedavisi, şüphelenilen organizma(lar) ve enfeksiyon bölgesini hedef alır ve tercihen ilk saat içinde uygulanır.

### **2.2.3. Tedaviye Yanıtın İzlemi**

Sıvılar ve ampirik antibiyotikler uygulandıktan sonra, terapötik yanıt sıklıkla değerlendirilmelidir. Çoğu hasta ilk sıvı tedavisine ilk 6 ila 24 saat içinde yanıt verir, ancak sepsisin gerilemesi vakit alabilir, günler veya haftalar

sürebilir. Yanıt çoğunlukla daha fazla sıvı yönetimini etkiler, ancak aynı zamanda antimikrobiyal tedaviyi ve kaynak kontrolünü de etkileyebilir.

İzleme kateterleri; Çoğu hasta için, her zaman gerekli olmasa da, bir santral venöz kateter (SVK) ve bir arteriyel kateter yerleştirilir. Örneğin, kan basıncı değişkense, tansiyon aleti okumaları güvenilir değilse, perfüzyonun düzelmesinin uzun sürmesi bekleniyorsa (özellikle vazopresörler uygulandığında) veya hemodinamik yanıtı takip etmek için dinamik sıvı yanıtı ölçümleri seçilmişse arteriyel kateter yerleştirilebilir. Büyük hacimli sıvıların veya vazopresörlerin infüzyonu bekleniyorsa, periferik erişim zayıfsa veya hemodinamik yanıtı izleme yöntemleri olarak CVP veya santral venöz oksihemoglobin satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>) seçilirse bir SVK yerleştirilebilir.

Pulmoner arter kateterlerinin (PAK), sonucu iyileştirdiği gösterilmediği için sepsis veya septik şoklu hastaların rutin tedavisinde kullanılmaması önerilmektedir (88–90). PAK'ler, pulmoner arter oklüzyon basıncını (PAOP) ve miks venöz oksihemoglobin satürasyonunu (SvO<sub>2</sub>) ölçebilir. Bununla birlikte, PAOP'nin sepsiste sıvı yanıtının zayıf bir öngörücüsü olduğu kanıtlanmıştır ve SvO<sub>2</sub>, bir SVK'dan elde edilebilen ScvO<sub>2</sub>'ye benzerdir (91).

#### **2.2.3.1. Klinik**

Tüm hastalar, ortalama arter basıncı (OAB), idrar çıkışı, kalp hızı, solunum hızı, cilt rengi, sıcaklık, nabız oksimetresi ve zihinsel durum açısından klinik olarak izlenmelidir. Bunlar arasında OAB  $\geq 65$  mmHg ( $OAB = [(2 \times \text{diyastolik}) + \text{sistolik}]/3$ ) ve idrar çıkışı  $\geq 0.5$  mL/kg/saat klinik uygulamada kullanılan ortak hedeflerdir. Birbirleriyle karşılaştırılmamışlardır ve başka herhangi bir hedeften veya klinik değerlendirmeden üstün oldukları kanıtlanmamıştır.

#### **2.2.3.2. Hemodinamik**

Daha fazla sıvı yönetimini belirlemek için sıvı yanıtının statik veya dinamik belirleyicileri kullanılmalıdır. Kılavuzlar, sıvı tepkisini tahmin etmede

statik ölçümlerden (örn., CVP) daha doğru oldukları için dinamik ölçümler (14) için bir tercih belirtir. Bununla birlikte, dinamik öngörücülerin kullanımının mortalite gibi klinik olarak etkili sonuçları iyileştirip iyileştirmediği henüz kanıtlanmamıştır.

- Statik; Geleneksel olarak, OAB'ye ek olarak, yeterli sıvı yönetimini belirlemek için aşağıdaki statik SVK ölçümleri kullanılmıştır:

- 8 ila 12 mmHg hedefinde CVP
- ScvO<sub>2</sub> ≥ yüzde 70 (örnek bir PAK'tan alınırsa ≥ yüzde 65)

Septik şoklu hastalar üzerinde yapılan erken bir deneme, protokole dayalı bir tedavide bu statik parametrelere mortalite yararı bildirmiş olsa da, o zamandan beri yayınlanan deneyler (ProCESS, ARISE, ProMiSe) bunların kullanımıyla ilişkili olarak hiçbir mortalite yararı bildirmemiştir(92–95).

- Dinamik – Vena kaval çapındaki solunum değişiklikleri, radyal arter nabız basıncı, aortik kan akışı tepe hızı, sol ventrikül çıkış yolu hız-zaman integrali ve brakial arter kan akış hızı, sıvı duyarlılığının dinamik ölçümleri olarak kabul edilir. Hastalar sinüs ritminde olduğu ve yeterli bir tidal hacimle pasif olarak ventile edildiği sürece, dinamik ölçümlerin statik ölçümlerden daha doğru sıvı yanıtı öngörücüleri olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Spontan solunumdaki hastalar veya düzensiz kardiyak ritimleri olan hastalar için, pasif bir bacak kaldırma manevrasına (ekokardiyografi, arteriyel nabız dalga formu analizi veya pulmoner arter kateterizasyonu ile ölçülür) yanıt olarak kalp debisindeki artış da sıvı yanıtını tahmin eder. Bunlar arasından seçim yapmak, mevcudiyet ve teknik uzmanlığa bağlıdır.

#### **2.2.3.2. Laboratuvar**

Laktat klirensi; Serum laktat ölçümünün optimal sıklığı bilinmemekle birlikte, sepsisli hastalarda laktat değeri açıkça düşene kadar serum laktatı takip edilmelidir (örn. altı saatte bir). Kılavuzlar laktat normalleşmesini desteklerken (14), laktat kılavuzluğunda resüsitasyon, iyileştirilmiş sonuçlarla ikna edici bir şekilde ilişkilendirilmemiştir.

Unutulmamalıdır ki laktat, perfüzyonun restorasyonundan sonra doku perfüzyonunun zayıf bir belirticidir (96). Sonuç olarak, laktat değerleri, bir istisna dışında, perfüzyon restorasyonunun ardından genellikle yararsızdır: yükselen bir serum laktat seviyesi, perfüzyon yeterliliğinin yeniden değerlendirilmesini sağlamalıdır.

Arteriyel kan gazları; Arteriyel kısmi oksijen basıncı dahil olmak üzere arteriyel kan gazı parametrelerinin kötüleşmesini veya çözülmesini takip etmek ihtiyatlıdır: solunan oksijen oranının fraksiyonu ve ayrıca asidozun şiddeti ve tipi (örn., metabolik asidozun çözülmesi ve hiperkloremik asidoz). Kötüleşen gaz değişimi, aşırı sıvı resüsitasyonundan kaynaklanan pulmoner ödemin varlığına dair bir ipucu olabilir ve ayrıca santral kateter yerleştirilmesinden kaynaklanan pnömotoraks, akut solunum sıkıntısı sendromu veya venöz tromboembolizm gibi diğer komplikasyonların saptanmasına yardımcı olabilir.

Rutin laboratuvarlar; Özellikle trombosit sayısı, serum biyokimyası ve karaciğer fonksiyon testleri olmak üzere takip laboratuvar çalışmaları, değerler normale veya taban çizgisine ulaşana kadar sıklıkla (örn. altı saatte bir) yapılır. Hiperkloremiden kaçınılmalıdır, ancak oluşursa, düşük klorür içeren (yani tamponlu) solüsyonlara geçilmesi gerekli olabilir.

Mikrobiyoloji; Tam kan sayımı ve ek kültürler de dahil olmak üzere enfeksiyon takip indeksleri de belirtilir. Daha iyi ve daha güvenli bir rejim ikame edilebilirse ve/veya kaynak kontrolüne yönelik araştırmalar yapılabilirse, sonuçlar antibiyotik seçiminde değişiklik yapılmasını sağlamalıdır.

### **2.3. MİKRODOLAŞIM VE SEPSİSTE ÖNEMİ**

Mikrodolaşım, vücuttaki en büyük vasküler yüzey alanını temsil eder ve besinlerin hücrelere verilmesi ve atık ürünlerin doku yataklarından çıkarılması için hayati öneme sahiptir (97). Mikrodolaşım, çapı 100 µm'den küçük olan damarlardan oluşur. Mevcut teknikler ile küçük damarlar (çapı 20 µm'den küçük), orta büyüklükte damarlar (çapı 20 ile 50 µm arasında) ve

büyük damarlar (çapı 50 µm-100 µm arası) arasında ayırım yapılabilir. Bu birimlerden kan akışının hem sistemik hem de lokal regülasyonu ve endotel yüzey tabakasının bakımı, yeterli perfüzyon ve metabolik talebi oksijen/besin verimi ile eşleştirmek için gereklidir. Mikrodolaşımın karmaşık doğası ve çok faktörlü düzenlemesi göz önüne alındığında, mikrovasküler perfüzyonun hastalık durumlarına yanıt olarak değişen şekillerde değiştirilmesi gerektiği anlamına gelir. Doku hasarı, hipotansiyon ve bozulmuş oksijen iletimi karşısında hem sistemik hem de lokal telafi edici ve patolojik mekanizmaların aktivasyonu olması beklenir.

Mikrodolaşım ve doku perfüzyonunu temsil eden bazı değerler, örneğin venoarteriyel CO<sub>2</sub> farkı(P[v-a]CO<sub>2</sub>) ve laktat gibi kan örnekleri yoluyla veya derinin özellikleri değerlendirilerek invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilebilir.

Laktat, dolaşım şokunun ciddiyetini ve prognozunu tahmin etmek için en iyi bilinen biyobelirteçlerden biridir ve teşhisinin tanımında kullanılır (98). Venöz ve arteriyel kan gazındaki CO<sub>2</sub>'nin parsiyel basınçlarının farkı (P[v-a]CO<sub>2</sub> veya ΔPCO<sub>2</sub>), kardiyak debinin yeterliliği için alternatif bir belirteçtir ve dolaşım yetmezliğinin tanı ve tedavisi için algoritmalarda kullanılabilir (99). Yüksek P(v-a)CO<sub>2</sub> (yani >6 mmHg) varlığı, septik şoklu hastalarda azalmış laktat klirensi ile ilişkilidir (100). Ayrıca, dolaşım şokunun tedavisi sırasında P(v-a)CO<sub>2</sub>'nin normalleşmesi, kan laktat düzeylerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (101).

Dolaşım şoku olan hastalarda santral venöz oksijen satürasyonunun (ScvO<sub>2</sub>) kullanılması, orijinal hedefe yönelik sıvı tedavisi denemesinden bu yana dikkat çekmiştir (92). %70'in üzerindeki bir ScvO<sub>2</sub> yeterli kabul edilir ve hemodinamik müdahale için bir hedef olarak kullanılmıştır (92). ScvO<sub>2</sub>, miks venöz oksijen satürasyonu (SvO<sub>2</sub>) için bir temsili ölçümdür. SvO<sub>2</sub> ölçümü bir PAK gerektirirken ScvO<sub>2</sub> gerektirmez. Her iki ölçüm de oksijen iletimi ve tüketimi arasındaki denge hakkında benzer bilgiler verir (102). SvO<sub>2</sub> ve ScvO<sub>2</sub>'nin mutlak değerleri birbirinin yerine geçmese de, her iki değer eğilimi de kritik hastaların hemodinamik yönetimi için benzer şekilde kullanılabilir (103). Septik şoklu hastalarda, P(v-a)CO<sub>2</sub> ile birlikte ScvO<sub>2</sub>

değerleri, mortaliteyi tek başına ScvO<sub>2</sub>'den daha güvenilir bir şekilde öngörmektedir (104).

Deri dolaşımı, dolaşım bozukluğu sırasında kanın hayati organlardan uzaklaştırıldığı ilk damar sistemidir. Sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği azalmış kan akımı, lokal endotel disfonksiyonu, lökosit aktivasyonu ve lokalize vazokonstrüksiyon kan akımında değişikliklere neden olur (105–108). Bu değişikliklerin klinik olarak değerlendirilmesi, derinin beneklenme skoru, işaret parmağının kapiller dolum süresi veya patellanın üzerindeki derinin ısısı ile cilt ısısı farkı (10,109–112) gibi çeşitli yöntemlerle yapılabilir.

Kapiler dolum süresinin (KDZ) değerlendirilmesi kolay ve hızlıdır. Uzamış KDZ (işaret parmağında >4.5 saniye) hiperlaktatemi ve daha yüksek SOFA skoru ile ilişkilidir (109).

Uzamış KDZ'nin de septik şokta mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur (111). 3. günde organ disfonksiyonu daha az olan septik şok hastalarında KDZ'yi normalleştirmeye dayalı resüsitasyon stratejisinin laktata dayalı resüsitasyon stratejisine göre faydalı olduğu bulunmuştur (113).

Mottling, öncelikle patella gibi kemik yapıların üzerindeki cilt çevresinde meydana gelen belirgin bir cilt renk değişikliğidir. Mottling karaciğer, böbrek, dalak ve bağırsak gibi iç organların hipoperfüzyonunu yansıtır (20). Patella çevresindeki beneklenmenin genişlemesine dayanan bir mottling skorunun, septik şoklu hastalarda organ yetmezliği ciddiyetini ve mortaliteyi güvenilir bir şekilde öngördüğü bulunmuştur. Septik şok hastalarında mottling skoru  $\geq 4$ , iken 28. günde mortalite %100,  $\leq 1$  ise %45 olarak bulunmuştur (21). Resüsitasyonun ilk 6 saatinde beneklenme skorunda düzelme olan septik şok hastalarının, olmayanlara göre anlamlı olarak daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur (%23'e karşı %88) (7).

Yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS), bir doku toplama hacminde oksijen ve deoksihemoglobin doygunluğunun invazif olmayan bir yarı niceliksel ölçümünü sağlar. Uygulanan yüzeyden birkaç santimetrelilik bir erişime sahiptir ve bu nedenle bölgesel doku oksijenasyon doygunluğunun temsilcisi olarak kabul edilir. Kritik hastalarda NIRS daha çok ince yağ dokusunun olduğu ve doku ödemi olasılığının düşük olduğu tenar eminense

uygulanmaktadır (114). NIRS kullanılarak bir vasküler reaktivite ölçümü, üst ekstremiteye bir basınç manşonu ile bir vasküler oklüzyon testi uygulanarak elde edilebilir. Böyle bir ölçüm, sepsis hastalarında normal ve anormal bölgesel dolaşım arasında ayırım yapılmasına olanak sağlamıştır (115). Ancak, genel bir YBÜ popülasyonunda, NIRS kaynaklı parametrelerdeki değişikliklerin, hastanın şok etiyolojisi gibi patofizyolojik durumundan bağımsız olduğu bulunmuştur (116). NIRS ölçümleri ortam sıcaklığından, miyogloblin gibi diğer moleküllerden ve cilt pigmentasyonundan da etkilenebilir (116).

Orthogonal Polarization Spectral (OPS) (117) ve daha yakın zamanda, Sidestream Dark Field (SDF) görüntüleme, klinisyenlerin in vivo, yatak başında, dil altı mikrodolaşımı gözlemlmelerine olanak sağlamıştır. bu bölge yalnızca incelemek için en erişilebilir konum değildir aynı zamanda splanknik mikrodolaşım için mükemmel bir gösterge olarak da düşünülmelidir (118,119).

Dil altı mikrodolaşımdaki değişikliklerin, bağırsaklardaki ve böbrekteki mikrodolaşımdaki değişikliklerle korele olduğu bulunmuştur ve bu nedenle, dolaşım yetmezliğinin hassas bir göstergesi olarak kabul edilir (120–124).

Sistemik hemodinamik değişkenlerdeki değişikliklerin mikrodolaşım hemodinamiğinde paralel bir iyileşmeye neden olduğu makro ve mikro dolaşım arasında bozulmamış bir uyumun belirlenmesi, hastalarda vasküler düzenleyici mekanizmaların çalıştığını göstermektedir. Bu durumda, tedavi için bir makrohemodinamik parametreyi hedeflemek, mikrodolaşımı harekete geçirmek için yeterli olabilir (125). Bununla birlikte, makro ve mikro dolaşım arasındaki hemodinamik uyum kaybı, sepsis, kardiyojenik şok veya herhangi bir hemodinamik olarak bozulmuş hastada meydana gelebilecek endotelial ve eritrosit disfonksiyonu koşullarında sıklıkla karşılaşılabılır (5,8,126–130). Bu nedenle, bir tür dolaşım şoku teşhisi konan bu tür patolojik durumların, hemodinamik uyum kaybının muhtemel olduğu bir hastanın klinik olarak değerlendirilmesi ve mikrodolaşımın izlenmesi tavsiye edilir. Hastalık durumlarında kan viskozitesinde değişiklikler, akış gerilimi, glikokaliks dökülmesi, eritrosit elastikiyetinde bir değişiklik ve endotelial işlev bozukluğu



meydana geldiğinde makro ve mikro dolaşım arasında bir ahenk kaybı meydana gelebilir (131). Altta yatan neden ne olursa olsun, hemodinamik ahengin kaybı sırasında makrohemodinamik parametreler, mikrodolaşımda paralel bir iyileşme ile sonuçlanmaz ve yetersiz resüsitasyona ve doku hipoksisinin ve yaralanmanın devam etmesine neden olur (8).

Bir şok hastasının resüsitasyonunun nihai amacı, doku perfüzyonunu iyileştirmektir (98), ancak bu tür tedaviler çoğunlukla makro dolaşım parametrelerini başlangıç seviyesine getirmeyi hedefler. Bununla birlikte, mikro ve makro dolaşım arasında hemodinamik tutarlılık kaybı varsa, bu durum makrodolaşımı hedefleyen tedavilerin çoğunu etkisiz hale getirir ve her ikisi de zarar verme potansiyeline sahip aşırı sıvı yüklenmesi ve vazopresör kullanımının artmasına neden olur. Mikrodolaşım değişkenlerinin yetersiz düzeltilmesinin sepsis hastalarında olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Ek olarak, benzer hemodinamik profillere rağmen, öneminin altını çizercesine; mikrovasküler perfüzyon, hayatta kalanlarda tedavi ile düzelmiş olmasına rağmen, hayatını kaybedenlerde düzelmemişti. Sepsis hastalarında yoğun bakım ünitesine kabul anındaki mikrovasküler disfonksiyonun şiddeti de organ disfonksiyonu ve mortalite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (5,132–134).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız için gerekli Etik Kurul Onayı, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.02.2020 tarihinde 73 numaralı onay ile alınmış olup, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1. Hastaların Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri**

Çalışmamıza anabilim dalımıza bağlı yoğun bakım ünitelerine sepsis veya septik şok nedeni ile (sepsis tanısı uluslararası uzlaşma raporlarına göre konulan) yatışı gerçekleşmiş veya yoğun bakım ünitesinde başka bir sebepten dolayı yatmakta iken sepsis veya septik şok tanısı almış, kendisi veya yakını tarafından bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup onaylamış 92 hasta dahil edilmiştir. Bilinen mikrovasküler (periferik oklüziv arteriyel hastalık, vaskülit vb.) hastalığı olanlar, her iki alt ekstremitesinde amputasyon uygulanmış olanlar, gebe olanlar, 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışma olup, kontrol grubu bulunmamaktaydı.

#### **3.2. İzlem Protokolü**

Sepsis veya septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan veya başka bir nedenden ötürü yoğun bakım ünitesinde yatmakta iken sepsis veya septik şok gelişen hastalara uluslararası uzlaşma raporlarının belirttiği şekilde sıvı resüsitasyonu gerçekleştirilmiş ve uygun antibiyoterapi başlanmıştır. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg'nin altında olması durumunda hastalara vazopresör infüzyonu (noradrenalin, adrenalin veya dopamin) mevcut tedaviye eklenmiştir. Santral venöz basınç (CVP), santral venöz oksijen miktarı ve saturasyonu ölçümü

için hastalara internal juguler veya subklavyen ven üzerinden santral ven kateteri (SVK) takılmıştır. Hastalara gerekmesi halinde mekanik ventilasyon desteği sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yoğun bakım ünitesine yatış nedeni, sepsis odağı, komorbiditeleri (DM, KBY, malignite, karaciğer yetmezliği, HIV varlığı gibi) kaydedilmiştir. Yoğun bakımda yatmakta iken sepsis gelişen hastaların yoğun bakımda kaç gündür yatıyor oldukları kaydedilmiştir. Sepsis nedeni ile yatırılmış olan hastaların ise yatış günü 0 olarak belirtilmiştir. Sepsis/septik şok sebebiyle yatışı yapılan hastaların yatış anındaki, yoğun bakımda yatmakta olup sepsis/septik şok tanısı alan hastaların tanı anındaki bulguları 0. saat bulgusu olarak kaydedilmiştir. Hastaların kalp atım hızı, ortalama arteriyel basıncı, vücut ısı, kapiller dolum zamanı, mottling skoru, arteriyel laktat düzeyi, hemoglobin düzeyi, saatlik idrar debisi, santral venöz basınç, santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>), arteriyovenöz oksijen konsantrasyonu farkı (C[a-v]O<sub>2</sub>), venöz-arteriyel karbondioksit parsiyel basınç farkı ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>), kullanılmakta ise vazopresör/inotrop ajan adı ve infüzyon miktarı, 6 saat aralık ile toplam 24 saat boyunca ölçülmüştür. Hastaların sağ kalım açısından prognozunu değerlendirmek için SAPS 2 ve SOFA skorları hesaplanmıştır. SAPS 2 skoru ilk 24 saatteki ilgili değerlerin en kötüleri değerlendirilerek, SOFA skoru hem tanı anındaki değerler hem de ilk 24 saatin en kötü değerleri baz alınarak hesaplanmıştır. İdrar debisi ilgili saat aralıklarındaki toplam miktarın 6'ya bölünmesi ile bulunmuş olup, diğer veriler o andaki değerler hesaplanarak kaydedilmiştir. Hastaların tanı aldıktan sonraki 14. gün itibarı ile sağkalımı kaydedilmiştir.

Mottling skoru şu şekilde derecelendirilmiştir (Şekil 2);

0: Bulgu yok

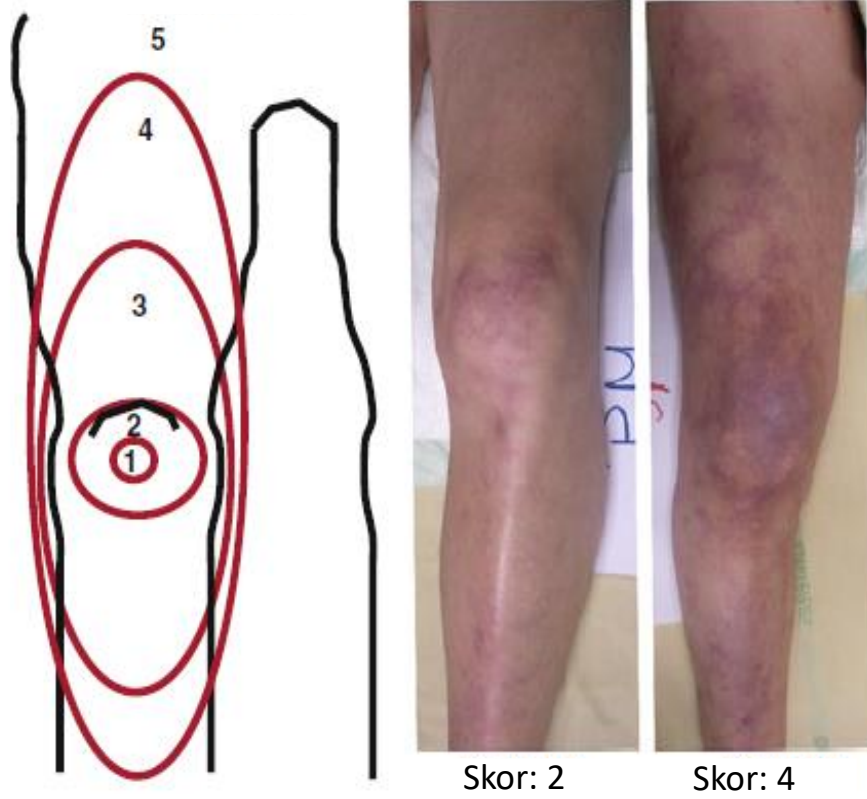
1: Diz bölgesinde bozuk para kadar beneklenme

2: Diz kapağının üst hizasını geçmeden beneklenme

3: Uyluğun yarısını geçmeksizin beneklenme

4: Kasık bölgesini geçmeksizin beneklenme

5: Kasık bölgesini de geçen beneklenme.



**Şekil 2:** Mottling skoru ve puanları

Kapiller dolum zamanı ölçülmesi esnasında bir gözlemci tarafından cep telefonu veya akıllı saat üzerinden kronometre tutulurken diğer gözlemci tarafından işaret parmağı tırnak yatağına en az 10 saniye süre ile tırnak beyazlayana kadar bastırılmış, tırnağın tekrar bastırılmadan önceki rengini aldığı an kaydedilmiştir.

Hastaların tedavisi mottling skoru veya kapiller dolum zamanından bağımsız olarak uluslararası kılavuzların önerdiği şekilde yapılmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 for Windows isimli program ile yapıldı. Çalışmanın verileri tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, min, max değerleri, sayı, yüzde), nicel verilerde normal dağılım koşulları sağlandığında (Kolmogrov Smirnov testi ile

değerlendirilmiştir) bağımsız gruplarda T testi, eşleştirilmiş gruplarda T testi, Pearson korelasyon testi ile normal dağılım koşulları sağlanmadığında Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Wilcoxon işaret testi, Spearman korelasyon testi ile kategorik verilerde Ki-kare ve Fisher exact test ile değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Şubat 2020-Şubat 2022 tarihleri arasında sepsis tanısı almış olan 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. Mortalite; 14 gün sonundaki sağkalım olarak belirlendiğinde çalışmamız boyunca sepsis hastalarının mortalitesi %69 olarak tespit edilmiştir. Tanı anındaki SOFA skoru (SOFA, T0), ilk 24 saat sonunda hesaplanan SOFA ve SAPS 2 skoru ile hastaların yaşları sağ kalan grup ile eksitus olan grup arasında anlamlı olarak farklı görülmüştür.

**Tablo 1:** Çalışma grubundaki 92 hastanın demografik verileri, tanı anındaki yatış süresi, tanı anındaki(T0) SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki değerlere göre SOFA ve SAPS 2 skorları, mortalite durumuna göre değişkenleri

|                    | Tüm hastalar, n=92 | 14.günde hayatta kalanlar, n=28 | 14 gün içerisinde hayatta kalamayanlar, n=64 | p değeri         |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------|
| Yaş *              | 64,01 ±16,747      | 56,61 ±18,3                     | 67,25 ±15,04                                 | <b>0,004</b>     |
| Cinsiyet, Erkek ** | 68 (73,9)          | 24 (35,3)                       | 44 (64,7)                                    | 0,088            |
| Cinsiyet, Kadın ** | 24 (26,1)          | 4 (16,7)                        | 20 (83,3)                                    |                  |
| BMI *              | 26,59 ±5,55        | 25,76 ±4,54                     | 26,96 ±5,93                                  | 0,808            |
| Yatış süresi *     | 15,01 ±16,35       | 15,61 ±15,20                    | 14,75 ±16,94                                 | 0,819            |
| SOFA, T0 *         | 11,03 ±3,39        | 8,79 ±3,66                      | 12,03 ±2,75                                  | <b>&lt;0,001</b> |
| SOFA *             | 12,97 ±3,55        | 10,25 ±3,72                     | 14,16 ±2,75                                  | <b>&lt;0,001</b> |
| SAPS 2 *           | 76,37 ±21,84       | 60,21 ±19,09                    | 83,44 ±19,14                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Mortalite **       | 64 (%69)           |                                 |                                              |                  |

\* Ortalama değer (± SS), \*\* sayı (%)

Hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış endikasyonları Tablo 2’de belirtilmiştir. İlk sırada pnömoni (%18,5), ikinci sırada SVO (hemorajik veya iskemik, %16,3) dikkati çekmektedir. Travma sonrası travmatik beyin hasarı olmayan, ancak solid organ yaralanması ve/veya ekstremiteler ve/veya kot

ve/veya vertebra fraktürleri olan hastalar travma başlığı altında değerlendirilmiştir.

**Tablo 2:** Yatış endikasyonları

|                               | Sayı (%)  |
|-------------------------------|-----------|
| Pnömoni                       | 17 (18,5) |
| SVO                           | 15 (16,3) |
| Solunum yetmezliği            | 10 (10,9) |
| Travmatik beyin hasarı        | 10 (10,9) |
| Travma                        | 7 (7,6)   |
| Post CPR                      | 5 (5,4)   |
| İdrar yolu enfeksiyonu        | 5 (5,4)   |
| Selülit/Yara yeri enfeksiyonu | 3 (3,3)   |
| GİS perforasyonu              | 3 (3,3)   |
| Kolanjit/Kolesistit           | 3 (3,3)   |
| GİS kanama                    | 2 (2,2)   |
| Pankreatit                    | 2 (2,2)   |
| İntraabdominal abse           | 2 (2,2)   |
| Akut böbrek yetmezliği        | 2 (2,2)   |
| Elektrolit bozukluğu          | 2 (2,2)   |
| Mediastinit                   | 1 (1,1)   |
| Status epileptikus            | 1 (1,1)   |
| Ateşli silah yaralanması      | 1 (1,1)   |
| Ensefalit                     | 1 (1,1)   |

Çalışma boyunca takip edilen hastaların sepsis odaklarının dağılımı Tablo 3'te belirtilmiştir. En yaygın odağın 70 hasta ile (%76,1) pnömoni olduğu görülmektedir. Sepsis odağı bakımından, gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

**Tablo 3:** Sepsis odağı

|                                          | <b>Tüm hastalar, n=92</b> | <b>14.günde hayatta kalanlar, n=28</b> | <b>14 gün içerisinde hayatta kalamayanlar, n=64</b> | <b>p değeri</b> |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Pnömoni *</b>                         | 70 (76,1)                 | 20 (71,4)                              | 50 (78,1)                                           | 0,490           |
| <b>Ürosepsis/Pyelonefrit *</b>           | 5 (5,4)                   | 2 (7,1)                                | 3 (4,7)                                             |                 |
| <b>Menenjit *</b>                        | 4 (4,3)                   | 2 (7,1)                                | 2 (3,1)                                             |                 |
| <b>Yara yeri enfeksiyonu *</b>           | 4 (4,3)                   | 1 (3,6)                                | 3 (4,7)                                             |                 |
| <b>Kolanjit/Kolesistit *</b>             | 3 (3,3)                   | 0 (0)                                  | 3 (4,7)                                             |                 |
| <b>İntraabdominal abse/enfeksiyon *</b>  | 3 (3,3)                   | 1 (3,6)                                | 2 (3,1)                                             |                 |
| <b>Retroperitoneal abse/enfeksiyon *</b> | 1 (1,1)                   | 0 (0)                                  | 1 (4,6)                                             |                 |
| <b>Kateter enfeksiyonu *</b>             | 1 (1,1)                   | 1 (3,6)                                | 0 (0)                                               |                 |
| <b>Mediastinit *</b>                     | 1 (1,1)                   | 1 (3,6)                                | 0 (0)                                               |                 |

\* Sayı (%)

Çalışmaya alınan 92 hastanın 75'inde en az bir adet ek hastalık mevcuttu. Hastaların sahip olduğu ek hastalıklar Tablo 4'te görülmektedir.



**Tablo 4:** Ek hastalıklar

|                                   | <b>Sayı (%)</b> |
|-----------------------------------|-----------------|
| <b>HT</b>                         | 25 (27,2)       |
| <b>DM</b>                         | 24 (26,1)       |
| <b>KAH</b>                        | 21 (22,8)       |
| <b>Kalp yetmezliği</b>            | 14 (15,2)       |
| <b>Malignite, non hematolojik</b> | 11 (11,9)       |
| <b>KBY</b>                        | 10 (10,9)       |
| <b>KOAH</b>                       | 10 (10,9)       |
| <b>SVO</b>                        | 5 (5,4)         |
| <b>Malignite, hematolojik</b>     | 5 (5,4)         |
| <b>Disritmi</b>                   | 4 (4,3)         |
| <b>Parkinson</b>                  | 3 (3,3)         |
| <b>Astım</b>                      | 3 (3,3)         |
| <b>Pleji</b>                      | 2 (2,2)         |
| <b>Kapak hastalığı</b>            | 1 (1,1)         |
| <b>İnterstisyel AC hastalığı</b>  | 1 (1,1)         |
| <b>Hepatit, Otoimmün</b>          | 1 (1,1)         |
| <b>Kemik iliği disfonksiyonu</b>  | 1 (1,1)         |
| <b>Romatoid artrit</b>            | 1 (1,1)         |
| <b>Myastenia gravis</b>           | 1 (1,1)         |
| <b>Ankilozan spondilit</b>        | 1 (1,1)         |
| <b>Siroz</b>                      | 1 (1,1)         |
| <b>Hidrocefali</b>                | 1 (1,1)         |
| <b>Epilepsi</b>                   | 1 (1,1)         |
| <b>Ek hastalığı olmayan</b>       | 17 (18,5)       |

Çalışma grubumuzdaki hastaların sahip oldukları ek hastalıkların en sık görülen 7 tanesinin (DM [tip 1 veya 2], HT [esansiyel veya non esansiyel], koroner arter hastalığı, malignite [hematolojik veya non hematolojik], kalp yetmezliği [konjestif olan veya olmayan], kronik böbrek yetmezliği [evre 3-4-5] ve KOAH) mortalite ile ilişkisi Tablo 5'te gösterilmiştir. Hiçbir hastalık, istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili olarak bulunmamıştır.

**Tablo 5:** Ek hastalıklar ve mortalite ilişkisi

|                  | Sağ       | Eksitus   | p değeri |
|------------------|-----------|-----------|----------|
| DM mevcut        | 6 (6,5)   | 18 (19,5) | 0,501    |
| DM yok           | 22 (23,9) | 46 (50)   |          |
| HT mevcut        | 4 (4,3)   | 21 (22,8) | 0,066    |
| HT yok           | 24 (26)   | 43 (46,7) |          |
| KAH mevcut       | 6 (6,5)   | 15 (16,3) | 0,833    |
| KAH yok          | 22 (23,9) | 49 (53,2) |          |
| Malignite mevcut | 2 (2,2)   | 14 (15,2) | 0,086    |
| Malignite yok    | 26 (28,2) | 50 (54,3) |          |
| KY mevcut        | 2 (2,1)   | 12 (13)   | 0,154    |
| KY yok           | 26 (39,1) | 52 (56,5) |          |
| KBY mevcut       | 1 (1,1)   | 9 (9,7)   | 0,137    |
| KBY yok          | 27 (29,3) | 55 (59,8) |          |
| KOAH mevcut      | 3 (3,3)   | 7 (7,6)   | 0,975    |
| KOAH yok         | 25 (27,1) | 57 (61,9) |          |

\* Sayı (%)

Hastaların tanı anındaki (T0), tanı anından sonra sırası ile 6, 12, 18 ve 24 saat sonraki (T6, T12, T18, T24) kalp hızı, ortalama arter basıncı, CVP, laktat, ScvO<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub> ve  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerleri, ölçülen mottling skorları ve bu değerlerin mortalite durumuna göre farklılıkları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Tanı anı (T0), T6, T12, T18, T24'te kalp hızı, ortalama arter basıncı, CVP, laktat, ScvO<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub> ve ΔPCO<sub>2</sub> değerleri, mottling skoru ve mortalite durumuna göre farklılıkları

|                                      | Tüm hastalar, n=92 | Sağ, n=28     | Eksitus, n=64 | p değeri         |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
|                                      | Ortalama ±SS       | Ortalama ±SS  | Ortalama ±SS  |                  |
| Kalp hızı, T0 *                      | 122,57 ±31,12      | 117,18 ±32,48 | 124,92 ±30,46 | 0,275            |
| OAB, T0 *                            | 76,43 ±14,13       | 81,64 ±15,25  | 74,16 ±13,10  | <b>0,019</b>     |
| CVP, T0 *                            | 2,82 ±4,82         | 2,50 ±5,03    | 2,95 ±4,77    | 0,681            |
| Laktat, T0 *                         | 4,95 ±4,43         | 2,57 ±1,70    | 5,99 ±4,84    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO <sub>2</sub> , T0 *             | 69,0 ±11,49        | 66,97 ±9,78   | 69,89 ±12,13  | 0,265            |
| C(a-v)O <sub>2</sub> , T0 *          | 4,22 ±1,92         | 4,82 ±2,01    | 3,96 ±1,83    | <b>0,049</b>     |
| ΔPCO <sub>2</sub> , T0 *             | 7,06 ±3,65         | 6,81 ±2,60    | 7,17 ±4,05    | 0,618            |
| Mottling skoru, T0 *                 | 0,95 ±1,18         | 0,43 ±0,95    | 1,17 ±1,20    | <b>0,002</b>     |
| Kapiller dolum zamanı <4,5sn, T0 **  |                    | 26 (28,2)     | 41 (44,5)     | <b>0,004</b>     |
| Kapiller dolum zamanı >4,5 sn, T0 ** |                    | 2 (2,2)       | 23 (25)       |                  |

|                                      | Tüm hastalar, n=91 | Sağ, n=28     | Eksitus, n=63 | p değeri         |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
| Kalp hızı, T6 *                      | 117,12 ±31,71      | 111,29 ±35,79 | 119,71 ±26,95 | 0,244            |
| OAB, T6 *                            | 72,49 ±16,23       | 79,39 ±17,33  | 69,43 ±14,85  | <b>0,006</b>     |
| CVP, T6 *                            | 2,77 ±4,66         | 2,75 ±4,37    | 2,78 ±4,81    | 0,979            |
| Laktat, T6 *                         | 5,64 ±5,63         | 2,41 ±1,70    | 7,08 ±4,84    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO <sub>2</sub> , T6 *             | 68,75 ±11,87       | 69,84 ±7,17   | 68,26 ±13,49  | 0,471            |
| C(a-v)O <sub>2</sub> , T6 *          | 4,36 ±1,86         | 4,54 ±1,77    | 4,28 ±1,90    | 0,547            |
| ΔPCO <sub>2</sub> , T6 *             | 7,44 ±3,32         | 7,71 ±2,65    | 7,32 ±3,60    | 0,614            |
| Mottling skoru, T6 *                 | 1,02 ±1,25         | 0,39 ±0,99    | 1,30 ±1,26    | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum zamanı <3,5sn, T6 **  |                    | 22 (24,2)     | 25 (27,4)     | <b>0,001</b>     |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn, T6 ** |                    | 6 (6,6)       | 38 (41,7)     |                  |

|                                       | Tüm hastalar, n=86 | Sağ, n=28     | Eksitus, n=58 | p değeri         |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
| Kalp hızı, T12 *                      | 114,21 ±29,37      | 106,21 ±21,82 | 118,07 ±30,79 | 0,079            |
| OAB, T12 *                            | 73,1 ±16,72        | 81,29 ±12,84  | 69,16 ±17,03  | <b>0,001</b>     |
| CVP, T12 *                            | 2,78 ±4,47         | 2,57 ±4,47    | 2,88 ±4,50    | 0,767            |
| Laktat, T12 *                         | 6,02 ±6,61         | 2,08 ±1,24    | 7,92 ±7,29    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T12 *                          | 68,55 ±13,14       | 66,94 ±11,09  | 69,31 ±14,03  | 0,444            |
| C(a-v)O2, T12 *                       | 4,34 ±2,21         | 4,83 ±2,02    | 4,11 ±2,28    | 0,165            |
| ΔPCO2, T12 *                          | 7,69 ±5,59         | 7,00 ±3,29    | 8,42 ±5,04    | 0,128            |
| Mottling skoru, T12 *                 | 1,05 ±1,27         | 0,43 ±0,92    | 1,34 ±1,31    | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum zamanı <3,5sn, T12 **  |                    | 22 (25,6)     | 23 (26,7)     | <b>0,001</b>     |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn, T12 ** |                    | 6 (7,0)       | 35 (40,7)     |                  |

|                                       | Tüm hastalar, n=79 | Sağ, n=28     | Eksitus, n=51 | p değeri         |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
| Kalp hızı, T18 *                      | 107,71 ±25,96      | 102,93 ±27,37 | 110,33 ±25,03 | 0,228            |
| OAB, T18 *                            | 70,56 ±19,17       | 82,54 ±14,29  | 63,98 ±18,40  | <b>&lt;0,001</b> |
| CVP, T18 *                            | 2,67 ±4,64         | 2,79 ±5,40    | 2,61 ±4,21    | 0,178            |
| Laktat, T18 *                         | 5,5 ±5,92          | 1,86 ±1,01    | 7,50 ±6,53    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T18 *                          | 67,81 ±14,49       | 69,19 ±8,35   | 67,05 ±16,95  | 0,534            |
| C(a-v)O2, T18 *                       | 4,39 ±2,09         | 4,53 ±1,52    | 4,31 ±2,36    | 0,668            |
| ΔPCO2, T18 *                          | 7,69 ±5,59         | 7,02 ±2,67    | 8,07 ±6,69    | 0,430            |
| Mottling skoru, T18 *                 | 1,23 ±1,57         | 0,54 ±0,99    | 1,61 ±1,71    | <b>0,001</b>     |
| Kapiller dolum zamanı <3,5sn, T18 **  |                    | 24 (30,3)     | 19 (24,1)     | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn, T18 ** |                    | 4 (5,1)       | 32 (40,5)     |                  |

|                                       | Tüm hastalar, n=71 | Sağ, n=28     | Eksitus, n=43 | p değeri         |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
| Kalp hızı, T24 *                      | 112,28 ±31,34      | 111,21 ±31,40 | 112,98 ±31,66 | 0,819            |
| OAB, T24 *                            | 73,61 ±19,01       | 83,14 ±13,94  | 67,40 ±19,43  | <b>&lt;0,001</b> |
| CVP, T24 *                            | 3,18 ±4,26         | 3,29 ±4,33    | 3,12 ±4,26    | 0,871            |
| Laktat, T24 *                         | 4,79 ±5,45         | 1,83 ±0,94    | 6,72 ±6,26    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T24 *                          | 69,43 ±12,32       | 69,89 ±10,35  | 69,13 ±13,59  | 0,802            |
| C(a-v)O2, T24 *                       | 4,24 ±2,09         | 4,43 ±1,72    | 4,12 ±2,30    | 0,552            |
| ΔPCO2, T24 *                          | 7,64 ±3,8          | 7,27 ±2,58    | 7,89 ±4,45    | 0,467            |
| Mottling skoru, T24                   | 1,15 ±1,55         | 0,61 ±1,16    | 1,51 ±1,68    | <b>0,009</b>     |
| Kapiller dolum zamanı <3,5sn, T24 **  |                    | 23 (32,4)     | 18 (25,3)     | <b>0,001</b>     |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn, T24 ** |                    | 5 (7,0)       | 25 (35,2)     |                  |

\* Ortalama değer (± SS), \*\* sayı (%)

OAB, laktat ve mottling skorunun tüm zamanlarda mortaliteye göre gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Hastaların T0, T6, T12, T18 ve T24 anında ölçülen mottling skorlarının dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Mottling skoru oluşan hastaların ölçüm saatlerine göre sayıları ve dağılımları

|                           | <b>T0, n=92</b> | <b>T6, n=91</b> | <b>T12, n=86</b> | <b>T18, n=79</b> | <b>T24, n=71</b> |
|---------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Mottling skoru 0 *</b> | 48 (52,2)       | 47 (51,6)       | 44 (51,1)        | 41 (51,9)        | 40 (56,3)        |
| <b>Mottling skoru 1 *</b> | 17 (18,5)       | 14 (15,4)       | 13 (15,1)        | 11 (13,9)        | 8 (11,3)         |
| <b>Mottling skoru 2 *</b> | 13 (14,1)       | 15 (16,5)       | 13 (15,1)        | 8 (10,1)         | 4 (5,6)          |
| <b>Mottling skoru 3 *</b> | 12 (13)         | 11 (12,1)       | 14 (16,3)        | 10 (12,7)        | 13 (18,3)        |
| <b>Mottling skoru 4 *</b> | 2 (2,2)         | 4 (4,4)         | 1 (1,2)          | 5 (6,3)          | 3 (4,2)          |
| <b>Mottling skoru 5 *</b> | 0 (0)           | 0 (0)           | 1 (1,2)          | 4 (5,1)          | 3 (4,2)          |

\* Sayı (%)

Mottling skoru 2 ve 3 olan 3 hastanın cilt bulguları Şekil 3, 4 ve 5’te gösterilmiştir.



**Şekil 3:** Mottling skoru 2 olan bir hasta

Mottling skoru 0-1, 2-3, 4-5 olarak gruplandığında, T0, T6, T12, T18 ve T24 anında ölçülen mottling skoru gruplarının mortalite ile ilişkisi Tablo 8’de gösterilmiştir. Her ölçüm anında gruplar arasında mortalite ile ilişkili olarak istatistiksel farklılık gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Mottling skoru ve mortalite ilişkisi

|                                  | Sağ       | Ex        | p değeri     |
|----------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| <b>Mottling skoru 0-1, T0 *</b>  | 25 (27,1) | 40 (43,5) | <b>0,032</b> |
| <b>Mottling skoru 2-3, T0 *</b>  | 3 (3,3)   | 22 (23,9) |              |
| <b>Mottling skoru 4-5, T0 *</b>  | 0 (0)     | 2 (2,2)   |              |
| <b>Mottling skoru 0-1, T6 *</b>  | 25 (27,1) | 36 (39,1) | <b>0,008</b> |
| <b>Mottling skoru 2-3, T6 *</b>  | 2 (2,2)   | 24 (26,1) |              |
| <b>Mottling skoru 4-5, T6 *</b>  | 1 (1,1)   | 3 (3,3)   |              |
| <b>Mottling skoru 0-1, T12 *</b> | 24 (26,1) | 33 (35,8) | <b>0,027</b> |
| <b>Mottling skoru 2-3, T12 *</b> | 4 (4,4)   | 23 (25)   |              |
| <b>Mottling skoru 4-5, T12 *</b> | 0 (0)     | 2 (2,2)   |              |
| <b>Mottling skoru 0-1, T18 *</b> | 24 (26,)  | 28 (30,4) | <b>0,012</b> |
| <b>Mottling skoru 2-3, T18 *</b> | 4 (4,4)   | 14 (15,2) |              |
| <b>Mottling skoru 4-5, T18 *</b> | 0 (0)     | 9 (9,8)   |              |
| <b>Mottling skoru 0-1, T24 *</b> | 24 (26,1) | 24 (26,1) | <b>0,031</b> |
| <b>Mottling skoru 2-3, T24 *</b> | 3 (3,3)   | 14 (15,2) |              |
| <b>Mottling skoru 4-5, T24 *</b> | 1 (1,1)   | 5 (5,5)   |              |

\* Sayı (%)



**Şekil 4:** Mottling skoru 3 olan bir hasta



**Şekil 5:** Mottling skoru 3 olan bir hasta

Her bir ölçüm zamanında, mottling skoru 0-1 olan hastalar ile 2 ve üzeri olan hastaların kalp hızı, OAB, CVP, Hb, laktat, ScvO<sub>2</sub>, C(a-v)O<sub>2</sub> ve  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerleri, vazopresör kullanıp kullanmadıkları(vazopresör ve/veya inotropik) ajan, kapiller dolum zamanına göre dağılımları(T0 için 4,5 sn'den kısa veya uzun, diğer zaman aralıklarında 3,5 sn'den kısa veya uzun), idrar çıkışına göre dağılımları(ölçüm zamanından önceki 6 saatlik süre boyunca saatlik ortalama idrar miktarının hasta ağırlığına bölünmesi sonucu 0,5 ml/kg'dan az veya çok) ve mortalite ile ilişkileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Mottling skoru ve diğer parametreler ile ilişkisi

|                                         | Mottling skoru 0-1<br>(n=65), T0 | Mottling skoru ≥2<br>(n=27), T0 | p değeri         |
|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Kalp hızı, T0 *                         | 120,74 (±31,89)                  | 126,96 (±29,27)                 | 0,385            |
| OAB, T0 *                               | 77,88 (±14,81)                   | 73,41 (±11,79)                  | 0,131            |
| CVP, T0 *                               | 3,03 (±4,84)                     | 2,30 (±4,83)                    | 0,509            |
| Hb, T0 *                                | 10,78 (±2,3)                     | 11,11 (±2,37)                   | 0,533            |
| Laktat, T0 *                            | 3,94 (±3,71)                     | 7,39 (±5,06)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T0 *                             | 68,59 (±10,67)                   | 70,01 (±13,43)                  | 0,590            |
| C(a-v)O2, T0 *                          | 4,22 (±1,73)                     | 4,22 (±2,34)                    | 0,988            |
| ΔPCO2, T0 *                             | 7,07 (±3,58)                     | 7,03 (±3,88)                    | 0,959            |
| Vazopresör kullanımı<br>yok, T0 **      | 19 (20,6)                        | 1 (1,1)                         | <b>0,007</b>     |
| Vazopresör kullanımı<br>var, T0 **      | 46 (50)                          | 26 (28,3)                       |                  |
| Kapiller dolum<br>zamanı <4,5 sn, T0 ** | 57 (61,9)                        | 10 (10,9)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum<br>zamanı >4,5 sn, T0 ** | 8 (8,7)                          | 17 (18,5)                       |                  |
| Sağ **                                  | 25 (27,2)                        | 3 (3,3)                         | <b>0,009</b>     |
| Ex **                                   | 40 (43,4)                        | 24 (26,1)                       |                  |

|                                         | Mottling skoru 0-1<br>(n=61), T6 | Mottling skoru ≥2<br>(n=30), T6 | p değeri         |
|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Kalp hızı, T6 *                         | 117,11 (±33,25)                  | 117,13 (±28,84)                 | 0,998            |
| OAB, T6 *                               | 75,46 (±15,49)                   | 69,83 (±13,99)                  | 0,101            |
| CVP, T6 *                               | 2,85 (±3,96)                     | 2,60 (±5,90)                    | 0,833            |
| Hb, T6 *                                | 10,81 (±1,97)                    | 11,08 (±2,76)                   | 0,635            |
| Laktat, T6 *                            | 4,11 (±4,76)                     | 8,77 (±6,04)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T6 *                             | 71,1 (±7,82)                     | 67,98 (±12,34)                  | 0,221            |
| C(a-v)O2, T6 *                          | 4,32 (±1,70)                     | 4,45 (±2,18)                    | 0,752            |
| ΔPCO2, T6 *                             | 7,45 (±3,30)                     | 7,43 (±3,44)                    | 0,984            |
| Vazopresör kullanımı<br>yok, T6 **      | 18 (19,8)                        | 1 (1,1)                         | <b>0,004</b>     |
| Vazopresör kullanımı<br>var, T6 **      | 43 (47,3)                        | 29 (31,8)                       |                  |
| Kapiller dolum<br>zamanı <3,5 sn, T6 ** | 44 (48,4)                        | 3 (3,3)                         | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum<br>zamanı >3,5 sn, T6 ** | 17 (18,7)                        | 27 (29,7)                       |                  |
| İdrar çıkışı <0,5<br>ml/kg, T0-6 **     | 16 (17,6)                        | 15 (16,5)                       | <b>0,024</b>     |
| İdrar çıkışı ≥0,5<br>ml/kg, T0-6 **     | 45 (49,4)                        | 15 (16,5)                       |                  |
| Sağ **                                  | 25 (27,5)                        | 3 (3,3)                         | <b>0,003</b>     |
| Ex **                                   | 36 (39,6)                        | 27 (29,6)                       |                  |



|                                             | Mottling skoru 0-1<br>(n=57), T12 | Mottling skoru ≥2<br>(n=29), T12 | p değeri         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Kalp hızı, T12 *                            | 112,56 (±28,81)                   | 117,45 (±30,7)                   | 0,469            |
| OAB, T12 *                                  | 76,51 (±14,66)                    | 66,41 (±18,67)                   | <b>0,015</b>     |
| CVP, T12 *                                  | 3,18 (±3,97)                      | 2 (±5,29)                        | 0,251            |
| Hb, T12 *                                   | 10,62 (±1,77)                     | 10,96 (±2,49)                    | 0,522            |
| Laktat, T12 *                               | 4,19 (±5,8)                       | 9,61 (±6,72)                     | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T12 *                                | 70,64 (±8,53)                     | 69,7 (±14,23)                    | 0,760            |
| C(a-v)O2, T12 *                             | 4,15 (±1,70)                      | 4,72 (±2,99)                     | 0,357            |
| ΔPCO2, T12 *                                | 7,32 (±3,46)                      | 9,18 (±6,06)                     | 0,135            |
| Vazopresör kullanımı<br>yok, T12 **         | 14 (16,3)                         | 1 (1,2)                          | <b>0,015</b>     |
| Vazopresör kullanımı<br>var, T12 **         | 43 (50)                           | 28 (32,6)                        |                  |
| Kapiller dolum<br>zamanı <3,5 sn, T12<br>** | 41 (47,7)                         | 4 (4,6)                          | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum<br>zamanı >3,5 sn, T12<br>** | 16 (18,6)                         | 25 (29,1)                        |                  |
| İdrar çıkışı <0,5<br>ml/kg, T6-12 **        | 14 (16,3)                         | 17 (19,7)                        | <b>0,002</b>     |
| İdrar çıkışı ≥0,5<br>ml/kg, T6-12 **        | 43 (50)                           | 12 (14)                          |                  |
| Sağ **                                      | 24 (27,9)                         | 4 (4,6)                          | <b>0,008</b>     |
| Ex **                                       | 33 (38,4)                         | 25 (29,1)                        |                  |

|                                             | Mottling skoru 0-1<br>(n=52), T18 | Mottling skoru ≥2<br>(n=27), T18 | p değeri         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Kalp hızı, T18 *                            | 108,27 (±27,68)                   | 106,63 (±22,72)                  | 0,792            |
| OAB, T18 *                                  | 77,75 (±13,61)                    | 56,74 (±20,90)                   | <b>&lt;0,001</b> |
| CVP, T18 *                                  | 3,31 (±4,34)                      | 1,44 (±5,01)                     | 0,091            |
| Hb, T18 *                                   | 10,6 (±2,01)                      | 10,59 (±2,64)                    | 0,983            |
| Laktat, T18 *                               | 3,04 (±3,15)                      | 10,25 (±7,09)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T18 *                                | 69,21 (±9,57)                     | 71,48 (±10,1)                    | 0,349            |
| C(a-v)O2, T18 *                             | 4,37 (±1,68)                      | 4,42 (±2,75)                     | 0,917            |
| ΔPCO2, T18 *                                | 7,03 (±2,59)                      | 9,01 (±8,93)                     | 0,278            |
| Vazopresör kullanımı<br>yok, T18 **         | 15 (19)                           | 2 (2,5)                          | <b>0,028</b>     |
| Vazopresör kullanımı<br>var, T18 **         | 37 (46,9)                         | 25 (31,6)                        |                  |
| Kapiller dolum<br>zamanı <3,5 sn, T18<br>** | 40 (50,6)                         | 3 (3,8)                          | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum<br>zamanı >3,5 sn, T18<br>** | 12 (15,2)                         | 24 (30,4)                        |                  |

|                                    |           |           |              |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| İdrar çıkışı <0,5 ml/kg, T12-18 ** | 10 (12,6) | 15 (19)   | <b>0,001</b> |
| İdrar çıkışı ≥0,5 ml/kg, T12-18 ** | 42 (53,1) | 12 (15,2) |              |
| Sağ **                             | 24 (30,4) | 4 (5,1)   | <b>0,006</b> |
| Ex **                              | 28 (35,4) | 23 (29,1) |              |

|                                       | Mottling skoru 0-1 (n=48), T24 | Mottling skoru ≥2 (n=23), T24 | p değeri         |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Kalp hızı, T24 *                      | 116,21 (±31,11)                | 104,09 (±30,89)               | 0,128            |
| OAB, T24 *                            | 79,63 (±12,22)                 | 61,04 (±24,22)                | <b>&lt;0,001</b> |
| CVP, T24 *                            | 3,63 (±3,92)                   | 2,26 (±4,84)                  | 0,209            |
| Hb, T24 *                             | 10,47 (±1,94)                  | 10,43 (±2,58)                 | 0,942            |
| Laktat, T24 *                         | 2,68 (±2,23)                   | 9,19 (±7,34)                  | <b>&lt;0,001</b> |
| ScvO2, T24 *                          | 70,26 (±10,08)                 | 71,23 (±11,76)                | 0,733            |
| C(a-v)O2, T24 *                       | 4,22 (±1,70)                   | 4,30 (±2,81)                  | 0,885            |
| ΔPCO2, T24 *                          | 7,22 (±2,94)                   | 8,56 (±5,19)                  | 0,270            |
| Vazopresör kullanımı yok, T24 **      | 14 (19,7)                      | 3 (4,2)                       | 0,136            |
| Vazopresör kullanımı var, T24 **      | 34 (47,9)                      | 20 (28,1)                     |                  |
| Kapiller dolum zamanı <3,5 sn, T24 ** | 38 (53,6)                      | 3 (4,2)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn, T24 ** | 10 (14,1)                      | 20 (28,1)                     |                  |
| İdrar çıkışı <0,5 ml/kg, T18-24 **    | 9 (12,6)                       | 12 (16,9)                     | <b>0,004</b>     |
| İdrar çıkışı ≥0,5 ml/kg, T18-24 **    | 39 (54,9)                      | 11 (15,5)                     |                  |
| Sağ **                                | 24 (33,8)                      | 4 (5,6)                       | <b>0,009</b>     |
| Ex **                                 | 24 (33,8)                      | 19 (26,8)                     |                  |

\* Ortalama değer (± SS), \*\* sayı (%)

Laktat, kapiller dolum zamanı (T0 için 4,5 sn'den kısa veya uzun, diğer zaman aralıklarında 3,5 sn'den kısa veya uzun), idrar çıkışı (ölçüm zamanından önceki 6 saatlik süre boyunca saatlik ortalama idrar miktarının hasta ağırlığına bölünmesi sonucu 0,5 ml/kg'dan az veya çok) ve mortalitenin tüm ölçüm zamanlarında mottling skorunun 0-1 veya ≥2 olması ile korele olduğu görüldü. OAB'nin tanı anı ve tanıdan sonraki 6. saat ölçümü dışında 12., 18. ve 24. saatlerde ve vazopresör kullanımının da 24. saatteki ölçüm dışında mottling skorunun 0-1 veya ≥2 olması ile korele olduğu görüldü.

24 saatlik izlem boyunca hastalarda mottling skorunun herhangi bir ölçüm zamanında  $<2$  veya  $\geq 2$  olarak ölçülmesine göre hastaların sınıflandırılarak, ilgili grupların mortalite, yaş, BMI ( $<30$  veya  $\geq 30$ ), tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı (24 saat boyunca herhangi bir ölçüm anında  $<3,5$  sn veya  $>3,5$  sn), 24 saat boyunca vazopresör ilaç (vazopresör ve/veya inotropik) kullanım durumu, laktat değeri (24 saat boyunca 6 saatte bir yapılan laktat ölçümlerinde laktat değerinin  $<2$  mmol/L veya  $\geq 2$  mmol/L olması ile  $<2,5$  mmol/L ile  $\geq 2,5$  mmol/L olması) ve OAB'ye (24 saat boyunca  $<65$  veya  $\geq 65$  mmHg, ilk 24 saat içerisinde eksitus olan hastalar iki gruba da dahil edilmemiştir) göre kıyası Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Mottling skoru 24 saat içerisinde  $<2$  veya  $\geq 2$  olmasının mortalite, yaş, BMI, tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı, 24 saat boyunca vazopresör ilaç kullanım durumu, laktat değeri ile ilişkisi

|                                   | Mottling skoru $<2$<br>(n=53) | Mottling skoru $\geq 2$<br>(n=39) | p değeri         |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Sağ *                             | 24 (26,1)                     | 4 (4,4)                           | <b>&lt;0,001</b> |
| Ex *                              | 29 (61,5)                     | 35 (38)                           |                  |
| Yaş **                            | 60,25 ( $\pm 19,11$ )         | 69,13 ( $\pm 11,17$ )             | <b>0,006</b>     |
| SOFA, T0 **                       | 10,32 ( $\pm 3,67$ )          | 12,03 ( $\pm 2,70$ )              | <b>0,017</b>     |
| SOFA **                           | 12,06 ( $\pm 3,87$ )          | 14,21 ( $\pm 14,21$ )             | <b>0,002</b>     |
| SAPS 2 **                         | 66,45 ( $\pm 18,87$ )         | 89,95 ( $\pm 18,21$ )             | <b>&lt;0,001</b> |
| BMI $<30$ *                       | 37 (40,2)                     | 37 (40,2)                         | <b>0,003</b>     |
| BMI $\geq 30$ *                   | 16 (17,4)                     | 2 (2,2)                           |                  |
| Kapiller dolum zamanı $<3,5$ sn * | 37 (40,2)                     | 2 (2,2)                           | <b>&lt;0,001</b> |
| Kapiller dolum zamanı $>3,5$ sn * | 16 (17,4))                    | 37 (40,2)                         |                  |
| Vazopresör kullanımı var *        | 41 (44,5)                     | 36 (39,1)                         | 0,055            |
| Vazopresör kullanımı yok *        | 12 (13)                       | 3 (3,3)                           |                  |
| Laktat $<2$ mmol/L *              | 18 (19,6)                     | 3 (3,3)                           | <b>0,003</b>     |
| Laktat $\geq 2$ mmol/L *          | 35 (38)                       | 36 (39,1)                         |                  |
| Laktat $<2,5$ mmol/L *            | 23 (25)                       | 6 (6,6)                           | <b>0,004</b>     |
| Laktat $\geq 2,5$ mmol/L *        | 30 (32,3)                     | 33 (35,9)                         |                  |

\* Sayı (%), \*\* ortalama değer ( $\pm$  SS),

**Tablo 11:** Mottling skoru 24 saat içerişimde <2 veya ≥2 olmasının OAB ile ilişkisi

|                | Mottling skoru <2<br>(n=48) | Mottling skoru ≥2<br>(n=23) | p değeri |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| OAB <65 mmHg * | 16                          | 14                          | 0,028    |
| OAB ≥65 mmHg * | 32                          | 9                           |          |

\* Sayı (%)

24 saat boyunca mottling skorunun <2 veya ≥2 olması ile mortalite, yaş, BMI, tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı, laktat değeri (<2 mmol/L veya ≥2 mmol/L olması ile <2,5 mmol/L ile ≥2,5 mmol/L olması) ve OAB değerleri; istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Hasta grubumuzda en sık görülen ek hastalığın 7 tanesinin (DM [tip 1 veya 2], HT [esansiyel veya non esansiyel], koroner arter hastalığı, malignite [hematolojik veya non hematolojik], kalp yetmezliği [konjestif olan veya olmayan], kronik böbrek yetmezliği [evre 3-4-5] ve KOAH) 24 saat içerişinde mottling skorunun <2 veya ≥2 olması ile ilişkisi Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12:** Ek hastalıkların mottling oluşumu ile ilişkisi

|                 | Mottling skoru <2<br>(n=53) | Mottling skoru ≥2<br>(n=39) | p değeri |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| DM var *        | 14 (15,2)                   | 10 (10,8)                   | 0,933    |
| DM yok *        | 39 (42,3)                   | 29 (31,5)                   |          |
| HT var *        | 11 (11,9)                   | 14 (15,2)                   | 0,107    |
| HT yok *        | 42 (45,7)                   | 25 (27,1)                   |          |
| KAH var *       | 10 (10,8)                   | 11 (11,9)                   | 0,292    |
| KAH yok *       | 43 (46,7)                   | 28 (30)                     |          |
| Malignite var * | 8 (8,7)                     | 8 (8,7)                     | 0,498    |
| Malignite yok * | 45 (48,9)                   | 31 (33,7)                   |          |
| KY var *        | 9 (9,8)                     | 5 (5,4)                     | 0,583    |
| KY yok *        | 44 (47,8)                   | 34 (36,9)                   |          |
| KBY var *       | 7 (7,6)                     | 3 (3,3)                     | 0,401    |
| KBY yok *       | 46 (50)                     | 36 (39,1)                   |          |
| KOAH var *      | 6 (6,5)                     | 4 (4,4)                     | 0,871    |
| KOAH yok *      | 47 (51,1)                   | 35 (38)                     |          |

\* Sayı (%)

En sık görülen 7 ek hastalığın mottling oluşumu (mottling skoru  $<2$ ; oluşmadı veya  $\geq 2$ ; oluştu olarak baz alındığında) ile bir ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Hastaların mottling skoru 24 saat içerisinde azalan ve artan veya aynı kalan hastalar olarak iki gruba ayrılması ile bu grupların mortalite, yaş, BMI ( $<30$  veya  $\geq 30$ ), tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı (24 saat boyunca herhangi bir ölçüm anında  $<3,5$  sn veya  $>3,5$  sn), 24 saat boyunca vazopresör ilaç (vazopresör ve/veya inotropik) kullanım durumu, laktat değeri (24 saat boyunca 6 saatte bir yapılan laktat ölçümlerinde laktat değerinin  $<2$  mmol/L veya  $\geq 2$  mmol/L olması ile  $<2,5$  mmol/L ile  $\geq 2,5$  mmol/L olması) ve OAB'ye (24 saat boyunca  $<65$  veya  $\geq 65$  mmHg, ilk 24 saat içerisinde eksitus olan hastalar iki gruba da dahil edilmemiştir) göre kıyası Tablo 13 ve 14'te gösterilmiştir. Mottling skoru 24 saat boyunca "0" olarak ölçülen hastalar her iki gruba da dahil edilmemiştir.

**Tablo 13:** Mottling skorunun 24 saat içerisindeki değişiminin (azalanlar/aynı kalanlar veya artanlar) mortalite, yaş, BMI, tanı anındaki SOFA skoru, ilk 24 saat sonundaki SOFA ve SAPS 2 skoru, kapiller dolum zamanı, 24 saat boyunca vazopresör ilaç kullanım durumu, laktat değeri ile ilişkisi

|                                 | Mottling skoru azalan (n=8) | Mottling skoru aynı veya artan (n=50) | p değeri     |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Sağ *                           | 3 (5,1)                     | 7 (12,1)                              | 0,102        |
| Ex *                            | 5 (8,6)                     | 43 (74,1)                             |              |
| Yaş **                          | 64,38 (±17,42)              | 69,50 (±11,48)                        | 0,282        |
| SOFA, T0 **                     | 10,25 (±3,88)               | 11,92 (±3,10)                         | 0,179        |
| SOFA **                         | 12,0 (±4,40)                | 14,10 (±3,03)                         | 0,094        |
| SAPS 2 **                       | 63,13 (±15,68)              | 87,16 (±19,29)                        | <b>0,001</b> |
| BMI <30 *                       | 7 (12,1)                    | 46 (79,3)                             | 0,674        |
| BMI ≥30 *                       | 1 (1,7)                     | 4 (6,9)                               |              |
| Kapiller dolum zamanı <3,5 sn * | 3 (5,1)                     | 7 (12,1)                              | 0,102        |
| Kapiller dolum zamanı >3,5 sn * | 5 (8,6)                     | 43 (74,1)                             |              |
| Vazopresör kullanımı var *      | 7 (12,1)                    | 46 (79,3)                             | 0,674        |
| Vazopresör kullanımı yok *      | 1 (1,7)                     | 4 (6,9)                               |              |
| Laktat <2 mmol/L *              | 4 (6,9)                     | 5 (5,6)                               | <b>0,004</b> |
| Laktat ≥2 mmol/L *              | 4 (6,9)                     | 45 (77,6)                             |              |
| Laktat <2,5 mmol/L *            | 4 (6,9)                     | 8 (13,8)                              | <b>0,028</b> |
| Laktat ≥2,5 mmol/L *            | 4 (6,9)                     | 42 (72,4)                             |              |

\* Sayı (%), \*\* ortalama değer (± SS),

**Tablo 14:** Mottling skorunun 24 saat içerisindeki değişiminin (azalanlar/aynı kalanlar veya artanlar) OAB ile ilişkisi

|                | Mottling skoru azalan (n=8) | Mottling aynı veya artan (n=30) | p değeri |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| OAB <65 mmHg * | 3 (7,9)                     | 17 (44,7)                       | 0,335    |
| OAB ≥65 mmHg * | 5 (13,1)                    | 13 (34,2)                       |          |

\* Sayı (%)

Mottling skoru azalan grup ile artan veya aynı kalan grup karşılaştırıldığında, gruplar arası SAPS 2 değerlerinin ve laktat değerlerinin (hem 2 mmol/L'nin altı ve üstü hem de 2,5 mmol/L'nin altı ve üstü) istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 92 hastanın, 14 günlük süre içerisinde 64 tanesi (%69) eksitus ile sonuçlandı. %69'luk mortalite oranı yüksek olarak gözükse de sepsisli hastalarda mortalite %40'ın üzerine çıkabilmektedir (1). Eksitus olan grup ile sağ kalanların (28 hasta, %31) SOFA (hem tanı anında hem ilk 24 saat sonunda hesaplanan) ve SAPS 2 skorlarının anlamlı derecede farklı olduğu görüldü. (SOFA T0, SOFA ve SAPS 2 için p değerleri <0,001) SOFA ve SAPS 2 skorları sepsis nedeni olsun olmasın, yoğun bakıma yatan hastalar için kıymetli mortalite öngörücüsü skorum sistemleridir (135–137).

İlgili skorların yüksek olması daha fazla organ yetmezliği ile ilişkilidir. Hem SOFA hem SAPS 2 skoru daha yüksek olan sepsisli hastaların daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (138–140). Çalışmamızda da eksitus olan grubun her 3 skorum sisteminde aldığı puan istatistiksel olarak daha yüksekti.

Eksitus olan grubun, sağ kalanlara göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü. (sağ kalanlar için  $56,61 \pm 18,3$ , eksitus olanlar için  $67,25 \pm 15,04$ ;  $p = 0,004$ ) Artmış yaşın sepsisli hastalarda mortalite üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (25).

Çalışma grubundaki hastaların yatış endikasyonları incelendiğinde oldukça geniş bir yelpazede oldukları görülmektedir. Sadece enfeksiyon nedeni yatışların tüm hastaların yarısından az bir kısmını kapsadığı izlenmektedir. Örneklem grubumuzdaki bu dağılımın, enfeksiyon ağırlıklı bir yatış endikasyonuna göre yoğun bakım popülasyonunu daha orantılı bir şekilde yansıttığını düşünmekteyiz. Sepsis odağı olarak ilk sırada pnömoni oldukça yüksek bir oranla dikkati çekmektedir (70 hasta, %76,1). Pnömoni, yoğun bakımdaki sepsis hastalarında sıklıkla ilk sırada gelen bir enfeksiyon odağıdır (141,142). Sepsis odağının mortalite üzerine etkisi olduğu, idrar yolu gibi bazı enfeksiyon kaynaklarının daha düşük mortaliteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (143). Çalışmamızda enfeksiyon odağı

gruplarının arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. ( $p = 0,49$ ) Bu durumun enfeksiyon odaklarına göre gruplar ayrıldığında sayı homojenitesinin sağlanamaması ile ilişkilendiriyoruz.

Çalışmamızdaki hastaların 75'inin (%81,5) en az bir adet ek hastalığı mevcuttu. Ek hastalıkların dağılımı Tablo 4'te belirtilmiştir. En sık görülen 7 ek hastalığın (DM [tip 1 veya 2], HT [esansiyel veya non esansiyel], koroner arter hastalığı, malignite [hematolojik veya non hematolojik], kalp yetmezliği [konjestif olan veya olmayan], kronik böbrek yetmezliği [evre 3-4-5] ve KOAH) mortalite ilişkisi incelendiğinde hiçbirinin mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı görülmüştür. (DM için  $p=0,501$ , HT için  $p=0,066$ , KAH için  $p=0,833$ , malignite mevcudiyeti için  $p=0,086$ , KY için  $p=0,154$ , KBY için  $p=0,137$ , KOAH için  $p=0,975$ )

Sepsis tanısı almış olan hastaların tedavisine ve tedavinin monitörizasyonuna ivedilikle başlanması gerekmektedir. 2012 yılındaki Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nda ilk 3 saatlik ve 6 saatlik tedavi paketlerinden bahsedilmiştir, 2018 yılında yapılan revizyon ile bu paketlere ilk 1 saat paketi (1-hour bundle) de eklenmiştir (144). İlk 1 saatte hastadan kan kültürü dahil olmak üzere odak araştırması için kültür alınması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanması, laktat seviyesinin ölçülmesi, sıvı tedavisine başlanması ve OAB'nin 65 mmHg'nin üzerine çıkartılması önerilmektedir (144). Sıvı tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek için dinamik ölçümlerin statik parametreler veya fizik muayene bulgularına kıyasla öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği düşük tavsiye gücü ve düşük kanıt kalitesi ile güncel rehberde önerilmiştir (14). Kalp hızı, OAB, CVP, pulmoner kapiller oklüzyon basıncı basıncı (PAOP), ekokardiyografi vasıtası ile ölçülen sol ventrikül diyastol sonu hacmi (LVEDV), ultrason yardımı ile ölçülebilen inferior vena cava çapı (IVC), inferior vena cava kollapsabilitesi statik hemodinamik ölçüm parametreleri iken atım hacmi değişkenliği (stroke volume variation-SVV), nabız basıncı değişkenliği (pulse pressure variation-PPV), pleth variability index (PVI), doppler veya ekokardiyografi ile ölçülebilen aort kan akımı dinamik hemodinamik ölçüm parametrelerindendir (145).



Kalp hızı, OAB, CVP gibi statik parametreler sıvı durumu hakkında düşük kalitede bilgi verirler. Doku hipoksisini değerlendirmek için laktat, santral venöz oksijen satürasyonu(ScvO<sub>2</sub>), santral ven-arter karbondioksit parsiyel basınç farkı ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>), C(a-v)O<sub>2</sub>, idrar çıkışı gibi parametreler kullanılmaktadır (146–150).

Septik şok esnasında organ perfüzyonu ve ortalama arter basıncını sağlayabilmek için; göreceli hipovolemi vazokonstrüksiyon ile kompanze edilmeye çalışılır. Septik şok mikrodolaşımı etkiler, organ yetmezliğine ve mortaliteye yol açar (4,109). Mikrodolaşımın disfonksiyonunun tanımlanması ve farkedilmesi ciddi bir enfeksiyon durumunda oldukça güç olabilmektedir. Makrodolaşım parametrelerinin normal değer aralıklarında olduğu halde organ hipoperfüzyon bulguları ciddi enfeksiyonlarda kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (12,151). Mikrovasküler disfonksiyonun heterojenliği, mikrodolaşımın analizinin karmaşıklığını artırır (4,116). Mikrodolaşım bulgularını monitörize etmek septik şokta prognostik öneme sahiptir. Erken dönemde klinik veya biyolojik belirteçleri kullanarak mikrodolaşımı yatak başında gözlemleyebilmek çok kıymetli veriler sağlamaktadır (128,152). Hasta başında uygulanabilecek çeşitli muayene yöntemleri literatürde tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı kolaylıkla uygulanabilecek, fazla karmaşık alet gereksinimi olmayan yöntemler iken bazıları özelleşmiş, pahalı aletler vasıtası ile olmaktadır. Kapiller dolum zamanı (111), mottling skoru (7), oda-ayak sıcaklık farkı (153) gibi yöntemlerin uygulaması kolay olsa da sublingual mikrovideoskopi, ortogonal polarizasyon spektral veya sidestream karanlık alan görüntüleme gibi yöntemler her yerde bulunmayan pahalı yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (154). Lazer doppler ve near infrared spektroskopisi (NIRS) gibi yöntemler de kullanılabilirse de bu aletlerin de pahalı olması yaygın kullanımlarını sınırlamaktadır (105,154).

Septik şok esnasında mikrovasküler disfonksiyon heterojendir, çünkü her organı etkilemez veya etkilenen organın her bölümünü etkilemez (155,156). Değerlendirmesi kolay bir klinik belirti olan mottling skoru, genellikle diz çevresinde başlayan yamalı cilt rengi değişikliği olarak

tanımlanır. Heterojenik küçük damar vazokonstrüksiyonuna bağlıdır ve anormal cilt mikropfüzyonunu yansıttığı düşünülmektedir (7).

Mottling skoru ile ilgili yapılan çalışmalarda tanı anındaki değerlerin, tedavinin başlandığı ve hastanın göreceli olarak daha stabil hale geldiği, OAB, CI gibi çeşitli hemodinamik hedeflerin yakalandığı ikinci bir zamandaki (sıklıkla 6 saat sonra) değerlerle kıyaslandığı görülmüştür (7,157–159). Çalışmamızda klinik seyrin daha iyi anlaşılabilmesi için biz hastanın en kırılgan olduğu ilk 24 saat boyunca çoklu ölçüm yapmayı ve süreci daha yakından gözlemlemeyi tercih ettik. Tüm hastalara internal juguler veya subklavyen ven aracılığı ile santral venöz kateterizasyon uyguladık ve tüm hastaların 6 saatlik ara ile hastaların OAB, kalp hızı, CVP gibi makrodolaşım bulgularını, laktat, idrar çıkışı, santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>), santral ven-arter karbondioksit parsiyel basınç farkı ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>), C(a-v)O<sub>2</sub> gibi mikrodolaşımı yansıtan bulguları ölçtük, mikrodolaşımın fizik muayene bulgularından olan kapiller dolum zamanı ve mottling skorunu değerlendirdik.

T0 anında yapılan ölçümlerden OAB, C(a-v)O<sub>2</sub>, laktat, mottling skoru ve kapiller dolum zamanının sağ kalanlar ile eksitus olan grup arasında anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi. (p değerleri 0,019, 0,049, <0,001, 0,002 ve 0,004, sırasıyla). T6, T12, T18 ve T24 anında yapılan ölçümlerde ise OAB, laktat, mottling skoru ve kapiller dolum zamanının sağ kalanlar ile eksitus olan grup arasında anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi (p değerleri; T6 için 0,006, <0,001, <0,001, 0,001; T12 için 0,001, <0,001, <0,001 ve 0,001; T18 için <0,001, <0,001, 0,001, <0,001; T24 için <0,001, <0,001, 0,009 ve 0,001; sırasıyla). Tanı anındaki ölçümler dışında tüm ölçümlerde doku hipoksisini gösteren parametrelerden olan laktat, mottling skoru ve kapiller dolum zamanının uzamasının ve doku perfüzyonunun belirteçlerinden olan OAB'nin azalmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu hasta grubumuzdaki sonuçlardan anlaşılmaktadır. Makrodolaşım bulgularından CVP ve kalp hızı ile mikrodolaşımın belirteçlerinden ScvO<sub>2</sub>,  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> ve C(a-v)O<sub>2</sub> (T0 hariç diğer zamanlarda) değerlerinin sağ kalanlar ile eksitus olan gruplar arasında anlamlı derecede farklı olmaması dikkat çekicidir.

Yüksek CVP değerlerinin yeterli intravasküler sıvıyı yansıttığı hipotezine dayanarak yapılan çalışmalarda, yüksek CVP hedeflenen gruplarda daha yüksek pozitif sıvı dengesi ve daha yüksek mortalite görülmüştür (160). ScvO<sub>2</sub>'nin >%70 olarak hedeflenerek uygulanan sıvı tedavisinin sepsiste mortaliteyi azaltacağına dair yayınlar bulunmaktadır (147). Ancak belirli bir ScvO<sub>2</sub> değerinin hedeflenerek resüsitasyonun yönlendirilmesi Sepsiste Sağkalım Kampanyası kılavuzlarında yer almamaktadır (14). Mitokondriyal disfonksiyon, oksijen tüketimini bozan sitopatik hipoksi veya metabolik olarak aktif dokulardan kan akımını uzaklaştıran şantlaşma gibi durumlarda ScvO<sub>2</sub> doku hipoksisini yansıtmakta yetersiz kalmaktadır (95,161,162). Çalışmamızda sıvı tedavisi önerilen standart tedavi paketi baz alınarak, OAB >65 mmHg sağlanmaya çalışılarak titre edilerek uygulanmıştır. Hedef CVP veya ScvO<sub>2</sub> değerleri ulaşılmaya çalışılarak sıvı tedavisi yönlendirilmediği için; ilgili değerlerin mortalite üzerinde etkisiz olduğunu belirtmek doğru olmayacaktır.

Septik şoklu hastaların resüsitasyonu başladığı andan itibaren  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>'nin monitörizasyonu; kardiyak debinin yeterliliğini, doku perfüzyonunu yansıtabileceğini, sıvı ve/veya vazopresör tedavisini yönlendirebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (148). Ancak bu çalışmalarda yeterli perfüzyonu gösteren  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> eşik değeri 6 mmHg olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda hem sağ kalan hastalarda hem eksitus olan hastaların herhangi bir zaman diliminde  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerlerinin ortalamasının 6 mmHg'nın üstünde olduğu görülmüştür. Çalışmamız girişimsel değil gözlemsel bir çalışma olduğu için  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerlerinin mortalite ile bir ilişkisi olmadığını söylemek yetersiz olacaktır. Hedef  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerlerine ulaşıp ulaşılamaması ile mortalite ilişkisinin araştırılması bu konuyu daha iyi aydınlatacaktır kanaatindeyiz. Hedef değer olarak kapiller dolum zamanı veya laktat klirensi baz alınarak sepsis tedavisi düzenlenen hastaların mortalitesinin araştırıldığı, çok uluslu olarak yürütülen ANDROMEDA-SHOCK çalışmasında iki farklı tedavi algoritmasının uygulandığı gruplar arasında ScvO<sub>2</sub> ve  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> değerlerinin anlamlı olarak farklı görülmediği dikkati çekmektedir (113).

Çalışmamızda tüm ölçüm zamanlarında (T0, T6, T12, T18, T24) mottling skorunun sağ kalanlarda, eksitus olanlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (T0;  $0,43 \pm 0,95$  vs  $1,17 \pm 1,20$ ,  $p = 0,002$ , T6;  $0,39 \pm 0,99$  vs  $1,30 \pm 1,26$ ,  $p = <0,001$ , T12;  $0,43 \pm 0,92$  vs  $1,34 \pm 1,31$ ,  $p = <0,001$ , T18;  $0,54 \pm 0,99$  vs  $1,61 \pm 1,71$ ,  $p = 0,001$ , T24;  $0,61 \pm 1,16$  vs  $1,51 \pm 1,68$ ,  $p = 0,009$ ). Mottling skoru ciddiyeti ve kapladığı alana göre 0-1, 2-3 ve 4-5 olarak gruplandırıldığında, her ölçüm zamanında sağ kalanlar ve eksitus olan hastaların mottling skoruna göre 3 farklı gruba dahil olan hasta sayıları arasında anlamlı derecede farklılık bulunduğu görüldü (T0;  $p=0,032$ , T6;  $p=0,008$ , T12;  $p=0,027$ , T18;  $p=0,012$ , T24;  $p=0,031$ ). Bu iki bulgu bize mottling skorunun ne kadar yüksek olursa o kadar mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış mottling skorunun artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,21,158).

Hipotezimizi desteklemek için hastaları mottling skoru olmayan veya minimal olanlar (0 veya 1) ile belirgin mottling skoru olanlar (2 ve üzeri) olarak sınıflandırdığımızda ve her ölçüm zamanında bu gruplar arasında mortaliteye baktığımızda yine mottling skoru yüksek olan grupta mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük (T0;  $p=0,009$ , T6;  $p=0,003$ , T12;  $p=0,008$ , T18;  $p=0,006$ , T24;  $p=0,009$ ).

Ölçüm yapılan ilk 24 saat içerisinde, sepsis için uygulanan resüsitasyon çabalarının herhangi bir vaktinde, mikrodolaşım bozukluğunun bir bulgusu olarak 2 veya üzerinde mottling skoru oluşmuş olan hastaları, bu süreç içerisinde hiç mottling bulgusu olmamış veya sadece minimal mottling bulgusu olmuş hastalar ile kıyasladığımızda ise mortalitenin yine mottling oluşumu lehinde yüksek olduğunu gördük ( $p = <0,001$ ). Tüm bu bulgular bize tanı veya resüsitasyonun herhangi bir evresinde mottling skorunun artan derecelerde görülmesinin artmış mortalite açısından uyarıcı bir belirti olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda sıklıkla sepsis tanısı koyulan zaman ile 6 saatlik zaman sonrası değerler karşılaştırılıp mortalite ile ilişkilendirilmiş olduğu görülmektedir (157–159). Çalışmamızda biz süreci daha yakından takip edebilmek için 6 saatlik aralarla 24 saat boyunca ölçüm yaptık. 24 saatlik süre içerisinde de herhangi bir zamanda

artmış mottling skoru ile mikropenfüzyonun bozulduğu görülen hastalarda mortalitenin artmış olduğunu gördük.

Çalışmamızda; artmış mottling skoru olan hastalarda kapiller dolum zamanının ve laktat düzeyinin artmış olduğu ve OAB'nin daha düşük olduğu görülmektedir. Artmış laktat düzeyinin, artmış mottling skorunun ve uzamış kapiller dolum zamanının birbiri ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (109,153). Şok; artmış laktat seviyesi ve anormal periferik dolaşım bulgularının da görüldüğu doku hipoperfüzyon bulgularının mevcudiyeti olarak tanımlanmaktadır (163). Laktat yüksekliği, klirensi ve mortalite arasındaki yakın bağdan ötürü (164,165) Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nda hemodinamik resüsitasyonu yönlendirirken her 2-4 saatte bir ölçülen laktat seviyelerinin de dikkate alınması gerektiği zayıf kanıt düzeyi ve zayıf öneri ile önerilmiştir (14). Pek çok çalışma artmış laktat seviyeleri ile prognoz arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Normal sınır içerisinde olsa dahi, düşük laktat seviyelerinin daha az kritik sepsis düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (166). Laktat düzeyi 1,4 mmol/L'den daha az olan hastaların 1,4-2,3 mmol/L arasında olan hastalara göre daha az organ yetmezliği gelişme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (166). Yapılan bir başka çalışmada hipotansiyonu olmayan ancak laktat düzeyi >4mmol/L olan hastalarda hastane içi mortalitenin %96'lık bir özgüllük ile tahmin edilebileceği görülmüştür (167). Septik şoklu hastalarda artmış laktat düzeyinin mortalite riskini artırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (168–171).

Kapiller dolum zamanı, periferik dolaşımı değerlendirmenin basit, alet gerektirmeyen bir başka yöntemidir (111,172). Kapiller dolum zamanının da resüsitasyon çabaları sonucunda değışiklik göstererek, tedaviyi yönlendirebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (110,173). İmkanların kısıtlı olduğu merkezlerde kapiller dolum zamanının, septik şokta güvenilir bir klinik perfüzyon ve hasta ciddiyetini belirleme belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (168). Septik hastalarda mottling skoru, kapiller dolum zamanı ve laktat düzeylerine eş zamanlı olarak bakılan oldukça kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (174). Ancak bu çalışmalarda da

artmış mottling skorunun, kapiller dolum zamanına kıyasla daha iyi bir mortalite öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir.

Mottling skorunun resüsitasyon çabaları sonucu azalması ile mikroperfüzyonun düzelmesini gösterebileceğini hipotez olarak araştırdığımızda ise; mottling skoru 24 saat içerisinde azalan ve artan veya aynı kalan hastalar olarak iki gruba ayrılması ile mortalitenin değişmediğini gördük ( $p = 0,102$ ). İki grup arasında başlangıç SOFA, 24 saat sonundaki SOFA skoru arasında bir fark görülmemesine rağmen ( $p = 0,179$  ve  $0,094$ , sırasıyla) SAPS 2 skorlarının farklı olduğu görüldü. ( $p = 0,001$ ) Bu iki skorda aynı yönlü bir sonuca ulaşamamamız, hastaların daha ağır bir septik tabloda olup olmadıklarını söylemekte yetersiz kalmaktadır. İki gruptaki hastaların, 24 saat içerisinde kapiller dolum zamanının 3,5 saniyenin altında veya üstünde kalmış olmalarına göre ayrıldıklarında yine mottling skorunun azalmasının fark yaratmadığı görüldü ( $p = 0,102$ ). Mottling skorunun azalmadığı hastaların, daha yüksek laktat düzeyine sahip hastalardan oluştuğu görüldü. (Laktat 2 mmol/L'ye göre  $p = 0,004$ , laktat 2,5 mmol/L'ye göre  $p = 0,028$ ). Çalışmamızda laktat düzeyi dışında, mortalite ve diğer parametreler açısından bir farklılık görülmemesini mottling skoru azalan grupta kısıtlı hasta sayısı olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Mottling skoru oluşan 58 hastadan sadece 8'inin mottling skorunun azaldığı görülmüştür.

Mottling skoru ile ilgili yapılan çalışmalarda, literatürde resüsitasyon çabalarına yanıt olarak mottling skorunun değişkenliğinin araştırıldığı, mottling azalmasının mortalite ile ilişkilendiren sadece bir çalışmaya rastladık (7). Daha geniş hasta grubuyla yapılacak çalışmaların bu konuyu daha iyi aydınatabileceği kanaatindeyiz. Benzer bulgu olan kapiller dolum süresinin azalması veya laktat düzeylerinin düşürülmesi hedeflenerek uygulanan resüsitasyonun daha az organ yetmezliği ve daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (4,11,111,164,168,175).

Resüsitasyon sonrasında görülecek olan mottling skor değişiminin de benzer bir sonuç ile ilişkilendirilebilecek basit, hızlı, alet gerektirmeyen bir bulgu olabileceğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ

Mikrodolaşımı gösteren pek çok yöntem olsa da, bunların pek çoğu yüksek maliyete veya deneyime ihtiyaç duymaktadır. Mikrodolaşımın izlemi sepsis gibi kritik hastalık durumlarında hastalığın seyri, resüsitasyon çabalarına yanıtın izlemi açısından oldukça kıymetli bulgular vermektedir. Herhangi bir alete ihtiyaç duyulmaksızın ölçülebilen basit bir fizik muayene bulgusu olan mottling skorunun sepsisli hastalarda prognozunu seyrini gösterdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde, tanı veya resüsitasyonun herhangi bir evresinde mottling skorunun anlamlı şekilde sağ kalan ve eksitus olan hastalarda farklı bulunması, mottling skorunun kıymetli bir fizik muayene bulgusu olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde ilk 24 saat boyunca herhangi bir zamanda mottling skorunun oluşması da mortalite açısından uyarıcı olabilecek bir bulgudur.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Sepsis veya septik şok tanılı hastalarda, mikrodolaşımı gösteren fizik muayene bulgularından olan, diz bölgesindeki anormal cilt beneklenmesi olarak tarif edilen mottling skorunun hastaların mortalitesi ile ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif gözlemsel olarak yürütülen Çalışmamıza anabilim dalımıza bağlı yoğun bakım ünitelerine sepsis veya septik şok nedeni ile (sepsis tanısı uluslararası raporlarına göre konulan) yatışı gerçekleşmiş veya yoğun bakım ünitesinde başka bir sebepten dolayı yatmakta iken sepsis veya septik şok tanısı almış, 92 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yoğun bakım ünitesine yatış nedeni, sepsis odağı, komorbiditeleri kaydedilmiştir. Hastaların kalp atım hızı, ortalama arteriyel basıncı, vücut ısı, kapiller dolum zamanı, mottling skoru, arteriyel laktat düzeyi, hemoglobin düzeyi, saatlik idrar debisi, santral venöz basınç, santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO<sub>2</sub>), arteriyovenöz oksijen konsantrasyonu farkı (C[a-v]O<sub>2</sub>), venöz-arteriyel karbondioksit parsiyel basınç farkı ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>), kullanılmakta ise vazopresör/inotrop ajan adı ve infüzyon miktarı, 6 saat aralık ile toplam 24 saat boyunca ölçülmüştür. Hastaların sağ kalım açısından prognozunu değerlendirmek için SAPS 2 ve SOFA skorları hesaplanmıştır. Hastaların tanı aldıktan sonraki 14. gün itibarı ile sağkalımı kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızdaki 92 hastanın, 14 günlük süre içerisinde 64 tanesi (%69) eksitus ile sonuçlandı. Eksitus olan grup ile sağ kalanlar arasında tüm ölçüm zamanlarında mottling skoru anlamlı derecede farklı idi (T0; p= 0,002, T6; p= <0,001, T12; p= <0,001, T18; p= 0,001, T24; p= 0,009) Mottling skoru derecesi artışı ile (Skor 0-1/Skor 2-3/ Skor 4-5) tüm



zamanlarda mortalitenin de arttığı görülmüştür (T0;  $p=0,032$ , T6;  $0,008$ , T12;  $0,027$ , T18;  $p= 0,012$ , T24;  $p= 0,031$ ). 24 saatlik süre içerisinde mottling skorunun oluştuğu hastalarda mortalitenin oluşmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü (%54 mortaliteye karşın %89,  $p= <0,001$ ).

**Sonuç:** Septik şok mikrodolaşımı etkiler, organ yetmezliğine ve mortaliteye yol açar. Mikrodolaşım bulgularını monitörize etmek septik şokta prognostik öneme sahiptir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde, tanı veya resüsitasyonun herhangi bir evresinde mikrodolaşımın bir belirteci olan mottling skorunun artan derecelerde görülmesinin artmış mortalite açısından uyarıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

## 8. ABSTRACT

**Aim:** In patients diagnosed with sepsis or septic shock, the relationship between the mottling score, which is defined as abnormal skin mottling in the knee area, which is one of the physical examination findings showing microcirculation, and the mortality of the patients was investigated.

**Material and Method:** 92 patients who were admitted to the intensive care units of our department due to sepsis or septic shock (sepsis was diagnosed according to international consensus reports), or who were diagnosed with sepsis or septic shock while he was hospitalized in the intensive care unit for another reason were included in our prospective observational study. Age, height, weight, body mass index, indication for intensive care unit admission, source of sepsis and comorbidities of the patients included in the study were recorded. Patients' heart rate, mean arterial pressure, body temperature, capillary refill time, mottling score, arterial lactate level, hemoglobin level, hourly urine output, central venous pressure, central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>), arteriovenous oxygen concentration difference (C[a-v] O<sub>2</sub>), venous-arterial carbon dioxide partial pressure difference ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>), if used, the name of the vasopressor/inotropic agent and the amount of infusion were measured at 6-hour intervals for a total of 24 hours. SAPS 2 and SOFA scores were calculated to evaluate the prognosis of patients in terms of survival. Survival of the patients was recorded as of the 14th day after diagnosis.

**Results:** Of the 92 patients in our study, 64 (69%) died within a 14-day period. The mottling score was significantly different between the deceased group and the survivors at all measurement times (T0;  $p=0.002$ , T6;  $p<0.001$ , T12;  $p<0.001$ , T18;  $p=0.001$ , T24;  $p=0.009$ ) It was observed that mortality increased at all times with the increase in mottling

score (Score 0-1/Score 2-3/Score 4-5) (T0;  $p=0.032$ , T6; 0.008, T12; 0.027, T18;  $p=0.012$ , T24;  $p=0.031$ ). Mortality was found to be higher in patients with a mottling score within a 24-hour period compared to patients without a mottling score (89% versus 54%,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Septic shock affects the microcirculation, leading to organ failure and mortality. Monitoring the microcirculatory findings has prognostic importance in septic shock. The data we obtained in our study suggested that increasing levels of mottling score, which is a marker of microcirculation at any stage of diagnosis or resuscitation, can be used as a warning sign for increased mortality.

## 9. EKLER

### EK-1 HASTA TAKİP FORMU

| TAKİP FORMU                                 |              |                                                                        |      |         |     |
|---------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|------|---------|-----|
| Hasta Adı                                   | Yaş          | Boy                                                                    | Kilo | BMI     |     |
| Yatış Tanısı                                | Sepsis Odağı | SOFA                                                                   |      | SAPS II |     |
| Yatış Süresi                                | Komorbidite  | Sonuç: Sağ <input type="checkbox"/> / Eksitus <input type="checkbox"/> |      |         |     |
| Saat                                        | 0.           | 6.                                                                     | 12.  | 18.     | 24. |
| Kalp hızı                                   |              |                                                                        |      |         |     |
| TA – OAB                                    |              |                                                                        |      |         |     |
| CVP                                         |              |                                                                        |      |         |     |
| Vücut Isısı                                 |              |                                                                        |      |         |     |
| Kapiller dolum zamanı                       |              |                                                                        |      |         |     |
| Mottling Skoru                              |              |                                                                        |      |         |     |
| İdrar Debisi                                |              |                                                                        |      |         |     |
| Vazopresör adı/İnotrop adı infüzyon miktarı |              |                                                                        |      |         |     |
| Hb                                          |              |                                                                        |      |         |     |
| Laktat                                      |              |                                                                        |      |         |     |
| ScvO2                                       |              |                                                                        |      |         |     |
| C(a-v)O2                                    |              |                                                                        |      |         |     |
| P(v-a)CO2                                   |              |                                                                        |      |         |     |

Mottling skoru: 0: Bulgu yok 1: Diz bölgesinde bozuk para kadar beneklenme 2: Diz kapağının üst hizasını geçmeden beneklenme 3: Uyluğun yarısını geçmeksizin 4: Kasık bölgesini geçmeksizin 5: Kasık bölgesini de geçen

$$C(a-v)O_2 = [(Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,003)] - [(Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,003)]$$

$$P(v-a)CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$$

## 10. KAYNAKÇA

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;315:801–10.
- 2 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
- 3 Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014;2:380–6.
- 4 De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98–104.
- 5 De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41:791–9.
- 6 Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med* 2015;43:48–56.
- 7 Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011;37:801–7.
- 8 Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19:1–13.
- 9 Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* 2016;120:226–35.
- 10 Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 2016;42:2070–2.
- 11 Ait-Oufella H, Bourcier S, Lehoux S, Guidet B. Microcirculatory

- disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:271–5.
- 12 Vincent J-L, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9:1–4.
  - 13 Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9:1–7.
  - 14 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247.
  - 15 Ebert R V, Stead EA. Circulatory failure in acute infections. *J Clin Invest* 1941;20:671–9.
  - 16 Altemeier WA, Cole W. Septic shock. *Ann Surg* 1956;143:600.
  - 17 Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2001;50:620–8.
  - 18 Moreno R, Vincent J-L, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:686–96.
  - 19 Vic-Dupont V, Coulaud JP, Carbon C. Le choc au cours des infections (signes et étiologies). *Les Journées Réanimation l'Hôpital Claude Bernard, Libr Arnette Edn, Paris* 1968.
  - 20 Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care* 2016;35:105–9.
  - 21 de Moura EB, Amorim FF, da Cruz Santana AN, et al. Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2016;42:479–80.
  - 22 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *Jama* 1995;274:968–74.
  - 23 Rudd K, Johnson S, Agesa K, Lancet KS-T, 2020 undefined. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Elsevier n.d.

- 24 Kadri S, Rhee C, Strich J, Morales M, Chest SH-, 2017 undefined. Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States academic medical centers using clinical data. Elsevier n.d.
- 25 Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;311:1308–16.
- 26 Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009;13:120.
- 27 Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12:R158.
- 28 Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: Secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;doi: 10.1186/CC4854.
- 29 Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis\*. *Crit Care Med* 2007;35:410–5.
- 30 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
- 31 Uslan D, Crane S, ... JS-A of internal, 2007 undefined. Age-and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JamanetworkCom* n.d.
- 32 Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EMC. Influx of Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacteria in the Hospital Setting and the Role of Elderly Patients With Bacterial Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:325–31.
- 33 Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:401–6.

- 34 Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis. *Chest* 2016;150:1251–9.
- 35 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;20:864–74.
- 36 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530–8.
- 37 Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63–78.
- 38 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:775–87.
- 39 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801–10.
- 40 Fernando SM, Rochwerg B, Seely AJE. Clinical implications of the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Cmaj* 2018;190:E1058–9.
- 41 Murray CJL, Abraham J, Ali MK, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Jama* 2013;310:591–606.
- 42 Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Jama* 1995;273:934–41.
- 43 Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM An Int J Med* 1996;89:515–22.
- 44 Ziegler EJ, Fisher Jr CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative



- bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429–36.
- 45 Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15–21.
- 46 Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011;364:60–70.
- 47 Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:581–8.
- 48 Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama* 1995;274:639–44.
- 49 Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:438–46.
- 50 Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;8:1–8.
- 51 Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006;129:968–78.
- 52 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- 53 Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567–73.
- 54 Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2–4 mM admitted to the hospital.

- QJM An Int J Med 2015;108:279–87.
- 55 Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:202–10.
  - 56 Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The correlation between arterial lactate and venous lactate in patients with sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2018;33:116–20.
  - 57 Clec'h C, Fosse J-P, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:102–7.
  - 58 Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
  - 59 Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009;24:63–71.
  - 60 Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581–614.
  - 61 Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med* 2019;171:547–54.
  - 62 Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–38.
  - 63 Knaus WA, Sun X, Nystrom P-O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992;101:1656–62.
  - 64 Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:811–6.
  - 65 Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care*

Med 2015;41:77–85.

- 66 Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2015;43:1938.
- 67 Thiery-Antier N, Biquet C, Vinault S, Meziani F, Boisramé-Helms J, Quenot J-P. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit Care Med* 2016;44:764–72.
- 68 van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg P, et al. Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: association with outcome and host response. *Crit Care Med* 2016;44:1338–46.
- 69 Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MOonitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017;45:781.
- 70 Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *Jama* 2011;306:2248–54.
- 71 Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009;41:469–79.
- 72 O'Brien Jr JM, Lu B, Ali NA, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007;35:345–50.
- 73 Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006;129:1432–40.
- 74 Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014;146:1205–13.
- 75 Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005;40:719–27.

- 76 van Vught LA, Klouwenberg PMCK, Spitoni C, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *Jama* 2016;315:1469–79.
- 77 Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *Jama* 1995;274:338–45.
- 78 Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu T. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1040–7.
- 79 Nessler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallédant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013;39:881–8.
- 80 Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014;29:87–95.
- 81 Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:62–9.
- 82 Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *Jama* 2015;313:1055–7.
- 83 Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al. Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:904–13.
- 84 Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *Bmj* 2016.
- 85 Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010;38:1276–83.
- 86 Meyer N, Harhay MO, Small DS, et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit Care Med* 2018;46:354.

- 87 Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *Jama* 2017;317:847–8.
- 88 Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2713–20.
- 89 National Heart and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network L. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213–24.
- 90 Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134–8.
- 91 Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:514–20.
- 92 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
- 93 Angus DC, Yealy DM, Kellum JA. Protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:386.
- 94 Group AI and the ACT. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–506.
- 95 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301–11.
- 96 Karon BS, Scott R, Burritt MF, Santrach PJ. Comparison of lactate values between point-of-care and central laboratory analyzers. *Am J Clin Pathol* 2007;128:168–71.
- 97 Boulpaep EL. THE MICROCIRCULATION. *Med. Physiol.*, Elsevier, 2009:482–503.
- 98 Vincent JL, De Backer D. Circ Shock *N Engl J Med* 2013;369:1726–34.

- 99 Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul J-L. Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:181–9.
- 100 Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care* 2015;19:1–7.
- 101 Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol EJA* 2014;31:371–80.
- 102 van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal-a yet unfinished puzzle. *Crit Care* 2011;15:1–9.
- 103 Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *J Am Soc Anesthesiol* 2005;103:249–57.
- 104 Du W, Liu D-W, Wang X-T, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care* 2013;28:1110-e1.
- 105 Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Appl Physiol Intensive Care Med* 2006:131–41.
- 106 Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. 2013.
- 107 Bourcier S, Joffre J, Dubée V, et al. Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Crit Care* 2017;21:1–8.
- 108 Becker L, Prado K, Foppa M, et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2012;27:316-e9.

- 109 Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37:934–8.
- 110 Hernandez G, Pedreros C, Veas E, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care* 2012;27:283–8.
- 111 Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:958–64.
- 112 Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2018;24:173–80.
- 113 Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 321, American Medical Association, 2019:654–64.
- 114 Lipcsey M, Woinarski NCZ, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care* 2012;2:1–9.
- 115 Neto AS, Pereira VGM, Manetta JA, Espósito DC, Schultz MJ. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:226–33.
- 116 Lima A, van Bommel J, Sikorska K, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1649–54.
- 117 Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999;5:1209–12.
- 118 Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007;15:15101–14.

- 119 Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PHJ, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 2005;9:1–6.
- 120 Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009;37:2875–81.
- 121 Pranskunas A, Pilvinis V, Dambrauskas Z, et al. Early course of microcirculatory perfusion in eye and digestive tract during hypodynamic sepsis. *Crit Care* 2012;16:1–9.
- 122 Jacquet-Lagrèze M, Allaouchiche B, Restagno D, et al. Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model. *Crit Care* 2015;19:1–12.
- 123 Sui F, Zheng Y, Li WX, Zhou JL. Renal circulation and microcirculation during intra-abdominal hypertension in a porcine model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:452–61.
- 124 Lima A, van Rooij T, Ergin B, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound identifies microcirculatory alterations in sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2018;46:1284–92.
- 125 Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018;44:281–99.
- 126 Buijs EAB, Reiss IKM, Kraemer U, et al. Increasing mean arterial blood pressure and heart rate with catecholaminergic drugs does not improve the microcirculation in children with congenital diaphragmatic hernia: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:343–54.
- 127 Meinders A-J, Nieuwenhuis L, Ince C, Bos W-J, Elbers PWG. Haemodialysis impairs the human microcirculation independent from macrohemodynamic parameters. *Blood Purif* 2015;40:38–44.
- 128 Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009;13:1–8.



- 129 Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *J Crit Care* 2012;27:531-e1.
- 130 Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825–31.
- 131 De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014;5:73–9.
- 132 Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Circ Physiol* 2007;293:H1065–71.
- 133 Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care* 2011;15:1–10.
- 134 Trzeciak S, McCoy J V, Phillip Dellinger R, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:2210–7.
- 135 Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. vol. 270. 1993.
- 136 Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. *Crit Care Med* 1995;23:1327–35.
- 137 Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
- 138 Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting

- mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Hear Lung* 2019;48:240–4.
- 139 Mohan A, Shrestha P, Guleria R, Pandey R, Wig N. Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit. *Lung India* 2015;32:313–9.
  - 140 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
  - 141 Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in Mainland China. *PLoS One* 2014;doi: 10.1371/journal.pone.0107181.
  - 142 Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1180–9.
  - 143 Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1204–13.
  - 144 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925–8.
  - 145 Cherpanath TG V, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneveld ABJ. Basic concepts of fluid responsiveness. *Netherlands Hear J* 2013;21:530–6.
  - 146 Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al. Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013;25:578–83.
  - 147 Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy A Randomized Clinical Trial. n.d.
  - 148 Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med*

2016;5:47.

- 149 Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. 2000.
- 150 Su L, Tang B, Liu Y, et al. P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>-directed resuscitation does not improve prognosis compared with SvO<sub>2</sub> in severe sepsis and septic shock: A prospective multicenter randomized controlled clinical study. *J Crit Care* 2018;48:314–20.
- 151 Boerma EC. The microcirculation as a clinical concept: work in progress. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:261–5.
- 152 Dubin A, Edul VSK, Pozo MO, et al. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 2008;36:535–42.
- 153 Bourcier S, Pichereau C, Boelle P-Y, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care* 2016;6:1–9.
- 154 De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent J-L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010;36:1813–25.
- 155 Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med* 2003;31:S221–30.
- 156 Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:1286–98.
- 157 Dumas G, Lavillegrand J-R, Joffre J, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* 2019;23:1–9.
- 158 Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2012;38:976–83.
- 159 Ferraris A, Bouisse C, Mottard N, et al. Mottling score and skin

- temperature in septic shock: Relation and impact on prognosis in ICU. PLoS One 2018;doi: 10.1371/journal.pone.0202329.
- 160 Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011;39:259–65.
  - 161 Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. Crit Care Clin 2001;17:219–37.
  - 162 Fink MP. Cytopathic hypoxia and sepsis: is mitochondrial dysfunction pathophysiologically important or just an epiphenomenon. Pediatr Crit Care Med 2015;16:89–91.
  - 163 Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the ESICM. Intensive Care Med 2014;40:1795–815.
  - 164 Vincent J-L, Quintairos e Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. Crit Care 2016;20:1–14.
  - 165 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:752–61.
  - 166 Wacharasint P, Nakada T, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. Shock 2012;38:4–10.
  - 167 Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. Jama 1994;272:1678–85.
  - 168 Morocho JP, Martínez AF, Cevallos MM, et al. Prolonged Capillary Refilling as a Predictor of Mortality in Patients With Septic Shock. J Intensive Care Med 2022;37:423–9.
  - 169 Marshall JC. Sepsis definitions: a work in progress. Crit Care Clin

- 2018;34:1–14.
- 170 Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 2019;45:82–5.
- 171 Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:280–6.
- 172 van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care* 2014;18:1–13.
- 173 Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care* 2014;4:1–9.
- 174 Jouffroy R, Saade A, Tourtier JP, et al. Skin mottling score and capillary refill time to assess mortality of septic shock since pre-hospital setting. *Am J Emerg Med* 2019;37:664–71.
- 175 Pickard A, Karlen W, Ansermino JM. Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg* 2011;113:120–3.