

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
SEPSİS TANILI HASTALARDA BAŞVURUDA ÖLÇÜLEN
İYONİZE KALSİYUM DÜZEYİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet ÇAK

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
SEPSİS TANILI HASTALARDA BAŞVURUDA ÖLÇÜLEN
İYONİZE KALSİYUM DÜZEYİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet ÇAK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI

KONYA 2023

ÖNSÖZ

Acil tıp asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve donanımları ile bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Sedat KOÇAK, Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a;

Hem asistanlık eğitimimde hem de zorlu tez yazım sürecinde bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI'ya;

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre boyunca nice nöbetleri beraber omuz omuza geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, personel, sekreter ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma;

Doğduğum günden itibaren en büyük destekçim olan, varlığından daima kuvvet bulduğum babam Yakup ÇAK'a, üzüntümde mutluluğumda yanımda olan kardeşlerim Ayşe Zehra ÇAK, Hatice AYDOĞDU ve Beyza TÜRKOĞLU'na;

Hayattaki en büyük şansım olan, nice zorluklara beraber katlandığımız, bu zorlu asistanlık sürecinde bana desteğini bir an bile esirgemeyen, benim eğitim hayatım için kendini ikinci plana alıp her daim yanımda olan biricik eşim Rukiye ÇAK'a

Bu süreçte çoğu zaman yanında olamayıp yeterince ilgilenemediğim ama nöbet sonrası eve geldiğimde canım babacım diyerek bana sarılan ve tüm olumsuzlukları üzerimden anında atmama vesile olan biricik kızım Melek ÇAK'a

Ve son olarak en büyük hayali oğlunu doktor önlüğü içinde görmek olan fakat ne yazık ki bu hayaline erişmeden ebedi aleme göç eden, şu anda bir yerlerden beni gördüğüne ve gururlandığına inandığım canım annem Ayşe ÇAK'a

Teşekkürlerimi sunuyorum ...

ÖZET

Acil Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsis Tanılı Hastalarda Başvuruda Ölçülen İyonize Kalsiyum Düzeyinin Prognostik Değeri

Giriş

Kalsiyum neredeyse tüm hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücre içi ve sistemik kalsiyum konsantrasyonları sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Ancak serum total kalsiyum konsantrasyonları hipoalbuminemi gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Kalsiyum metabolizmasının gösterilmesinde iyonize kalsiyum seviyesinin ölçümü daha önemlidir. Sepsis sırasında kalsiyum metabolizmasının sıkı kontrolü bozulmaktadır. Ancak sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen hastalarda iyonize kalsiyum seviyelerinin prognostik önemi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen olgularda iyonize kalsiyum seviyelerinin prognostik öneminin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem

Ocak 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında 24 aylık sürede Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başvurup acil YBÜ'ye sepsis tanısı ile yatırılan 228 hasta çalışmaya dahil edildi. Sepsis tanısında Sepsis-3 tanımı dikkate alındı. Hastaların demografik özellikleri, vital bulguları, Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi (SOFA), Hızlı Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi (qSOFA), başvuru iyonize kalsiyum ve total serum kalsiyum seviyeleri, başvurdaki kan gazı, hemogram ve biyokimya parametreleri, ilk 24 saatteki oksijen destek ihtiyacı ve vazopresör ihtiyacı, acil YBÜ kalış süresi, hastane yatış süresi, hastane sonlanımı, 7 ve 28 günlük mortalite durumu retrospektif olarak taranarak analiz edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $72,1 \pm 14,6$ (20-102 yıl) idi. Erkek/Kadın oranı 1.3/1 idi. Olguların ortalama iyonize kalsiyum düzeyi $1,07 \pm 0,20$ mmol/L, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi $9,20 \pm 1,06$ mg/dL idi. İyonize kalsiyuma göre hastaların %57,5'inde hipokalsemi, %32'sinde normokalsemi ve %10,5'inde hiperkalsemi vardı. Bu oranlar düzeltilmiş kalsiyuma göre sırasıyla %29,4, %64 ve %6,6 idi. İlk 24 saatte hastaların %20,2'sinde mekanik ventilasyon, %30,3'ünde vazopresör ihtiyacı gelişmişti.

Olguların %22,4'ü acil YBÜ'de kaybedilmişti. Yedi günlük mortalite oranı %25,4, yirmi sekiz günlük mortalite oranı %47,8 iken, hastane mortalite oranı %57,9'a kadar çıkmaktaydı. İyonize kalsiyum seviyesi hastane sonlanımı ($p=0,281$), 7 günlük mortalite ($p=0,136$) ve 28 günlük mortaliteye ($p=0,398$) göre değişmemekteydi. ROC analizlerinde, iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının 7 günlük mortalite (AUC=0,561, %95 GA 0,494-0,626, $p=0,188$), hastane sonlanımı (AUC=0,525, %95 GA 0,458-0,591, $p=0,517$) ve 28 günlük mortalitede (AUC=0,512, %95 GA 0,445-0,578, $p=0,761$) tek başına belirleyici olmadığı izlendi. İyonize kalsiyum seviyeleri, mortalite belirteci olarak anlamlı sonuç veren SOFA skoru, YBÜ kalış süresi ve hastanede kalış süresi ile de korele değildi.

Sonuç

Kalsiyum seviyelerinin gösterilmesinde iyonize kalsiyum, düzeltilmiş total serum kalsiyum seviyelerinden daha doğru bilgiler sağlayabilir. Sepsis olgularında hipokalsemi sıklığı oldukça yüksektir. Ancak sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen hastalarda iyonize kalsiyumun prognostik değeri sınırlıdır.

Anahtar kelimeler: İyonize kalsiyum, Düzeltilmiş kalsiyum, Sepsis, Yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

The Prognostic Significance of The Ionized Calcium Value Measured at Admission in Patients With Sepsis in The Emergency Intensive Care Unit

Introduction

Calcium plays an essential role in nearly all cellular processes. Therefore, cellular and systemic calcium concentrations are tightly regulated. The serum total calcium concentration is affected by many factors such as hypoalbuminemia. Ionized calcium is more important than corrected calcium for the assessment of calcium metabolism. Derangements in tight regulation of calcium metabolism frequently occur during sepsis. However, the prognostic value of ionized calcium in patients admitted to the intensive care unit (ICU) due to sepsis is not known exactly. The aim of our study is to evaluate the prognostic importance of ionized calcium level in patients admitted to the emergency ICU due to sepsis.

Material and methods

Between January 2020 and December 2021, within a 24 month period, 228 patients who were admitted to the emergency department of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine and hospitalized with the diagnosis of sepsis in the emergency ICU were included in the study. Sepsis-3 definition was considered in the diagnosis of sepsis. Demographic characteristics, vital signs, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Quick Sequential Organ Failure Assessment(qSOFA) score, admission ionized calcium and corrected calcium levels, admission blood gas analysis, hemogram and biochemistry parameters, vasopressor requirement and oxygen support requirement in the first 24 hours, length of emergency ICU stay and hospital stay, hospital outcome, 7-day and 28-day mortality were recorded retrospectively and analyzed.

Results

The mean age of the patients was 72.1 ± 14.6 (20-102 years). The male/female ratio was 1.3/1. The mean ionized calcium level of the cases was 1.07 ± 0.20 mmol/l, and the corrected by albumin calcium level was 9.20 ± 1.06 mg/dl. According to ionized calcium, 57.5% had hypocalcemia, 32% had normocalcemia, and 10.5% had hypercalcemia. These rates were 29.4%, 64% and 6.6%, respectively, according to corrected calcium. In first 24

hours mechanical ventilation and vasopressor treatment were required in 20.2% and 30.3%, respectively. 22.4% of the patients died in the emergency ICU. While the 7-day mortality rate 25.4%, the 28-day mortality rate was 47.8%, the hospital mortality rate was 57.9%. Ionized calcium level did not differ according to 7-day mortality ($p=0.136$), hospital outcome ($p=0.281$), and 28-day mortality ($p=0.398$). In ROC analyses, ionized calcium level was not predictive of 7-day mortality (AUC=0.561, 95% CI 0.494-0.626, $p=0.188$), hospital outcome (AUC=0.525, 95% CI 0.458-0.591, $p=0.517$), and 28-day mortality (AUC=0.512, 95% CI 0.445-0.578, $p=0.761$). Ionized calcium level was not correlated with SOFA, length of ICU stay, and length of hospital stay, which were significant indicators of mortality.

Conclusion

Ionized calcium can provide more accurate results than corrected total serum calcium in demonstrating calcium levels. The frequency of hypocalcemia is high in patients with sepsis. However, the prognostic value of ionized calcium is limited in patients admitted to the emergency ICU due to sepsis.

Key words: Ionized calcium, Corrected calcium, Sepsis, Intensive care unit

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER	IX
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SEPSİS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Risk faktörleri.....	10
2.1.6. Klinik bulgular	11
2.1.7. Sepsis göstergeleri.....	12
2.1.8. Sepsis tedavisi	17
2.2. İYONİZE KALSİYUM.....	20
2.2.1. Kalsiyum	20
2.2.2. Kalsiyum döngüsü.....	21
2.2.3. İyonize kalsiyum ölçüm yöntemleri.....	22
2.2.4. İyonize kalsiyum pH düzeltmesi	22
2.2.5. Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum	23
2.2.6. Total kalsiyum, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum karşılaştırılması	24

2.2.7. Yoğun bakım ünitesinde iyonize kalsiyum anormallikleri	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.2. Hastaların toplanması	26
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	26
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	26
3.5. Çalışma protokolü	27
3.6. Çalışmada kullanılan test ve yöntemler	27
3.6.1. İyonize kalsiyum seviyesinin ölçülmesi.....	27
3.6.2. SOFA ve qSOFA.....	28
3.6.3. GKS.....	29
3.7. İstatistiksel analiz	29
4. BULGULAR	31
4.1. Tanımlayıcı özellikler	31
4.2. Gruplar arası karşılaştırmalar	34
4.3. ROC analizleri.....	47
4.4. Korelasyon analizleri.....	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Ülkemizde YBÜ temelli sepsiste sık izlenen patojenler.....	7
Tablo 2. Enfeksiyon ve sepsis gelişiminde etkili risk faktörleri	11
Tablo 3. Sepsis semptom ve bulguları	12
Tablo 4. YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum çalışmaları.....	25
Tablo 5. SOFA skorlaması.....	28
Tablo 6. Glasgow Koma Skalası ve skorlaması.....	29
Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	31
Tablo 8. Hastaların vital bulguları.....	31
Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulguları	32
Tablo 10. Hastaların prognostik özellikleri, acil YBÜ ve hastane sonlanımları.....	34
Tablo 11. İyonize kalsiyuma göre kalsiyum seviyeleri arasında vital bulgular ve prognoz özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 12. Düzeltilmiş kalsiyuma göre kalsiyum seviyeleri arasında vital bulgular ve prognoz özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 13. Yedi günlük mortaliteye göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 14. Yedi günlük mortaliteye göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması.....	37
Tablo 15. Yedi günlük mortaliteye göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 16. Yedi günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum gruplarının dağılımı açısından karşılaştırılması	39
Tablo 17. Yedi günlük mortaliteye göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 18. Hastane sonlanımına göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 19. Hastane sonlanımına göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 20. Hastane sonlanımına göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	41

Tablo 21. Hastane sonlanımına göre olguların kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması....	42
Tablo 22. Hastane sonlanımına göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 23. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 24. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması	44
Tablo 25. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	45
Tablo 26. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 27. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması	46
Tablo 28. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği	47
Tablo 29. Yedi gün içerisinde kaybedilen olgularda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı.....	49
Tablo 30. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği	50
Tablo 31. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı.....	51
Tablo 32. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği	52
Tablo 33. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı.....	53
Tablo 34. İyonize kalsiyum, düzletilmiş kalsiyum ve kalsiyum seviyelerinin demografik, klinik ve laboratuvar bulgularıyla korelasyonu.....	54

Şekil 1. Vücuttaki kalsiyum miktarı ve kalsiyum formları	21
Şekil 2. İyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyuma göre kalsiyum seviyesinin sınıflandırılması.....	33
Şekil 3. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği.....	48
Şekil 4. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği.....	50
Şekil 5. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği.....	52



KISALTMALAR

Ag	:	Gümüş
AgCl	:	Gümüş klorür
ATP	:	Adenozin trifosfat
CRP	:	C reaktif protein
DIC	:	Disemine intravasküler koagülasyon
DKB	:	Diyastolik kan basıncı
FiO2	:	İnspire edilen havadaki oksijen miktarı
GFR	:	Glomerüler filtrasyon hızı
GKS	:	Glasgow Koma Skalası
ICD	:	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IL	:	İnterlökin
İSE	:	İyon selektif elektrotlar
MCP-1	:	Monosit kemoatraktan protein-1
NIMV	:	non-invaziv mekanik ventilasyon
OAB	:	Ortalama arteriyel basınç
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PaO2	:	Parsiyel oksijen basıncı
Pro-ADM	:	Pro-adrenomedülin
PTH	:	Parathormon
qSOFA	:	Hızlı Ardışık Organ Yetersizlik Skorlaması
SIRS	:	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SKB	:	Sistolik kan basıncı

SOFA	:	Ardışık Organ Yetersizlik Skorlaması
SpO2	:	Oksijen satürasyonu
SS	:	Solunum sayısı
sTREM-1	:	Miyeloid hücre-1'den eksprese edilen solubler tetikleyici reseptör
suPAR	:	Suda çözünebilen ürokinaz tipi plaminojen reseptör aktivatörü
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
WBC	:	Beyaz küre sayısı
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyona karşı konak yanıtlarının bozulması sonucu ortaya çıkan yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanan sepsis her yıl dünya genelinde 30 milyondan fazla bireyi etkilemekte, 6 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Altta yatan dolaşım, hücrel ve metabolik anormalliklerle karakterize olan septik şok ise sepsisin şiddetli formudur ve mortalite oranı oldukça yüksektir. Sepsis insidansı 1991 yılından günümüze gelene kadar sürekli artış göstermiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından sepsis global bir sağlık önceliği olarak ilan edilmiştir. Sepsiste prognozu etkileyen çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Sosyoekonomik seviyesi ve eğitim seviyesi düşük olanlarda sepsis nedeniyle mortalite oranı daha yüksektir. Ancak mortaliteyi arttıran en önemli neden sepsis tanısının ve tedavisinin gecikmesidir (1-4)

Sepsisin en sık izlenen kaynakları respiratuvar, gastrointestinal, genitoüriner, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Hastaların küçük bir kısmında neden fungal, viral veya parazitik enfeksiyonlar olmasına rağmen, olguların büyük çoğunluğunda neden bakterilerdir. Sepsis hastalarının yaklaşık yarısında kaynak tespit edilememekte, kültür sonuçlarında patojen izole edilememektedir (1). Ancak uygun anti-mikrobiyal tedavinin erken başlanması klinik sonuçları iyileştirmektedir. Anti-mikrobiyal tedavinin başlama zamanı hakkındaki sonuçlar çelişkili olmasına rağmen, tedavi rehberleri ilk saat içerisinde tedavinin başlanmasını önermektedir (2).

Semptom ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle, sepsis tanısı gecikebilmektedir. Sepsis etkenleri değişkenlik gösterdiği ve etkenlere göre semptomlar değişebildiği için tanısal süreç zordur. Akut pulmoner emboli, akut miyokardiyal enfarktüs, akut pankreatit gibi durumlar sepsis kliniğini taklit edebilmektedir. Sepsis tanısı için hasta öyküsü, klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler birlikte değerlendirilmelidir (3,4).

İnsan vücudunda en çok bulunan mineral olan kalsiyum hücre içi sinyal iletimi, kas kontraksiyonu ve koagülasyon gibi metabolik süreçlerde önemli bir düzenleyicidir. Kalsiyumun büyük kısmı (%99) kemiklerde hidroksiapatit kristalleri halinde bulunmaktadır, metabolik aktivitelerden sorumlu olan küçük bir kısmı ekstrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Serum ve plazmada bulunan serbest iki değerlikli kalsiyum katyonu iyonize kalsiyum şeklinde isimlendirilmektedir. Serbest kalsiyum ve proteinlere

bağlı kalsiyum denge içerisinde bulunmaktadır. Kalsiyumun taşınmasında en önemli protein olan albümin kalsiyum seviyelerini etkilemektedir. Albümin seviyelerine göre düzeltme yapıldığında daha doğru sonuçlar elde edilmektedir. Ancak total kalsiyum ve albümine göre düzeltilmiş kalsiyum kullanıldığında olguların önemli bir kısmında kalsiyum düzeyleri yanlış sınıflandırılmakta, iyonize kalsiyum seviyeleri ise daha doğru sonuçlar vermektedir. Asit-baz durumu ve albümin konsantrasyonlarından etkilenmediği için YBÜ ortamında kalsiyum seviyesinin değerlendirilmesinde iyonize kalsiyum daha değerlidir (5,6).

Kritik hastalıklarda kalsiyum homeostazisi bozulmaktadır, YBÜ hastalarının önemli bir kısmında hipokalsemi veya hiperkalsemi izlenmektedir. YBÜ hastalarında iyonize kalsiyumun seviyelerinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (7-9). Sepsis hastalarında da benzer şekilde kalsiyum döngüsünün bozulduğu belirtilmiştir (10). Ancak iyonize kalsiyum seviyesinin sepsis hastalarındaki prognostik önemi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda bu nedenle sepsis tanısıyla acil YBÜ'ye kabul edilen hastaların tanı anındaki iyonize kalsiyum seviyelerinin sepsis şiddeti, acil ve hastane sonlanımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS

2.1.1. Tanım

İlk sepsis tanımlamaları sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) şeklinde yapılmıştır. En az iki SIRS kriterine ek olarak (vücut sıcaklığının 38°C 'nin üzerinde veya 36°C 'nin altında olması, nabız $>90/\text{dk}$, solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ olması, nötrofili (nötrofil sayısı $>12,000/\text{mm}^3$) veya nötropeni (nötrofil sayısı $<4000/\text{mm}^3$) enfeksiyonun varlığının gösterilmesi sepsis olarak tanımlanmıştır. Ancak ilk sepsis tanımı sepsis hastalarını enfeksiyona normal yanıt veren hastalardan veya enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan inflamatuvar durumlardan her zaman ayıramamaktaydı. Sepsis tanımı 90'lı yıllar sonrasında geliştirilmiş, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu spesifitesinin düşük olması, her zaman enfeksiyon ile ortaya çıkmaması nedeniyle tanımlamalardan çıkarılmıştır (11,12). Bone ve ark'nın 1989 ve 1992 yıllarında yaptığı ilk tanımlar göz önünde bulundurularak sepsis enfeksiyona karşı uygun olmayan sistemik bulgular şeklinde tanımlanmıştır. 1992 yılındaki konsensüs panelinde şiddetli sepsis, akut organ disfonksiyonu ile komplike olan sepsis şeklinde; septik şok ise hiperlaktatemi ve sıvı resüsitasyonuna rağmen dirençli hipotansiyon şeklinde tanımlanmıştır (13,14). 2001 yılında sepsis tanısını kolaylaştırmak için çeşitli klinik ve laboratuvar göstergeler ile sepsis tanımı desteklenmiştir. Bu tanımlaya göre sepsis hastaları septisemiden şiddetli sepsise kadar sınıflandırılmış, septik şok ise hipotansiyonun belirgin bir bulgu olduğu en ağır sepsis formu olarak ifade edilmiştir (15). Yeni tanımlamayla birlikte sepsis ve septik şok insidansı artış göstermesine rağmen, spesifite problemi çözülememiştir. Ancak erken tanıya olanak sağlamıştır. Sepsis için en güncel tanımlama ise 2016 yılında Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüsü'nde yapılmıştır. Bu konsensüste sepsis; enfeksiyona karşı bozulan konak yanıtlarının sonucunda yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu şeklinde tanımlanmıştır. Septik şok ise dolaşım sistemi, metabolik ve hücresel anormalliklere karakterize mortaliteyi arttıran sepsisin bir alt grubu olarak sınıflandırılmıştır (16). Septik şok tanımında ise ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg üzerinde tutulması için vazopresör ihtiyacı olan hipotansiyon varlığı ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olması temel alınmıştır. Septik şok varlığında hastane mortalite oranının $\%40$ 'ın üzerinde olduğu ifade edilmiştir. Organ yetmezliğinin

tanımlanmasında Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi (SOFA) skoru dikkate alınmıştır. SOFA skorunun 2 veya üzerinde olması mortalitede %10 artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Mortalitenin yüksek olması nedeniyle tedavinin gecikmemesi için SOFA skoru basitleştirilerek qSOFA oluşturulmuştur. Bu skorlama laboratuvar parametresi içermediği için hastane öncesinde hesaplanabilmektedir. Mental, kardiyovasküler ve respiratuvar değerlendirmeyi temel almaktadır. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının 100 mmHg'nın altında olması; takipne, solunum hızının 22/dk'nın üstünde olması; mental durum değişikliği ise Glasgow Koma Skalasının 15'in altında olması şeklinde tanımlanmıştır. SIRS kriterlerine göre daha yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen, sepsis tanısından ziyade özellikle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilecek hastaların erken belirlenmesini amaçlamaktadır (18,19).

Sepsis ile ilişkilendirilen çeşitli terimlerin bilinmesi ile sepsis daha iyi anlaşılabilir (20):

- Enfeksiyon; normalde steril olan dokuların organizmalar tarafından istila edilmesi ve enfeksiyöz patolojiye yol açması
- Bakteriyemi; kanda canlı bakterinin bulunması
- Sepsis-1; 1991 yılındaki sepsis tanımıdır; bu tanıma göre sepsis iki veya daha fazla SIRS kriterinin varlığında, enfeksiyona karşı sistemik yanıt şeklinde tanımlanmıştır.
- Sepsis-2; 2001 yılındaki sepsis tanımıdır; SIRS tanımından ziyade enfeksiyon şüphesi veya enfeksiyonun gösterilmesini temel alır.
- Sepsis-3; 2016 yılındaki tanımdır; enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtlarının neden olduğu yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanmıştır. SOFA ve qSOFA değerlendirmelerini temel alır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Sepsisin gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bildirilen sepsis insidansları ise kullanılan sepsis tanımları, enfekte eden organizma türü, raporlama mekanizması (ICD hastalık kodlarının kullanımı vb.), oksijen desteği veya YBÜ ihtiyacı varlığına göre değişmektedir. Bu faktörler nedeniyle bölgeler arasında belirgin farklılıklar izlenmektedir. Sepsis insidansı özellikle yüksek gelirli ülkelerde yapılan çalışmalarda bildirilmiş ve sepsis nedeniyle yılda 2,8 milyon ölüm izlendiği ifade edilmiştir. Birleşik Devletler'de şiddetli sepsis insidansının yılda 750,000 vakadan fazla olduğu (300/100,000) belirtilmiştir.

İngiltere’de ise YBÜ tabanlı çalışmalarda sepsis prevalansının tüm YBÜ başvurularının %27’sine kadar ulaştığı ifade edilmektedir. Bu oran Birleşik Devletler’de %12 olarak gözlenmiştir (21,22). Yakın bir zaman önce Asya ülkelerinde yapılan 22 merkezli bir çalışmada 386 yetişkin YBÜ’de sepsis sıklığı değerlendirilmiş, düşük-orta gelirli ülkelerde %20,9, orta-yüksek gelirli ülkelerde %24,5, yüksek gelirli ülkelerde ise %21,3 bildirilmiştir. Düşük gelirli ülkelerde hastaların daha genç olduğu bildirilmiştir. Genel mortalite oranı %32,6 iken düşük gelirli ülkelerde mortalite oranının daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Baykara ve ark’nın (23) 2018 yılında ülkemizde yaptığı çalışmada 94 hastaneden 132 YBÜ değerlendirilmiştir. Çalışmada YBÜ’de enfeksiyon oranı %15,8, enfeksiyon+SIRS oranı %13,5, şiddetli sepsis oranı %17,3, septik şok oranı ise %13,5 bildirilmiştir. Mortalite oranları ise enfeksiyon grubunda %24,8, enfeksiyon+SIRS olgularında %31,2, şiddetli sepsis grubunda %55,7, septik şok grubunda ise %70,4 bildirilmiştir. Ülkeler arasındaki bu farklılıkta YBÜ yatak sayısının önemli bir etkisi olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca eski SIRS kriterlerini kullanan çalışmalarda beklendiği üzere olduğundan daha yüksek insidans ve prevalanslar bildirilmektedir (24). 2017 yılında yapılan “Global Hastalık Yüku” çalışmasında dünya genelinde 48,9 milyon sepsis vakası olduğu, 11 milyon ölüme neden olduğu, tüm global ölümlerin yaklaşık %20’sinin sepsis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25).

Sepsis olgularının büyük çoğunluğu 65 yaş ve üzeri olgularda izlenmektedir. Buna rağmen, yaşlı popülasyonda sepsis insidansı olduğundan daha düşük bildirilmektedir. Sepsis taraması ve farkındalığının artması ile sepsis bildirme oranları artış gösterebilir. Maternal ve neonatal sepsis haricindeki sepsislerin dünya genelinde olduğundan daha az bildirilme eğilimi olduğu ve sepsis sıklığının bilinenden çok daha yüksek olabileceği ileri sürülmüştür. Hastane ölümlerinin 1/3-1/2’si sepsise atfedilmektedir. Bu veriler sıklıkla yüksek gelirli ülkeleri temsil etmektedir, ancak sepsise bağlı ölümler sıklıkla düşük gelirli ülkelerde görülmektedir. Dünya genelinde akciğer enfeksiyonlarından ölümlerin %90’ı düşük gelirli ülkelerde izlenmektedir ve genellikle Asya ve Afrika ülkelerinde görülmektedir (26).

Sepsis diğer nedenlerden ötürü ölmekte olan hastaların son hastalığı olabilir. Bu gerçeğin, hastane servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yaşlı ve zayıf hastaların artan sayıda kabulü bağlamında hatırlanması özellikle önemlidir. Sepsis kaynaklı temel mortalite oranının sendrom doğasının bir parçası olması çok muhtemeldir ve tüm bilgi, çaba ve tedavilere rağmen pratikte ölüm oranlarının sıfıra düşmesini mümkün değildir (27).

Sepsis insidansı ile ilişkili diğer faktörler içerisinde immün yetmezlik, ilaç direnci, ırk ve mevsim yer almaktadır. Afro-Amerikan kökenlilerde sepsis insidansının daha yüksek olduğu, yine sepsis insidansının kışın yükseldiği bildirilmiştir (24,28).

2.1.3. Etiyoloji

Sepsis herhangi bir mikroorganizmadan kaynaklanabilir. Etiyolojinin çok çeşitli olması klinik bulguların da çeşitli olmasına neden olmaktadır. Sepsis, toplu yerleşim yerlerinden kaynaklanabilir veya hastanede ya da başka bir sağlık kuruluşunda kalmanın bir sonucu olabilir. Hastanede tedavi edilen sepsis vakalarının yaklaşık %80'i toplumda ortaya çıkar. Sepsise yol açan en yaygın enfeksiyon bölgesi akciğerdir (vakaların %64'ü), ardından abdomen (%20), kan dolaşımı (%15), renal sistem ve genitoüriner yollar (%14) gelir (29,30).

Sepsis hastaları arasında Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar yaklaşık eşit sıklıktadır. En sık izlenen mikro-organizmalar *Staphylococcus aureus* (Gram-pozitif) ve *Pseudomonas* türleri ve *Escherichia coli* (Gram negatif) türleridir (29,31). Ülkemizde yapılan YBÜ temelli kapsamlı bir çalışmada ise solunum sistemin en sık izlenen sepsis kaynağı olduğu, en sık izole edilen patojenin ise sırasıyla *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Escherichia coli* türleri olduğu ifade edilmiştir. Tablo 1'de ülkemizde sık izlenen patojenler gösterilmiştir (23).

2.1.4. Patofizyoloji

Sepsis enfeksiyona karşı konağın sistemik immün yanıtlarının bozulmasıyla karakterizedir. Patern tanıma reseptörleri (Toll-like reseptör vb.) ile patojenin tanınması sonrasında nükleer faktör κB ve nötrofillerin aktivasyonu aracılığıyla hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar mediatörler salınır. Tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 1, 2, 6 ve 8 gibi sitokinler nötrofil-endotel hücre adezyonuna neden olarak kompleman ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Bu sürecin sonunda mikrotrombüsler oluşur. Sepsis, anerji, lenfopeni ve sekonder enfeksiyonlarla karakterize olan bir immünsupresyon fazının izlendiği, enfeksiyona karşı abartılı, sistemik, proinflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilmektedir. Sepsis sonrası sağ kalan hastalarda immün yetmezliği olmayan olgularda patojen olmayan nazokomiyal enfeksiyonlar gelişebilmekte, latent virüsler aktive olabilmektedir. Sepsiste izlenen T hücre fonksiyonlarının inhibisyonunda programlı hücre ölümü protein 1 ve interlökin 7 yolağının önemi yakın bir zaman önce anlaşılmıştır. Bu yolağın erken sepsiste izlenen immünsupresyonla ilişkili olduğu

düşünülmektedir (32,33). Proinflamatuvar sitokinler, lökositlerin ve kompleman sisteminin aktivasyonuna, endotelial adezyon moleküllerinin ve kemokin ekspresyonunun değişmesine, doku faktörü üretimine ve hepatik akut faz reaktanlarının indüklenmesine neden olur. Sepsiste, konak hücre ve dokuların kollateral hasarı veya ölümü ile sonuçlanan bu süreçte bağışıklık tepkisinin abartılı olması önemli rol oynamaktadır (20).

Tablo 1. Ülkemizde YBÜ temelli sepsiste sık izlenen patojenler

Patojen	Total	Enfeksiyon	Enfeksiyon + SIRS	Şiddetli sepsis	Septik şok
Gram negatif	78,7	77	78,5	76	83,3
Acinetobacter türleri	33,7	34,7	33,3	32,8	33,9
Karbapenem dirençli	25,2	22,9	25,3	23,9	28,5
Kolistin dirençli	0,7	0,6	0,8	0,5	1,0
Pseudomonas türleri	16,4	13,6	17,4	18,3	16,1
Karbapenem dirençli	4,4	3,7	6,3	4,7	3,2
Kolistin dirençli	0,4	0	0,8	0	1,0
Klebsiella türleri	16	14,2	15,8	12,2	22,0
Karbapenem dirençli	6,3	6,2	6,3	3,3	9,7
Kolistin dirençli	0,4	0	0,8	0	1,0
Escherichia coli	5,4	7,4	4,7	3,7	5,9
Serratia marcescens	1,7	1,8	1,5	2,8	0,5
Proteus türleri	1,4	1,7	0	2,8	0,5
Enterobacter türleri	1,1	1,2	0	1,8	1,0
Diğer	2,7	1,8	5,5	1,4	3,2
Gram pozitif	15,5	16,1	16,6	19,2	10,2
Staphylococcus aureus	8,9	9,9	10,3	9,8	6,4
MRSA	6,7	8,0	9,5	5,6	4,8
Enterococcus türleri	5,5	5,6	6,3	6,5	3,7
VRE	0,4	0,6	0	0,9	0
Diğer	1,2	0,6	0	3,3	0
Mantar	4,9				
Candida türleri	4,7	4,9	4,7	3,7	5,4
Aspergillus türleri	0,3	0	0	0	1,0
Virüsler	0,7				
H1N1	0,7	1,9	0	0,9	9

Sepsiste hem inflamatuvar hem de koagülasyon kaskadlarının eşzamanlı aktivasyonu ile inflamatuvar ve hemostatik yollar kesişmektedir. Bu etkileşimin spektrumu hafif trombositopeniden fulminan Dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) kadar değişebilir. Sepsiste koagülasyon bozukluğunun etiyolojisi çok yönlüdür. Sepsise bağlı

ortaya çıkan hiperkoagülabileiteye bozulan endotel hücrelerinden salınan doku faktörünün nedene olduğu düşünülmektedir. Invitro deneysel çalışmalarda, inflamasyonun neden olduğu trombin üretiminin doku faktörünün bloke edilmesiyle tamamen inhibe edildiği gösterilmiştir. Doku faktörü trombin üretimi, trombosit aktivasyonu ve trombosit-fibrin pıhtılarının oluşumu ile sonuçlanan koagülasyon kaskadının sistemik aktivasyonuna neden olur. Bu mikrotrombüsler doku hipoksisi ve organ disfonksiyonu ile sonuçlanan lokal perfüzyon defektlerine neden olabilir (34,35).

Prokoagülan etkilere ek olarak, normalde koagülasyon kaskadını durduran protein C ve anti-trombin etkisi azalmaktadır. Protein C, trombomodülin ile aktif formuna dönüşmektedir. Aktive protein C faktör Va ve VIIa'yı protein S ile birlikte parçalayarak anti-koagülan etki göstermektedir. Protein C'nin TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın inhibisyonu, nötrofil ve monosit adezyonunun endotele sınırlanması yoluyla güçlü anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Sepsis gibi şiddetli sistemik inflamasyonu olan hastalarda plazma protein C seviyesi, S seviyesi ve trombomodülin üretimi azalmıştır, bu nedenle koagülasyon kaskadı koagülan yönde çalışmaktadır (36).

Sepsis hastalarında aynı zamanda fibrinolizis süreci de azalmıştır. TNF- α ve IL-1 β seviyeleri artış gösterdikçe, vasküler endotel hücrelerden plazminojen aktivatörleri salgılanmaktadır. Plazmin aktivasyonunda ortaya çıkan artış, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1'deki (PAI-1) sürekli artışla yavaşlatılır. Ancak net etki fibrinolizisin azalması, fibrinlerin ortadan kalkmasıdır, sürecin sonucunda ise mikrovasküler trombozis riski artmaktadır (37).

Sepsisin ilk aşamalarında izlenen proinflamatuvar durumunun yerini genellikle uzun süreli bir immünsupresyon almaktadır. İnflamatuvar sitokinlere yanıt olarak T helper ve T sitotoksik hücre sayısı azalmaktadır. YBÜ hastalarının değerlendirildiği postmortem çalışmalarda CD4+ ve CD8+ T hücre sayısından belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın özellikle dalak gibi lenfoid organlarda belirgin olduğu anlaşılmıştır. Buna ek olarak, endotoksinlere yanıt olarak IL-6 ve TNF gibi önemli sitokin üretiminin azaldığı görülmüştür. Sepsis hastalarında nötrofiller daha az kemokin reseptörü eksprese ederler ve IL-8'e karşı kemotaksis azalmıştır. Bu bulgular sepsis hastalarında immün sistemin bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara karşı etkili bir yanıt oluşturamadığını desteklemektedir (38,39).

Sepsiste izlenen doku ve organ hasarının altında yatan mekanizma hipoperfüzyon nedeniyle oksijenin hücrelere taşınamaması veya hücreler tarafından oksijen kullanımının azalmasıdır. Hipoperfüzyonun asıl nedeni ise kardiyovasküler disfonksiyondur. Çeşitli çalışmalarda septik kardiyomiyopati sıklığı %18-60 arasında değişmektedir. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin kardiyak miyositleri baskıladığı, mitokondriyal fonksiyonları bozduğu düşünülmektedir. Septik kardiyomiyopatının en belirgin özelliği akut başlangıçlı olması ve reversibl özellikte olmasıdır. Kardiyomiyopatide, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna, artmış sol ventrikül kompliyansı ile birlikte normal veya düşük sol ventrikül dolum basınçlarının eşlik ettiği (kardiyojenik şoktan farklı olarak) görülmektedir. İnflamatuvar mediatörlerin neden olduğu arteriyal ve venöz dilatasyonla birlikte venöz dönüşün azalması hipotansiyon ile sonuçlanmaktadır. Sepsiste arteriyol, venüller ve kapiller damarların hepsinde dilatasyon izlenmektedir. Bu durum, sıkı bağlantılardaki değişikliklere bağlı endotel bariyer fonksiyonunun bozulması ile intravasküler sıvının interstisyel boşluğa sızmasıyla şiddetlenmektedir. Mikrovasküler trombüs oluşumuna ek olarak, tariflenen bu hemodinamik bozulmalar doku ve organların hipoperfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Beslenemeyen hücrelerde anaerobik glikoliz oranı artmakta ve yan ürün olarak laktik asit üretilmektedir. İnflamatuvar yanıtla bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri mitokondriyal disfonksiyonu arttırarak ATP seviyelerini düşürmektedir. Hücresel seviyede meydana gelen bu değişimler çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerlemektedir (40-43).

Prokoagülan durum, lökosit adezyonunun artması ve vazodilatasyon sonucunda endotelin bariyer fonksiyonları bozulmaktadır. Bariyer fonksiyonunun bozulması ise interstisyel mesafelerde sıvı birikimine neden olmaktadır. Akciğerlerde alveol-endotel bariyerinin bozulması sonrasında ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ortaya çıkar, akciğer kompliyansının azalması ise akut respiratuvar distres sendromuna yol açabilir. Böbreklerde renal perfüzyonun azalması, akut tübüler nekroz ve küçük damar yapılarında meydana gelen defekler akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilir. Gastrointestinal sistemde mukozal bariyerin permabilitesinin artması, bakteriyel translokasyon ve luminal enzimlerin açığa çıkmasına neden olabilir. Sinir sisteminde ise bu sürecin sonucunda mental durum değişikliği izlenebilir. Bahsedilen endotelial değişiklikleri, kan-beyin bariyerini zayıflatarak toksinlerin, inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin merkezi sinir sistemine girmesine neden olur. Bunu izleyen serebral ödem değişiklikleri, nörotransmitter sistemlerinin bozulması, oksidatif stres ve beyaz cevher hasarı, hafif konfüzyondan

deliryum ve komaya kadar değişen klinik bir septik ensefalopati spektrumuna yol açar. Sepsisin katabolik bir ortam oluşturduğu bilinmektedir. Bağışıklık hücrelerini besleyecek glukoneogenez için amino asit üretmek üzere kasta hızlı ve önemli bir yıkım vardır. Ek olarak, artan insülin direnci hiperglisemiye neden olabilir (20).

2.1.5. Risk faktörleri

Sepsis gelişimi için bildirilen risk faktörlerinin çoğu hastaların enfeksiyon yatkınlığına odaklanmaktadır. İleri yaş, immüniteyi baskılayan hastalıklar, kanser, immünsupresif ilaçlar, diyabet, alkol istismarı, kataterler ve cilt bütünlüğünü bozan diğer diğer durumlar enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. İleri yaş aynı zamanda sepsis hastalarında mortaliteyi arttırmaktadır. Fiziksel inaktivite içindeki hastalarda sepsis geliştiğinde mortalite daha yüksek seyretmektedir. Enfeksiyonu olan hastalarda sepsis ve organ disfonksiyonu gelişiminde etkili risk faktörleri enfeksiyon yatkınlığı yaratan risk faktörleri kadar iyi bilinmemektedir. Ancak komorbidite, konağın genetik özellikleri ve patojen ilişkili faktörlerin sepsis gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Belirli tek nükleotid polimorfizmlerinin sepsis gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. En çok incelenen polimorfizmler Toll-like reseptör ve TNF- α ile ilişkilidir. YB'ye kabul edilen olguların yaklaşık yarısında nazokomiyal enfeksiyonlar gelişmektedir, bu nedenle hastalar sepsis açısından yüksek risklidir. Obezite sepsise yol açabilen reküren, nazokomiyal ve sekonder enfeksiyon riskini arttırmaktadır. YB hastalarında obezite ile ventilatör ilişkili pnömoni, santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonlar, sepsis ve yüksek mortalite ilişkili bulunmuştur. Hospitalizasyon özellikle antibiyotik tedavisi uygulandığında insan mikrobiyomunu değiştirmektedir. Hospitalizasyon sonrasındaki 90 gün içerisinde sepsis gelişme riski yaklaşık 3 kat artış göstermektedir. Tablo 2'de enfeksiyon ve sepsis gelişiminde etkili olan risk faktörleri özetlenmiştir (26,44).

Tablo 2. Enfeksiyon ve sepsis gelişiminde etkili risk faktörleri

Enfeksiyon tipi	Risk faktörü
Jenerik enfeksiyonlar	• Konağın genetik özellikleri (Toll-like reseptör ve TNF-α polimorfizmleri) • İleri yaş • İmmünsupresyon • Epidemilere maruziyet • İmmüniteyi baskılayan durum ve hastalıklar (kanser, ilaçlar, diyabet, invaziv kateterler, cilt bütünlüğünün bozulması)
Primer kan dolaşımı enfeksiyonları	• Kalıcı kateterler • Parenteral nutrisyon
Akciğer enfeksiyonları	• Jenerik enfeksiyon risk faktörleri • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Uzun süreli entübasyon • Torasik, abdominal, ortopedik cerrahi öyküsü • Aspirasyon
İdrar yolu enfeksiyonu	• Kalıcı kateterler • Kötü mobilite/azalmış mobilite • Kadın cinsiyet

2.1.6. Klinik bulgular

Sepsis hastalarında izlenen başlıca tipik bulgular hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositozdur. Sepsis şiddeti artış gösterdikçe şok bulguları (dirençli hipotansiyon, soğuk cilt, siyanoz vb.) ve organ disfonksiyonu (oligüri, akut böbrek hasarı, mental durum değişikliği) gelişmektedir. Sepsis bulguları spesifik bulgular olmayıp pankreatit, akut respiratuvar distres sendromu gibi durumlarda da izlenebilir. Enfeksiyon alanına özgü semptomlar izlenebilir (öksürük ve dispne pnömoniye, ağrı ve pürülan akıntı ve cerrahi yara abseye işaret edebilir). Sepsiste manometrik ölçümler güvenilir olmadığı için arteriyel kateter gerekebilir. Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, ortalama arteriyel basınç<70mmHg, sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla azalma veya yaşa göre 2 SD daha düşük olması) sepsisin en iyi bilinen bulgularındandır. Vücut sıcaklığı 38,3⁰C'nin üzerinde veya 36⁰C'nin altında olabilir. Kalp hızı 90'nın üzerinde olabilir. Solunum hızı artabilir, takipne görülebilir. Son organ hasarı ile ilişkili bulgular ise aşağıda özetlenmiştir (45):

- Sepsisin erken evrelerinde sıcak ve kızamık cilt izlenebilir. Sepsis şoka ilerledikçe kan akımı hayati organlara yönlendirildiği için cilt soğur. Kapiller geri dönüş azaldığı için siyanoz görülebilir.
- Mental durum değişikliği, huzursuzluk, oligüri ve anüri hipoperfüzyona işaret etmektedir.
- İleus veya barsak seslerinin kaybolması bir diğer hipoperfüzyon göstergesidir.

Sepsis semptom ve bulguları altta yatan hastalıklar ve ilaçlardan etkilenebilir. Yaşlılarda, diyabeti olanlarda veya beta-bloker kullanan hastalarda kan basıncı düşüşlerine uygun taşikardi yanıtı görülmeyebilir. Tam tersine genç hastalarda şiddetli ve uzun süreli taşikardi izlenebilir. Kronik hipertansiyon hastalarında daha yüksek kan basınçlarında hipoperfüzyon gelişebilir. Tablo 3'te sepsiste izlenen semptom ve bulgular özetlenmiştir (45).

Tablo 3. Sepsis semptom ve bulguları

Şüphelenilen odak	Semptom ve bulgular
Üst solunum yolu	Faringeal inflamasyon, eksuda, şişlik, lenfadenopati
Alt solunum yolu	Dolu öksürük, göğüs ağrısı, konsolidasyon bulguları
İdrar yolu	İnkontinans, dizüri, bel ağrısı
Vasküler kateter	Kateter giriş yerinde kızarıklık, akıntı
Kalıcı plevral kateter	Kateter giriş yerinde kızarıklık, akıntı
Yanık, açık yara	İnflamasyon, ödem, eritem, püy
Deri/yumuşak doku	Eritem, ödem, lenfanjit
Santral sinir sistemi	Meningeal iritasyon bulguları
Gastrointestinal	Karın ağrısı, distansiyon, diyare, kusma
Peritoneal diyaliz kateteri	Peritoneal sıvının bulanıklaşması, karın ağrısı
Genital sistem	Karın ağrısı, vajinal akıntı, dizüri, sık idrara çıkma, inkontinans, idrarda koku
Kemik	Ağrı, ısı artışı, fonksiyon kaybı
Eklem	Ağrı, kızarıklık, aktif hareket açıklığının azalması

2.1.7. Sepsis göstergeleri

Sepsis tanısında ve sonuçların tahmininde klinisyenlere yardımcı olmak için kullanılabilecek çok sayıda belirteç bulunmaktadır. Ancak bu belirteçlerin hiçbirisi tek başına sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan ayırmak için yeterli spesifiteye sahip

değildir. Sıklıkla enfeksiyonun dışlanması, enfeksiyöz sürecin takibi ve prognoz tahmini için kullanılmaktadır (19).

Prokalsitonin

Bakteriyel toksinlere yanıt olarak parankimal hücrelerden salınan prokalsitonin, 116 aminoasitlik bir kalsitonin öncüsüdür. Sağlıklı yetişkinlerde normal prokalsitonin seviyesi 0,05 ng/ml üzerindedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda genellikle 5000 kat yükselmektedir. Ancak viral ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlarda bu kadar yükselmemektedir. Plazma prokalsitonin seviyesi 0,2 ng/ml altında olduğu zaman sepsis ve septik şok tablosu büyük oranda dışlanabilir. Sepsiste prokalsitonin seviyesi sıklıkla 0,5 ng/ml'nin üzerindedir. Sepsisin ortaya çıkışının ilk 2-4.saatinde prokalsitonin sekresyonu artmakta, 24-48.saatte en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Normal prokalsitonin seviyelerinin sepsis tanısı için yüksek negatif prediktif değeri olmasına rağmen, bu belirtecin klinik değerlendirmenin önünde olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle, klinisyenin sepsisten şüphelendiği, ancak prokalsitonin seviyesi normal olduğunda, hasta sepsis gibi tedavi edilmelidir. Kinetik prokalsitonin mutlak prokalsitonin değerlerinden daha doğru bilgiler sağlamaktadır. Prokalsitonin seviyelerinin zaman içerisinde artış göstermesi kötü prognozla ilişkilidir, prokalsitonin seviyesi yüksek olmasına rağmen, azalma gösterdiğinde ise düşük mortalite ile ilişkilidir (46,47).

Sepsis hastalarında prokalsitonin seviyesi takip edilerek anti-mikrobiyal tedavi düzenlenebilir, azaltılabilir veya arttırılabilir. Antibiyotik tedavisinin kısaltılması için literatürde prokalsitonin tabanlı çeşitli algoritmalar tanımlanmıştır, bu çalışmalarda farklı prokalsitonin eşik değerleri tariflenmiş olmasına rağmen, çoğu çalışmada prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/ml'nin altına indiğinde anti-mikrobiyal tedavinin kesileceği ifade edilmektedir. Prokalsitonin algoritmalarının kullanılmasıyla birlikte antimikrobiyal tedavi 2-3 gün kadar kısaltılabilir. Bu nedenle prokalsitonin antibiyotik toksisitesini azaltılmasında yardımcı olduğu gibi, sağlık harcamalarının azaltılmasında da etkilidir. Ancak geniş ölçekli bir çalışmada prokalsitonin tabanlı stratejilerin kullanımı ile antibiyotik kullanımı ve mortalite arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle prokalsitonin tabanlı yaklaşımların güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (19). Sepsis tanısında prokalsitonin spesifitesi sınırlıdır. Kardiyojenik şok, pankreatit, rabdomyoliz ve belirli otoimmün hastalıklarda prokalsitonin seviyesi artış gösterebilir (46,47).

C-reaktif protein

Enfeksiyon ve/veya inflamasyona sekonder karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Klinik pratikte C-reaktif protein (CRP) yaygın kullanılmaktadır. Ancak sepsis tanısındaki spesifitesi düşüktür. Sepsis haricindeki çok sayıda durum veya hastalıkta CRP seviyesi artış göstermektedir. Ayrıca CRP seviyesi ile sepsis şiddeti arasında güçlü bir ilişki yoktur. Şiddetli sepsis hastalarında CRP seviyesinde orta seviyede bir artış (50-100 mg/dl) görülmektedir. Bu nedenle CRP seviyesine göre tedavinin şekillendirilmesi önerilmemektedir. CRP en yüksek seviyesine yavaş ulaştığı ve bir-kaç günlük tedavi ile azaldığı için sepsis için ideal bir belirteç olmayabilir (48,49).

Laktat

Doku perfüzyonunun ve bozulmuş oksidatif metabolizmanın gösterilmesinde kullanılmaktadır. Glukoz ve pirüvat metabolizmasının normal bir ürünü olduğu için, glukoz metabolizmasını arttıracak, pirüvat metabolizmasını azaltacak durumlar laktat seviyeleri yükseltecektir. Perfüzyon anormallikleri ile ilişkili hipoksik durumlar yüksek laktat seviyesi ile ilişkilidir. Sepsiste sadece glikoliz artmamakta, aynı zamanda pirüvat dehidrojenaz enzimi (Krebs siklusuna pirüvatın katılması için gerekli enzim) inhibe olmaktadır. Laktat artışının nedeni ne olursa olsun sepsis hastalarının tedavisinde çok yüksek laktat seviyeleri (>4 mmol/L) her zaman normalleştirilmelidir. Laktat seviyesinin 2mmol/l üzerinde olması organ perfüzyon bozukluğuna işaret etmektedir. Prognozla yakın ilişkili olduğu için hastaların ilk değerlendirmesinde sıklıkla laktat seviyeleri ölçülmektedir. Septik şok tanısında laktat seviyeleri önemlidir (50).

Laktat konsantrasyonundaki azalma hızı şeklinde tanımlanan laktat klirensi sepsis hastalarında tedavinin şekillendirilmesi için kullanılmaktadır. Laktat rehberliğinde yapılan resüsitasyonla mortalitede daha iyi azalma sağlandığı belirtilmiştir (51). Laktat seviyesi sepsisin sınıflandırılması, takibi ve tedavisi için önemli olmasına rağmen çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Resüsitasyon sıvılarında laktat bulunmaktadır. Laktatlı Ringer solüsyonları 1L/60dk hızında verildiğinde laktat seviyeleri artmamaktadır, ancak yüksek volümde verildiğinde (180 ml/kg/saat) laktat seviyeleri artış göstermektedir. Laktat üretiminin yaklaşık %60'undan karaciğer sorumludur, ancak sepsisten karaciğer etkilenmektedir. Laktat seviyelerinin yükselmesinin tek nedeni hipoperfüzyona bağlı anaerobik metabolizma değildir. Stres ilişkili adrenerejik aerobik glikolizis, hepatik laktat

klirensinin bozulması ve pirüvat metabolizmasını sınırlandıran mitokondriyal disfonksiyon durumunda da laktat seviyeleri artış göstermektedir (52).

Sitokinler

Belirli sitokinler prokalsitonin ve CRP seviyelerine ek bilgiler sağlayabilir. Şiddetli sistemik inflamasyona yanıt olarak TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler erken dönemde yükselir. Yüksek sitokin seviyesi sepsis şiddetiyle ilişkilidir. TNF- α seviyesinin 14,7pg/ml üzerinde olması sepsis hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada %82,6 sensitivite, %91,7 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca TNF- α seviyesi yüksek olan hastalarda mortalite riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (53).

Presepsin

Suda çözünür CD14 alt tipi olan presepsin, makrofaj ve monositlerden salgılanan bir glikoproteindir. Lipopolisakkarid ve lipopolisakkarid bağlayıcı protein için reseptör görevi gören presepsin inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. Normal presepsin seviyesi 2-6 μ g/ml arasındadır. Tanısal doğruluğu düşük olmasına rağmen sepsis gelişiminde prokalsitoninden daha erken yanıt vermektedir. Serum presepsin seviyeleri sepsis şiddetiyle koreledir. Erken tanı ve şiddet değerlendirmesine olanak sağladığı için sepsis hastalarının yönetiminde kullanışlıdır (54).

sTREM-1

Miyeloid hücre-1'den eksprese edilen solubler tetikleyici reseptör (sTREM-1) çeşitli vücut sıvılarında bulunur (plazma, serebrospinal sıvı, bronkoalveolar lavaj sıvısı vb.). Bir patern tanıma reseptörü olan sTREM-1 inflamatuvar hastalıklarda yanıtları artırıcı olarak davranır. Pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimi artırır. Aynı zamanda kendi üretimini artırabilir. Sepsiste bozulan immün yanıtların ortaya çıkmasına büyük katkı sağlar. Sepsis hastalarında immünite hücrelerinde sTREM-1 ekspresyonu artmıştır, dolayısıyla dolaşımdaki sTREM-1 seviyesi yüksektir. sTREM-1 seviyelerinin artması mortalite artışıyla ilişkilidir. Bakteri ve mantarlara maruziyet sonrasında sTREM-1 seviyesi artış göstermektedir. Sepsis tedavisinde TREM-1 modülasyonunu hedefleyen terapötik stratejiler araştırılmaktadır (48,55).

suPAR

Suda çözünebilir ürokinaz tipi plaminojen reseptör aktivatörü (suPAR) çeşitli hücre tiplerinin yüzeyinden ekspre edilen ve enfeksiyöz hastalıklar için tanı potansiyeline

sahip bir proteindir. Sağlıklı bireylerde suPAR seviyeleri oldukça stabil seyretmektedir ve oldukça düşüktür. İnflamatuvar uyaranlara yanıtta suPAR önemli rol oynamaktadır. İmmün yanıt sırasında reseptörün protein kısmı ayrılarak suda çözünebilen form oluşmaktadır. suPAR aynı zamanda vücut sıvılarından alınan örneklerde immün yanıtları göstermek için kullanılabilir. Sepsis hastalarında suPAR'ın spesifitesi %64-77 arasında bildirilmiştir. Acil servis ortamında suPAR seviyesi kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirilebilir. Sepsis tanısında prokalsitonin ve CRP gibi belirteçlerden üstün olmadığı belirtilmesine rağmen, sepsis şiddetinin gösterilmesinde kullanışlıdır (48,56).

Pro-ADM

Pro-adrenomedülin (Pro-ADM) sepsis ve septik şok hastalarının plazmasında adrenomedülinin yıkımı sonucunda oluşmaktadır. Pro-ADM'nin diğer belirteçlere kıyasla enfeksiyöz süreçlerinin şiddetini daha doğru yansıttığı bildirilmiştir. Sepsis şiddeti nedeniyle YBÜ ihtiyacı olabilecek hastaların tanımlanmasında pro-ADM kullanışlı olabilir. Aynı zamanda sepsis hastalarında mortalite tahmininde kullanılabilir. Tedavinin zamanında uygulanması için pro-ADM seviyeleri kullanılabilir, dolayısıyla pro-ADM seviyelerinin prognostik önemi olduğu söylenebilir (57).

MCP-1

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) monosit ve endotel gibi hücre tiplerinden salgılanan bir kemokindir. MCP salınımı IL-1, TNF ve diğer pro-inflamatuvar sitokinler tarafından artırılır. Makrofaj ve lenfositlere karşı kemoatraktan olarak görev yapar. Bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını indükler. MCP-1 tüm bu etkileri sayesinde sistemik inflamatuvar yanıtın ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur ve çoklu organ yetmezliği gelişiminde rol oynayabilir. Sepsis ve septik şok hastalarında plazma MCP-1 seviyelerinin hastalarının prognozunu tahmin etmede güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (58).

İmmünglobulinler

Sepsis hastalarında immünglobulin seviyeleri azalmıştır. İmmünglobülin seviyesindeki azalma için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür: İmmünglobülin üretiminde azalma, immünglobulin katabolizmasının artması, inflamasyon alanlarında sekestrasyon, immün yanıtlar sırasında immünglobulinlerin tükenmesi. Dolaşımdaki immünglobulin seviyesi sepsis sonuçlarının tahmininde kullanılabilir. IgG1 seviyesinin

azalması ile birlikte diğer IgG izotiplerinden birisi azaldığında mortalite riski belirgin derecede artmaktadır. IgG1, IgA ve IgM seviyelerinin birlikte azalması ise sağ kalımda oldukça belirleyicidir. İmmünglobulin konsantrasyonu başka bilgiler de sağlayabilir. İmmünglobulin takviyesinden fayda görecekt hastaların tanımlanmasında da kullanılabilir (59).

2.1.8. Sepsis tedavisi

Sepsis ve septik şok tedavisi tıbbi bir acil durumdur. Sepsis ve septik şok bulgu ve belirtileri açısından hastaların taranması erken tanı ve müdahaleye olanak sağlayabilir. Etkin bir tedavi zamanında müdahale ve enfeksiyon kaynağının kontrolü ile mümkündür. Sepsis tedavisinin ilk basamağı kaynağın tanımlanması için uygun laboratuvar testleri ve tanısal görüntülemelerle yapılan kapsamlı bir değerlendirmedir. Anti-mikrobiyal tedavinin erken başlanması, sıvı resüsitasyonu ile doku perfüzyonunun sağlanması ve organ fonksiyon bozukluklarının engellenmesi sepsis tedavisinin önemli bileşenleridir. Hastaların değerlendirmesi sırasında damar yolu hızlıca açılmalı, kan kültürü ve diğer laboratuvar testleri alınmalı, doku hipoperfüzyon bozukluğu değerlendirilmelidir (60,61).

Sıvı resüsitasyonu

Hemodinamik açıdan stabil olmayan olgularda 30 ml/kg kristaloid sıvılar başlanmalıdır. Kristaloid sıvılar kolloid sıvıları karşılaştıran çalışmalarda sıvıların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Ancak kolloid sıvıların hacmi fazla genişletmesi ve nefrotoksisite riski nedeniyle sıvı resüsitasyonunun kristaloid sıvılarla başlaması daha uygun olabilir. Kolloid sıvı gerektiğinde ise ilk seçenek insan albümin konsantreleri olmalıdır. Kristaloid sıvılar içerisinde dengeli olanlar (Ringer laktat veya Hartmann solüsyonu) ile normal salinin etkinliğini karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Klorür içermeyen resüsitasyon stratejilerinin akut böbrek hasarı ve renal replasman tedavisi riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Normal saline kıyasla dengeli solüsyon alanlarda ölüm, renal replasman tedavisi ve kalıcı renal disfonksiyon riskinin daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Ancak kritik olmayan hastalarda salin ile dengeli kristaloidlerin farkı gösterilememiştir (62,63).

Kaynak kontrolü

Kaynak kontrolü enfekte dokunun çıkarılması, abselerin drenajı, enfekte cihazların çıkarılmasını içermektedir ve sepsis tedavisindeki en iyi tedavi seçeneği olarak dikkate

alınmaktadır. Kaynak kontrolü belirli vakalarda perkütan drenaj veya açık cerrahi ile gerçekleştirilebilir. erken kaynak kontrolü sağlanamadığında 28 günlük mortalitenin %26,7'den %42,9'a yükseldiği ifade edilmiştir (64).

Antibiyotik tedavisi

Uygun antibiyotik tedavisinin zamanında başlanması ile hasta sonuçları iyileşmektedir. Antibiyotik tedavisinin gecikmesi ise mortaliteyi arttırmaktadır. Hipotansiyonu olan hastalarda tedavideki gecikme her saat için mortaliteyi %7 arttırmaktadır. Septik şok olmayan olgularda da benzer bulgular bildirilmiştir (65). Antibiyotik tedavinin gecikmesi önemli olmasına rağmen uygun antibiyotik seçimi de önemlidir. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı ile direnç gelişebilir, antibiyotik toksisitesi ortaya çıkabilir. Sepsisin tanınması sırasında kültür sonuçlarının bilinmesi olası değildir, bu nedenle antimikrobiyal tedavi seçimi büyük ölçüde ampiriktir. Tedavi olası tüm patojenlere yönelik olmalıdır, ilk antibiyotik tedavisi uygun olmadığında mortalite riski artabilir. Spesifik patojen tanımlanmışsa tedavi bu sonuca göre değiştirilmelidir (66,67). Sepsis tedavisinde 2017 rehberlerinde şunlar belirtilmiştir (2):

- Sepsis tanısından hemen sonra (mümkünse 1.saatte) intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- İlk tedavi tercihi geniş spektrumlu olmalıdır (tek bir ajanla veya kombine tedaviyle)
- Antibiyotik spektrumu izole edilen patojene göre daraltılmalıdır
- Antibiyotik tedavilerinin doz stratejileri ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre optimize edilmelidir.
- Klinik durum uygun olduğunda, mümkün olan en erken zamanda antibiyotiklerin kesilmesi değerlendirilmelidir (günlük)

Hemodinamik stabilizasyon

İlk sıvı tedavisinden sonra hemodinamik instabilitesi devam eden hastalarda sıvı yanıtı değerlendirilmelidir. Sıvı yanıtının değerlendirilmesinde çok sayıda yöntem tanımlanmıştır. Bu yöntemler içerisinde kardiyak output, stroke volüm takibi, santral venöz basınç ölçümü, inferior vena kava çapındaki respiratuvar varyans, nabız basıncı değişimi ve stroke volüm değişimi yer almaktadır. Sıvı yanıtının değerlendirilmesi için tanımlanan bu yöntemlerin hepsinin kendine ait sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu sınırlılıklar içerisinde

sıvı yanıtının doğru tahmin edilememesi, ileri teknoloji gereksinimi, sedasyon ihtiyacı yer almaktadır. Stroke hacminin değerlendirilmesi gibi dinamik yöntemler kullanışlı bilgiler sağlar, ancak yatak başında yapılması zordur. Bu yöntemlerle sıvı yanıtının değerlendirilmesi mümkün olmadığında, yalnızca hemodinamik yanıtı olumlu olan hastalara sıvı verildiğinden emin olmak için bir sıvı yüklemesi yapılmalıdır. Tedavi rehberlerinde sıvı tedavisi sonrasında hipoperfüzyonu devam eden olgularda statik veya dinamik yöntemlerle hemodinamik gelişme gösterildiğinde sıvı tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Bu fazda pozitif sıvı dengesine sık izlenmektedir. Aşırı sıvı yükleme riski yüksektir, ancak aşırı yüklemeden kaçınılmalıdır. Stabilizasyon fazı sonrasında, hastanın tedavinin azaltılmasına veya kesilmesine hazır olmasına dikkat edilmelidir. Bu aşamada negatif bir sıvı dengesi hedeflenir ve sıklıkla diüretik başlanır (60,68).

Vazoaktif ilaçlar

Septik şok hastalarında perfüzyon basıncının idamesi için sıklıkla vazoaktif ilaçlar gerekmektedir. Septik şok hastalarında vazopresör ihtiyacı olan çoğu olguda ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg'nın üzerinde tutulması uygundur. Daha yüksek basınçların hedeflenmesi ile (80-85 mmHg) sağ kalım üzerinde olumlu bir gelişme izlenmemektedir. Ancak hipertansiyon hastalarında daha yüksek basınç hedeflendiğinde akut böbrek hasarı daha az gelişmektedir, bununla birlikte aritmi sıklığı artmaktadır. İlk seçenek vazopresör tedavisi sıklıkla norepinefrindir, çünkü potensi yüksektir ve dopamine kıyasla aritmi riski daha düşüktür. Bir diğer seçenek olan vazopresin, katekolamin vazopresör ihtiyacını azaltmaktadır, ancak mortalite üzerinde etkisi bulunmamıştır. Norepinefrine kıyasla vazopresinin akut böbrek hasarını azaltmadığı gösterilmiştir. 2017 ve 2018 yıllarında selepressin ve anjiyotensin II isimlerinde iki yeni vazopresör tanımlanmıştır. Ön çalışma sonuçlarında iki ilacın da kan basıncını etkili bir şekilde arttırdığı, norepinefrin dozunu azalttığı, bu nedenle septik şok hastalarında norepinefrine iyi bir alternatif oldukları belirtilmiştir (69,70).

Sepsis sıklıkla miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Septik şokun erken dönemlerinde dahi kardiyak disfonksiyon (sistolik ve diyastolik) izlenebilir. Kardiyak çıkışı azalan hastalarda kardiyak disfonksiyondan şüphelenildiğinde inotropik ajanlar dikkate alınabilir. Ancak kardiyak fonksiyon bozukluğu olmadığında standart hemodinamik tedaviye ek olarak inotropoların rutin kullanımı desteklenmemektedir. 2016

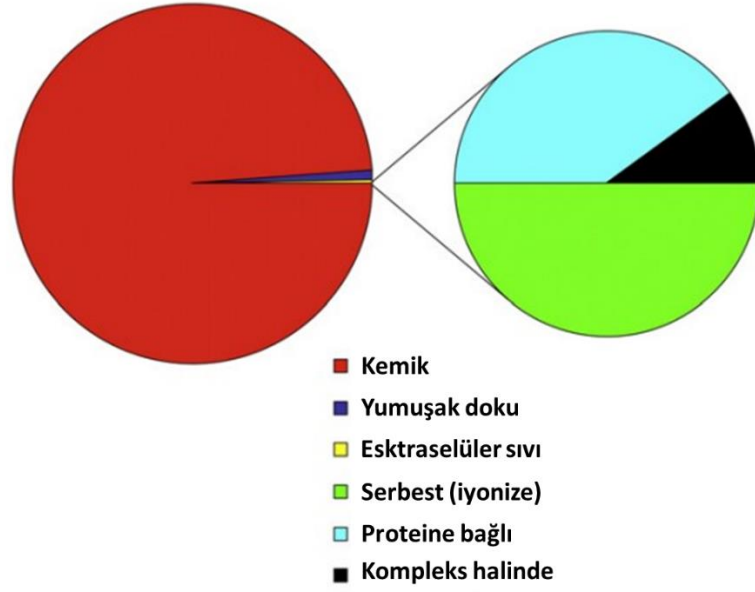
yılında yayınlanan bir çalışmada, septik şok hastalarında rutin uygulanan levosimendan ile plasebo arasında organ disfonksiyonu açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir (71).

2.2. İYONİZE KALSİYUM

2.2.1. Kalsiyum

Periyodik tablonun 20. elementi olan kalsiyum dünyada en sık bulunan beşinci elementtir. İnsan vücudunda ise en sık izlenen mineraldir. Yetişkin insan vücudunda yaklaşık 1 kg kalsiyum özellikle kemiklerde hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunmaktadır. Ancak bu kalsiyum formunun çoğu kemiklere birleşiktir, sadece küçük bir miktar kalsiyum fraksiyonu dolaşımda bulunmaktadır (72).

Suda çözünen kalsiyum başlıca ekstrasellüler sıvıda yer almaktadır. Serum ve interstisyel sıvılardaki kalsiyum konsantrasyonu birbirine yakındır. Hücre içi kalsiyum miktarı ise belirli membran protein pompaları nedeniyle hücre dışından daha düşük seviyededir. Normal koşullar altında serumdaki kalsiyumun yaklaşık yarısı serbest halde bulunur, yarısından azı ise proteinlerdeki aminoasitlere bağlıdır, çok az bir kısmı ise laktat veya sitrat gibi küçük organik moleküllerle kompleks oluşturmuştur. Serum veya plazmadaki serbest, hidratlı iki değerlikli kalsiyum katyonu, tarihsel olarak klinik tabirle "iyonize kalsiyum" olarak anılır. Katyonik kalsiyumun bu yaygın tanımı doğru olmasına rağmen, vücuttaki tüm kalsiyum iyonik formda bulunduğundan yanlış bir isimlendirmedir. İyonize olmayan kalsiyum yanıcı bir metaldir ve hiçbir dokuda bulunmamaktadır. İyonize kalsiyum isimlendirmesi ile aslında serbest kalsiyum kastedilmektedir (5). Şekil 1’de vücuttaki kalsiyum miktarları ve lokalizasyonları gösterilmiştir (5).



Şekil 1. Vücuttaki kalsiyum miktarı ve kalsiyum formları

2.2.2. Kalsiyum döngüsü

Albümin gibi serum proteinleri kalsiyum tamponu şeklinde görev yaparak stabil iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının kısa süreli idamesinden sorumludur. İyonize kalsiyum proteine bağlı kalsiyum ile dengede olduğu için, iyonize kalsiyum konsantrasyonlarındaki düşüş albümin molekülündeki 30'dan fazla kalsiyum bağlama bölgesinden kalsiyum salınımı ile kompanse edilebilmektedir. Tüm kalsiyum tampon sistemlerinde olduğu gibi, albümin-kalsiyum tamponu da pH ile yakından ilişkilidir. pH'da izlenen değişimler albümin üzerindeki asidik aminoasit rezidülerini değiştirmekte ve serbest kalsiyum miktarını etkilemektedir. pH'da izlenen izole artışlar (hiperventilasyonun neden olduğu respiratuvar alkaloz vb.) iyonize kalsiyum seviyesinin düşmesine neden olurken, pH'ın azalması iyonize kalsiyum miktarının artmasına neden olur. İyonize kalsiyumun kısa süreli idamesi albümin ile sağlanırken, uzun dönem idamesi çeşitli hormonlar (başlıca parathormon) tarafından sağlanmaktadır. Paratiroid hücrelerinin kalsiyumu algılayan reseptörleri sürekli iyonize kalsiyum seviyesini değerlendirmektedir. Kalsiyum seviyesi azaldığında parathormon (PTH) sentezini uyarmaktadır. PTH etkisini kemik ve böbrek gibi organlar üzerinde göstermektedir. PTH'nin etkisi ile kalsiyum reabsorpsiyonu ve fosfat atılımı artmakta, vitamin D'yi aktif metabolitlerine dönüştüren 1 α -hidroksilaz aktive edilmektedir. Vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25

dihidroksivitamin D barsaklarda kalsiyum alımını arttırmak için kalsiyum taşıyan protein ekspresyonunu arttırmaktadır. Paratiroid C hücrelerinde sentezlenen kalsitonin hormonu ise PTH'nın tersi yönünde etki göstermektedir, ancak normal kalsiyum metabolizmasındaki rolü hala tam olarak bilinmemektedir (73).

2.2.3. İyonize kalsiyum ölçüm yöntemleri

Günümüzde kalsiyum seviyesinin ölçülmesi için modern yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler aşağıda özetlenmiştir (74-76):

- Boya-kalsiyum komplekslerinin spektrofotometrisi
- İyon-selektif elektrotlar (İSE)
- Atomik absorpsiyon spektrofotometrisi

Total kalsiyum seviyesinin ölçülmesi için çok sayıda yöntem tanımlanmış olmasına rağmen, iyonize kalsiyum seviyeleri sadece direkt İSE ve potansiyometri ile ölçülebilmektedir. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu tarafından iyonize kalsiyum seviyesinin ölçümü için İSE yöntemini tanımlamıştır (75). Bu prosedür, doymuş potasyum klorür ve bir cıva/kalomel elektrodu içeren bir referans elektrotun yanı sıra kalsiyum ve sodyum klorür çözeltilerinden oluşan dahili bir referans çözeltisi ve standart bir Ag/AgCl elektrodu içeren bir İSE kullanır. Likit membran içeren organik bir kalsiyum-şelat molekülü ile İSE örnekten ayrılır ve sadece kalsiyum katyonları membrandan geçebilir. Bu membranda kullanılan kalsiyum şelatörü organik sıvıda çözünebilir (77).

Örnek ve referans elektrodu arasında ölçülen membran etrafında oluşan bu potansiyel logaritmik olarak serbest kalsiyum iyonlarının aktivitesiyle orantılıdır. Bu nedenle ölçülen potansiyellerin matematiksel olarak dönüştürülmesiyle iyonize kalsiyum seviyesi ölçülebilir (75). Şu anda hiçbir ticari firma büyük otomatik cihazlarda iyonize kalsiyum testi sunmamaktadır, klinik pratikte iyonize kalsiyum hesaplamaların çoğu akut ortamlarda bakılan kan gazı ölçümleri için kullanılan küçük cihazlarla yapılmaktadır. Standardizasyonu sağlamak için iyonize kalsiyum seviyesinin nasıl ölçülmesi gerektiği klinik ve laboratuvar rehberlerinde belirtilmiştir. İyonize kalsiyum için çok sayıda eşik değer tanımlanmış olmasına rağmen bu değerlerin çoğu 1,2-1,3 mmol/L arasındadır (78).

2.2.4. İyonize kalsiyum pH düzeltmesi

pH ile iyonize kalsiyum seviyeleri değiştiği için örneklerin analiz öncesinde hava ile teması engellenmelidir, çünkü CO₂'nin kaybı numuneyi alkalize edecek ve ölçülen

iyonize kalsiyum miktarı azalacaktır. Numunenin toplandığı tüpler de iyonize kalsiyum seviyesini etkilemektedir. EDTA, sitrat ve okzalat gibi anti-koagülanlar serbest kalsiyumu bağlamakta, bu nedenle iyonize kalsiyum miktarı daha düşük çıkmaktadır. İyonize kalsiyum için tercih edilecek antikoagülan tercihi Heparin olmalıdır, ancak Heparin de polianyon olduğu için kalsiyumu bağlayabilir. Ancak düşük miktarlarda kullanıldığında iyonize kalsiyum seviyelerini ihmal edilebilecek düzeyde etkilemektedir (79,80).

İyonize kalsiyum ile pH ilişkisi iyi bilindiği için iyonize kalsiyum konsantrasyonları pH'ya göre matematiksel olarak düzeltilmelidir. Bu düzeltme aşağıda belirtilmiştir (81,82):

$$\text{Düzeltilmiş iyonize kalsiyum} = \text{Ölçülen iyonize kalsiyum} \times (1 - 0,53 \times [7,40 - \text{pH}])$$

Bu denklem sadece pH 7,2-7,6 arasındaki ölçümler için geçerlidir. Bu değerlerin dışındaki pH değerlerinde yanlış sonuçlar elde edilmektedir. İyonize kalsiyum konsantrasyonunun pH'ya göre düzeltilip ifade edilmesi veya edilmemesi çeşitli faktörlere bağlıdır. pH ile iyonize kalsiyum in vivo olarak ilişkili olduğu için, analiz sırasında hastanın vücudunda bulunan gerçek iyonize kalsiyum konsantrasyonunu bildirmek için çoğu durumda düzeltilmemiş değer kullanılmaktadır. Ancak ölçüm öncesinde pH'yı değiştirecek faktörler varlığında, ölçülen iyonize kalsiyum seviyesi in vivo konsantrasyonlarından farklılık göstermektedir. Bu nedenle olguların pH'ı 7,4'e yaklaştığında ölçülen iyonize kalsiyum seviyesinin bu pH değerine göre düzeltilmesi mantıklıdır. pH düzeltilmesi yapıldığında bunun sonuçlarla birlikte bildirilmesi önemlidir (5).

2.2.5. Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum

Bir hastada kalsiyum ölçümünün amacı fizyolojik olarak ilişkili kalsiyum miktarının belirlenmesidir. Total kalsiyum miktarı çoğu hastada iyonize kalsiyum ile yakından ilişkilidir. Ancak belirli durumlarda total kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasındaki korelasyon zayıflamaktadır. Bu durumlar arasında albümin konsantrasyonunun değişmesi, kan pH'sının değişmesi, albümine bağlanan ilaçlar ve yağ asitleri, monoklonal immünglobulin gibi serum proteinlerinin varlığı ve normalde olmayan küçük anyonların varlığı yer almaktadır. İki değerlikli serum anyonları iyonize kalsiyum ve bağlı kalsiyum arasındaki dengeyi etkilemektedir. Serumda kalsiyumun primer bağlandığı yapı albümin olduğu için, albümin moleküllerinin kalsiyum bağlama miktarına göre total kalsiyum seviyesinin düzeltilmesi mümkündür. Klinik pratikte standart sonuçlar vermek için

albümine göre düzeltme formülleri kullanılmaktadır. Yaygın kullanılan bir formül aşağıda gösterilmiştir (83):

$$\text{Düzeltilmiş total kalsiyum (mg/dl)} = \text{total kalsiyum} + 0,8 \times (4 - \text{albumin})$$

Bu formüller total kalsiyum ve albümin eğrilerinden elde edilmiştir. Bu formülasyonlar sağlıklı bireylerde geliştirildiği için diyaliz veya organ nakli hastalarında doğru sonuçlara ulaşılmayabilir. Ancak çoğu klinisyen günlük pratikte hatırlaması kolay bu formülü kullanmaktadır (5).

2.2.6. Total kalsiyum, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum karşılaştırılması

Çok sayıda çalışmada kalsiyum anormalliği olan hastaların tanımlanmasında total kalsiyum, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyumu karşılaştırılmıştır. Kalsiyum döngüsüyle en ilişkili ölçümün iyonize kalsiyum olduğu iyi bilinmektedir, ancak en kolay ve en ucuz yöntem değildir. Total kalsiyum ve albümin testleri çoğu otomatik biyokimya cihazında yer almaktadır ve iyonize kalsiyuma göre daha ucuz yöntemlerdir. Yaşlılarda, belirli hastalıklarda (kanser, diyaliz, organ nakli) ve YBÜ hastalarında hipokalsemi ve hiperkalsemi hastalarının tanımlanmasında iyonize kalsiyum, total kalsiyum ve albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ölçümleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda total kalsiyum ve albumine göre düzeltilmiş kalsiyumun hastaların önemli bir kısmında kalsiyum homeostazını yanlış değerlendirdiği, ancak iyonize kalsiyum kullanıldığında daha doğru sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (84).

2.2.7. Yoğun bakım ünitesinde iyonize kalsiyum anormallikleri

Böbrek yetmezliği ve hipomagnezemi gibi belirli durumlar haricinde, genel popülasyonda kalsiyum homeostazını etkileyen hastalıklar nadirdir. Bu hastalıklar güçsüzlük, tetani gibi semptomlara neden olduğu için kolay tanınırlar. Paratiroid cerrahisi, osteoporoz ve sisplatin uygulanması gibi kalsiyum seviyelerini etkileyecek durumlar bilindiği için hasta takiplerinde rutin olarak değerlendirilir. Ancak YBÜ hastalarında kalsiyum seviyelerindeki anormalliklere sık rastlanmaktadır. YBÜ hastalarında izlenen bu durum genellikle altta yatan kalsiyum homeostazı ile ilişkili değildir. YBÜ ortamında anormal kalsiyum seviyeleriyle ilişkili semptomlar nadiren bildirilmektedir, genellikle kritik hastalıklar tarafından semptomlar maskelenir veya asemptomatiktir (6).

Kritik hastalarda hipokalsemi sık izlenen bir laboratuvar bulgusudur. Septik hastalarda hipokalsemi riski özellikle artmıştır. Sepsis hastalarında hipokalsemi etiyolojisi hakkında çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hipokalsemi sıklıkla PTH salınımının azalması, dokularda kalsiyum birikimi, asit sıvısına iyonize kalsiyum salınımı ve hipomagnezemi suçlanmıştır. Ancak olguların çoğunda hipokalsemi için tanımlanabilir bir etiyoloji bulunmamaktadır (85-87). YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum seviyelerinin mortalite ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İyonize kalsiyum seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar olmasına rağmen, ilişkisiz olduğu da bildirilmiştir. Kalsiyum takviyesi için de benzer şekilde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Tablo 4'te YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum seviyesini değerlendiren çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 4. YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum çalışmaları

Yazar	Ülke	Sayı	YBÜ	Kalsiyum	Ana bulgu	Hipokalsemi sıklığı
He 2022 (85)	Çin	8833	Dahili	İyonize	YB; kabulü sırasındaki iyonize kalsiyum değeri sepsis hastalarında mortalite ile ilişkili, kalsiyum takviyesinin mortalite üzerindeki etkisi çelişkili	%70,1
Sanaie 2018 (9)	İran	100	Cerrahi	İyonize	İyonize kalsiyum ile hastalık şiddeti ilişkili	-
Zhang 2014 (8)	Çin	-	Karışık	İyonize	Hipokalsemi mortalite ile ilişkilidir.	%62
Collage 2013 (88)	ABD	526	Dahili	İyonize	İyonize kalsiyum seviyesi mortalite ile ilişkilidir, parenteral kalsiyum uygulanması mortaliteyi artırır	%72
Steele 2013 (89)	İngiltere	1038	Karışık	İyonize	Hipokalsemi mortalite ile ilişkili değildir, kalsiyum takviyesi mortalite ile ilişkili değildir	%55
Magnotti 2011 (90)	ABD	591	Travma	İyonize	İyonize kalsiyum mortalite ve transfüzyon ihtiyacı ile ilişkili	-
Egi 2011 (7)	Avusturalya	7024	Karışık	İyonize	İleri hipokalsemi mortaliteyle ilişkili	%88
Hastbacka 2003 (91)	Finlandiya	941	Karışık	İyonize	Hipokalsemi mortalite ile ilişkili değil	%85

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.09.2022 tarih ve 2022/3985 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Bu çalışmaya Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında 24 aylık bir sürede Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvurup Acil YBÜ'ye sepsis tanısı ile yatırılan hastaların retrospektif olarak dahil edilmesi planlandı.

Çalışma öncesinde örneklem büyüklüğü hesaplandı. Hesaplamalar G.Power programı ile gerçekleştirildi. Bağımsız gruplarda t testi için, çift yönlü p değeri, etki genişliği $d=0,5$, alfa hata= $0,05$, $1-\beta=0,95$ olduğunda örneklem büyüklüğünün minimum 210 olması gerektiği hesaplandı. Belirtilen tarihler arasında 302 hastaya ulaşıldı, çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında 228 hasta ile analizler gerçekleştirildi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Sepsis tanısıyla acil YBÜ'ye kabul edilme
- İyonize kalsiyum sonucu olanlar
- 18 yaşından büyük olanlar

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Son dönem kronik böbrek hastalığı olanlar
- Primer kemik malignitesi olanlar
- Kemik metastazı olan hastalar
- Tiroid veya paratiroid bezi hastalıkları olanlar
- Kalsiyum preparatı kullananlar
- Kurum dışına sevk edilen veya hastaneden kendi isteğiyle ayrılanlar
- Gebe hastalar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Belirtilen tarihler içerisinde sepsis tanısıyla acil YBÜ'ye yatırılan hastaların bilgileri retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, malignite, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kronik karaciğer hastalığı) hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların YBÜ kabulü sırasındaki vital bulgular arasından ateş, nabız, SKB, DKB, OAB, SpO2 ve solunum sayısı (SS) analizlere dahil edildi. Tüm hastalarda rutin olarak değerlendirilen GKS, SOFA ve qSOFA skorlarının sonuçları kaydedildi. Laboratuvar bulguları içerisinde iyonize kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, total kalsiyum, laktat, pH, HCO₃, Beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, hemoglobin, platelet sayısı, glukoz, üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, magnezyum, total protein, albümin, CRP ve prokalsitonin seviyeleri hasta dosyalarından taranarak analizlere dahil edildi.

İlk 24 saatte oksijen desteği ihtiyacı olan hastalar, oksijen desteği yöntemleri (maske/nazal oksijen, mekanik ventilasyon, non-invaziv mekanik ventilasyon) ile birlikte değerlendirildi. İlk 24 saatte vazopresör ilaç ihtiyacı olanlar değerlendirildi. Prognoz göstergeleri arasından acil YBÜ kalış süresi, total YBÜ kalış süresi, ilk yedi günlük mortalite, hastane sonlanımı (taburcu, exitus) ve 28 günlük mortalite değerlendirildi.

Sepsis tanısında Sepsis-3 tanımı dikkate alındı. Bu tanıma göre sepsis enfeksiyon şüphesine ek olarak SOFA skorunun bazale göre 2 veya daha fazla artması şeklinde tanımlandı. Septik şok tanımlamasında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopresör ihtiyacı veya laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olması dikkate alındı (92).

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEST VE YÖNTEMLER

3.6.1. İyonize kalsiyum seviyesinin ölçülmesi

Hastaların acil YBÜ kabulü sırasında alınan kan örnekleri Akınlab Radiometer ABL800 cihazı ile değerlendirildi. Bu cihaz kan gazı ölçümlerine ek olarak iyonize kalsiyum değerlerini de hesaplayabilmekteydi. Tam otomatik olan bu sistem 30-45 saniye içerisinde kan örneğini analiz ederek sonuç vermektedir. Kan örneklerinin alınmasında daha çok arterler tercih edilmekle beraber hem arterler hem de venler tercih edilmişti. Kan örnekleri alındıktan sonra depolanmadan en geç 5dk içerisinde çalışılmıştı. Çalışmamızda

iyonize kalsiyum seviyesi, laboratuvarımızın referans değerleri olan 1,12 mmol/l'nin altında hipokalsemi, 1,3 mmol/l'nin üzerinde ise hiperkalsemi şeklinde sınıflandırıldı. Albumine göre düzeltilmiş total kalsiyum seviyesine göre ise yine laboratuvarın referans değerleri esas alınarak 8,8 mg/dl altındaki kalsiyum değerleri hipokalsemi, 10,2 mg/dl üzerindeki değerler hiperkalsemi şeklinde dikkate alındı. Düzeltilmiş total kalsiyum ise aşağıdaki formül ile hesaplandı (83):

$$\text{Düzeltilmiş total kalsiyum (mg/dl)} = \text{total kalsiyum} + 0,8 \times (4 - \text{albumin})$$

3.6.2. SOFA ve qSOFA

Yeni sepsis tanımlamasında Ardışık Organ Yetersizlik Skorlaması (SOFA) ve kısa versiyonu (qSOFA) yer almaktadır. Hastaların acil servise ilk başvurusuna göre qSOFA; 24. Saat acil YBÜ verilerine göre de SOFA skorları hesaplandı. SOFA skoru Vincent ve ark. (93) tarafından 1996 yılında organ disfonksiyonunu belirlenmesi için geliştirilmiştir. Kardiyovasküler, pulmoner, hepatik, koagülasyon, renal ve nörolojik sistemleri değerlendirmektedir. Her sistem 0-4 arasında derecelendirilmektedir. Total skor 0-24 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha şiddetli organ disfonksiyonuna işaret etmektedir. SOFA'nın tanımlanmasından sonra YBÜ hastalarında sağ kalımla ilişkili olduğu görülmüştür. Tablo 5'te SOFA skoru verilmiştir (94).

Tablo 5. SOFA skorlaması

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200, solunum desteği	≤100, solunum desteği
Koagülasyon Platelet x 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB<70	dopamin≤5 veya dobutamin	dopamin≤5 veya norepinefrin≤ 0,1	Dopamin≥15 veya norepinefrin≥ 0,1
Santral sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Kreatinin mg/dl veya idrar çıkışı	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 veya<500 ml/gün	>5 veya<200 ml/gün

SOFA skoru hastaların prognozuyla ilişkili olmasına rağmen çok sayıda laboratuvar parametresi içermektedir. Bu nedenle SOFA skoru kısaltılarak qSOFA oluşturulmuştur. Bu yeni skorumlama sisteminde üç parametre bulunmaktadır: Mental durum değışikliğı (GKS<15), solunum hızı (SS>22) ve sistolik kan basıncı (SKB<100 mmHg). Her bir maddenin varlığı “1” puan ile değeriendirilmektedir. Total skor 0-3 arasında değışmektedir. 2 ve üzerindeki skorlar kötü prognozla ilişkilidir (95).

3.6.3. GKS

Glasgow Koma Skalası (GKS) 1974 yılında travma hastalarında akut beyin hasarını değeriendirmek için tanımlanmıştır. Bilinç ve farkındalık durumunun iyi bir göstergesi olduğu için çok sayıda durumda hastaların değeriendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Tablo 6’da GKS gösterilmiştir (96).

Tablo 6. Glasgow Koma Skalası ve skorumlaması

GKS	Skor
Göz yanıtı	
Spontan	4
Sözel uyararla	3
Ağrılı uyararla	2
Yok	1
Motor yanıt	
Komutlara uyuyor	6
Uyarıyı lokalize ediyor	5
Uyarıdan kaçınma (normal fleksiyon)	4
Global fleksör yanıt	3
Global ekstansör yanıt	2
Yanıt yok	1
Verbal yanıt	
Oryante	5
Konfüzyon	4
Kelimeler	3
Sesler	2
Yok	1

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde

ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’sExact test” kullanıldı. İyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin hastaların prognozundaki belirleyicilikleri ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri eğri altında kalan alana (AUC), %95 güven aralığı ve p değeri ile ifade edildi. ROC analizleri sonrasında Youden indeksi ile en iyi eşik değeri bulunarak tanısal performans (Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri) hesaplandı. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman korelasyon testleri” kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 228 hastanın yaş ortalaması $72,1 \pm 14,6$ idi (20-102 yaş). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,3/1 idi. Olguların büyük kısmında (%89,9) komorbid hastalık mevcuttu. En sık izlenen hastalıklar hipertansiyon (%42,1), diyabetes mellitus (%38,2) ve malignite (%38,2) idi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Yaş*	$72,1 \pm 14,6$
Cinsiyet	
Kadın	98 (43,0)
Erkek	130 (57,0)
Ek hastalık varlığı	205 (89,9)
Hipertansiyon	96 (42,1)
Diyabetes mellitus	87 (38,2)
Malignite	87 (38,2)
Kardiyovasküler hastalık	83 (36,4)
Kronik akciğer hastalığı	46 (20,2)
Serebrovasküler hastalık	44 (19,3)
Kronik karaciğer hastalığı	3 (1,3)

*Ortalama $\pm$ SD

Olguların vital bulguları Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların vital bulguları

Özellik	Ortalama $\pm$ SD
Ateş ($^{\circ}$ C)	$36,7 \pm 0,7$
Nabız (/dk)	102 ± 24
SKB (mmHg)	104 ± 26
DKB (mmHg)	$58,5 \pm 14,8$
OAB (mmHg)	$73,9 \pm 17,4$
SpO2 (%)	$93,4 \pm 4,8$
SS (/dk)	$23,8 \pm 7,1$
GKS	$12,5 \pm 3,6$

*SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen satürasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası

Olguların ortalama iyonize kalsiyum seviyesi $1,07 \pm 0,20$ mmol/l, düzeltilmiş kalsiyum seviyesi $9,20 \pm 1,06$ mg/dl, kalsiyum seviyesi $8,49 \pm 1,13$ mg/dl idi. Diğer laboratuvar sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulguları

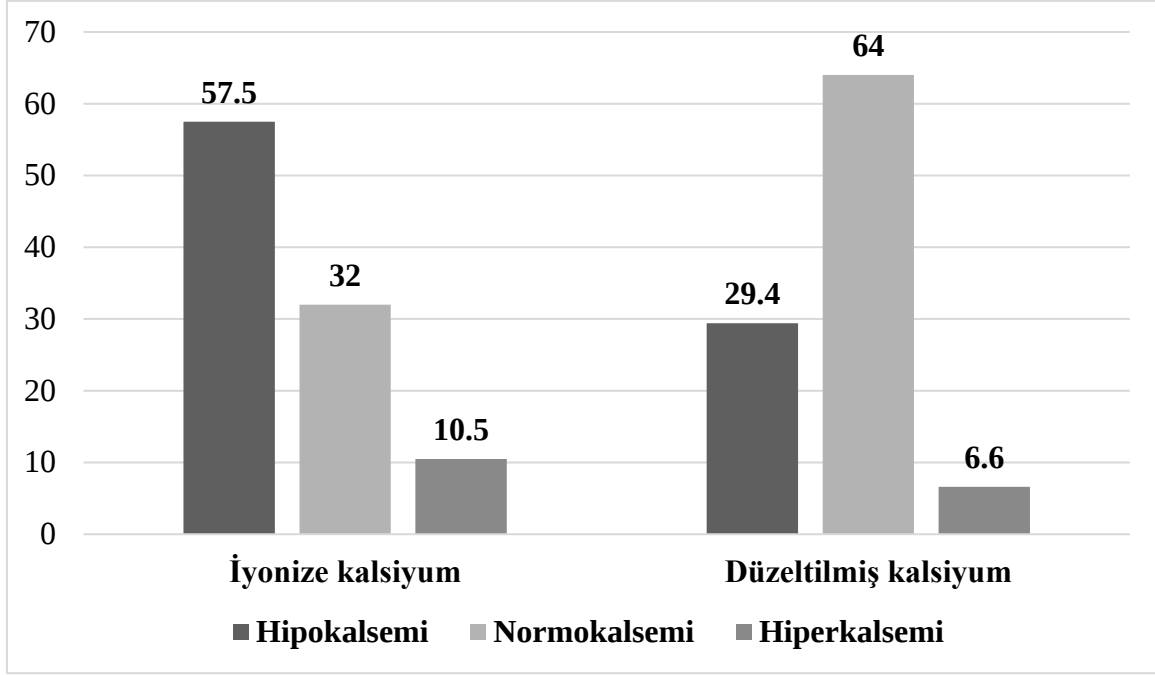
Özellik	Ortalama $\pm$ SD
İyonize kalsiyum (mmol/L)	$1,07 \pm 0,20$
Düzeltilmiş kalsiyum(mg/dL)	$9,20 \pm 1,06$
Kalsiyum (mg/dL)	$8,49 \pm 1,13$
Laktat (mmol/L)	2,9 (0,4-18,0)
pH	7,37 (6,89-7,58)
HCO ₃ (mEq/L)	$19,3 \pm 6,5$
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	14,3 (0,1-91)
Nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	12,4 (0,1-65,4)
Hemoglobin (gr/dL)	$11,3 \pm 2,7$
Platelet sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	215 (10-650)
Glukoz (mg/dL)	145 (43-700)
Üre (mg/dL)	87,8 (16,1-345)
Kreatinin (mg/dL)	1,87 (0,27-9,75)
GFR (mL/min/1.73 m ²)	33,8 (3,5-180)
Sodyum (mEq/L)	135 ± 8
Potasyum (mEq/L)	$4,64 \pm 1,03$
Magnezyum (mEq/L)	$2,03 \pm 0,50$
Total protein (g/L)	$61,2 \pm 8,6$
Albumin (g/L)	$31,4 \pm 6,4$
CRP (mg/dl)	180 (5,5-463)
Prokalsitonin (ng/ml)	3,37 (0,03-253)

*Median (min-max)

*WBC; Beyaz küre sayısı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif protein

İyonize kalsiyuma göre olguların %57,5’inde (n=131) hipokalsemi, %32’sinde (n=73) normokalsemi, %10,5’inde (n=24) hiperkalsemi mevcuttu. Düzeltilmiş kalsiyuma göre ise %29,4’ünde (n=67) hipokalsemi, %64’ünde (n=146) normokalsemi, %6,6’sında (n=15) hiperkalsemi mevcuttu. İyonize kalsiyuma göre hipokalsemi şeklinde sınıflandırılan olguların %36,6’sı (n=48) düzeltilmiş kalsiyuma göre hipokalsemi, %60,3’ü (n=79) normokalsemi, %3,1’i (n=4) hiperkalsemi şeklinde sınıflandırılmıştı. İyonize kalsiyuma göre normokalsemi şeklinde sınıflandırılan olguların %20,5’i (n=15) düzeltilmiş kalsiyuma göre hipokalsemi, %75,3’ü (n=55) normokalsemi, %4,1’i (n=3) hiperkalsemi şeklinde sınıflandırılmıştı. İyonize kalsiyuma göre hiperkalsemi şeklinde sınıflandırılan olguların

%16,7'si (n=4) düzeltilmiş kalsiyuma göre hipokalsemi, %50'si (n=12) normokalsemi, %33,3'ü (n=8) hiperkalsemi şeklinde sınıflandırılmıştı. İyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyuma göre sınıflandırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0,001$) izlendi (Şekil 2).



Şekil 2. İyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyuma göre kalsiyum seviyesinin sınıflandırılması

Olguların %71,1'inde oksijen desteğine ihtiyaç olmuştu. Hastaların %20,2'inde mekanik ventilasyon, %29,8'inde vazopresör ihtiyacı izlendi. Vakaların %29,8'inde septik şok mevcuttu. Olguların %22,4'ü acil YBÜ'de kaybedilmişti. Yedi günlük mortalite oranı %25,4, yirmi sekiz günlük mortalite oranı %47,8 iken, hastane mortalite oranı %57,9'a kadar çıkmaktaydı. Tablo 10'da hastaların prognostik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların prognostik özellikleri, acil YBÜ ve hastane sonlanımları

Özellik	Sayı (yüzde)
O2 ihtiyacı (+)	162 (71,1)
Maske/nazal O2	108 (47,4)
Mekanik ventilasyon	46 (20,2)
NIMV	8 (3,5)
Vazopresör ihtiyacı	68 (29,8)
Septik şok	68 (29,8)
SOFA*	5,4 ± 3,0
qSOFA*	1,5 ± 0,8
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-60)
Total YBÜ kalış süresi**	6 (1-234)
Hastane kalış süresi **	12 (1-234)
Acil YBÜ sonlanımı	
Servis devir	65 (28,5)
YBÜ devir	103 (45,2)
Taburcu	9 (3,9)
Exitus	51 (22,4)
Hastane sonlanımı	
Taburcu	96 (42,1)
Exitus	132 (57,9)
Mortalite-7 gün	58 (25,4)
Mortalite-28 gün	109 (47,8)

*Ortalama ± SD, **Median (min-max)

**NIMV; non-invazif mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

4.2. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

İyonize kalsiyuma seviyelerine göre olgular hipokalsemi, normokalsemi ve hiperkalsemi şeklinde sınıflandırıldı. Kalsiyum grupları arasında vital bulgular ve prognostik özellikler karşılaştırıldı. Kalsiyum grupları arasında SKB (p=0,020) ve GKS (p=0,001) açısından anlamlı farklılık izlendi. Post-hoc analizlerde, normokalsemi grubunun SKB seviyesinin hipokalsemi grubundan daha yüksek olduğu izlendi (p=0,016). Hiperkalsemi grubunun GKS skorunun normokalsemi (p=0,001) ve hipokalsemi (p=0,003) grubundan daha düşük olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. İyonize kalsiyuma göre kalsiyum seviyeleri arasında vital bulgular ve prognoz özelliklerinin karşılaştırılması

	Hipokalsemi	Normokalsemi	Hiperkalsemi	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Vital				
Ateş (°C)	36,7 ± 0,7	36,7 ± 0,6	36,6 ± 0,7	0,705 [†]
Nabız (/dk)	100 ± 23	102 ± 23	109 ± 30	0,263 [†]
SKB (mmHg)	100 ± 24	111 ± 29	106 ± 24	0,020[†]
DKB (mmHg)	57,1 ± 14,5	59,8 ± 14,3	62,2 ± 17,4	0,209 [†]
OAB (mmHg)	71,6 ± 16,6	77,0 ± 18,0	76,9 ± 18,9	0,067 [†]
SpO2 (%)	93,4 ± 4,5	93,0 ± 5,5	94,5 ± 3,3	0,404 [†]
SS (/dk)	24,1 ± 7,3	23,5 ± 6,7	22,9 ± 7,2	0,714 [†]
GKS	12,6 ± 3,5	13,0 ± 3,2	10,0 ± 4,4	0,001[†]
O2 ihtiyacı (+)*	95 (72,5)	49 (67,1)	18 (75,0)	0,648 ^{††}
Maske/nazal O2	63 (48,1)	36 (49,3)	9 (37,5)	0,584 ^{††}
Mekanik ventilasyon	26 (19,8)	12 (16,4)	8 (33,3)	0,200 ^{††}
NIMV	6 (4,6)	1 (1,4)	1 (4,2)	0,482 ^{††}
Vazopresör ihtiyacı*	36 (27,4)	20 (27,4)	12 (50,0)	0,083 ^{††}
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-42)	3 (1-60)	4 (1-12)	0,316 ^{†††}
Total YBÜ kalış süresi**	6 (1-191)	6 (1-121)	7,5 (1-234)	0,413 ^{†††}
Hastane kalış süresi**	12 (1-191)	12 (1-121)	12,5 (1-234)	0,623 ^{†††}
Acil YBÜ sonlanımı*				0,097 ^{††}
Exitus (+)	36 (27,5)	11 (15,1)	4 (16,7)	
Exitus (-)	95 (72,5)	62 (84,9)	20 (83,3)	
Hastane sonlanımı*				0,376 ^{††}
Taburcu	56 (42,7)	33 (45,2)	7 (29,2)	
Exitus	75 (57,3)	40 (54,8)	17 (70,8)	
Mortalite-28 gün*				0,465 ^{††}
Evet	63 (48,1)	32 (43,8)	14 (58,3)	
Hayır	68 (51,9)	41 (56,2)	10 (41,7)	
Mortalite-7 gün*				0,480 ^{††}
Evet	37 (28,2)	15 (20,5)	6 (25,0)	
Hayır	94 (71,8)	58 (79,5)	18 (75,0)	

*N (%), **Median (min-max), ***SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen saturasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası, NIMV; non-invaziv mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

[†]One-Way ANOVA, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Kruskal Wallis testi

Düzeltilmiş kalsiyuma seviyelerine göre olgular hipokalsemi, normokalsemi ve hiperkalsemi şeklinde sınıflandırıldı. Kalsiyum grupları arasında vital bulgular ve prognostik özellikler karşılaştırıldı. Kalsiyum grupları arasında SpO2 (p=0,007) ve GKS (p=0,031) açısından anlamlı farklılık izlendi. Post-hoc analizlerde, normokalsemi grubunun SpO2 seviyesi hiperkalsemi (p=0,016) ve hipokalsemi (p=0,007) grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. Hiperkalsemi grubunun GKS skoru normokalsemi grubundan anlamlı derecede (p=0,027) düşüktü (Tablo 12).

Tablo 12. Düzeltilmiş kalsiyuma göre kalsiyum seviyeleri arasında vital bulgular ve prognoz özelliklerinin karşılaştırılması

	Hipokalsemi	Normokalsemi	Hiperkalsemi	p değeri
Vital				
Ateş (°C)	36,8 ± 0,8	36,6 ± 0,6	36,7 ± 0,8	0,350 [†]
Nabız (/dk)	99,4 ± 23,0	102 ± 25	108 ± 28	0,383 [†]
SKB (mmHg)	101 ± 27	106 ± 26	99,6 ± 23,7	0,245 [†]
DKB (mmHg)	57,7 ± 15,6	59,3 ± 14,8	54,4 ± 10,5	0,404 [†]
OAB (mmHg)	72,0 ± 17,9	75,2 ± 17,5	69,4 ± 14,3	0,280 [†]
SpO2 (%)	94,5 ± 3,1	92,6 ± 5,4	95,5 ± 3,1	0,007[†]
SS (/dk)	24,0 ± 7,6	23,7 ± 6,9	22,7 ± 7,2	0,802 [†]
GKS	12,4 ± 3,8	12,7 ± 3,3	10,2 ± 5,3	0,031[†]
O2 ihtiyacı (+)*	44 (65,7)	108 (74,0)	10 (66,7)	0,430 ^{††}
Maske/nazal O2	28 (41,8)	78 (53,4)	2 (13,3)	0,007^{††}
Mekanik ventilasyon	16 (23,9)	24 (16,4)	6 (40,0)	0,064 ^{††}
NIMV	0	6 (4,1)	2 (13,3)	0,032^{††}
Vazopresör ihtiyacı*	20 (29,8)	40 (27,4)	8 (53,3)	0,111 ^{††}
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-14)	3 (1-60)	3 (1-14)	0,856 ^{†††}
Total YBÜ kalış süresi**	6 (1-234)	6 (1-191)	7 (1-30)	0,744 ^{†††}
Hastane kalış süresi**	12 (1-234)	12 (1-191)	14 (1-42)	0,978 ^{†††}
Acil YBÜ sonlanması*				0,926 ^{††}
Exitus (+)	16 (23,9)	32 (21,9)	3 (20,0)	
Exitus (-)	51 (76,1)	114 (78,1)	12 (80,0)	
Hastane sonlanması*				0,386 ^{††}
Taburcu	27 (40,3)	65 (44,5)	4 (26,7)	
Exitus	40 (59,7)	81 (55,5)	11 (73,3)	
Mortalite-28gün*				0,100 ^{††}
Evet	33 (49,3)	65 (44,5)	11 (73,3)	
Hayır	34 (50,7)	81 (55,5)	4 (26,7)	
Mortalite-7 gün*				0,937 ^{††}
Evet	18 (26,9)	36 (24,7)	4 (26,7)	
Hayır	49 (73,1)	110 (75,3)	11 (73,3)	

*N (%), **Median (min-max), ***SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen satürasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası, NIMV; non-invaziv mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

[†]One-Way ANOVA, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Kruskal Wallis testi

Olgular yedi günlük mortaliteye göre karşılaştırıldı. Yedi gün içerisinde kaybedilen ve kaybedilmeyen olgular arasında yaş, cinsiyet ve ek hastalıklar açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Yedi günlük mortaliteye göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite -7 gün (+) (n=58) N (%)	Mortalite -7 gün (-) (n=170) N (%)	p değeri
Yaş*	72,0 ± 15,8	72,1 ± 14,2	0,974 [†]
Cinsiyet			0,742 ^{††}
Kadın	26 (44,8)	72 (42,4)	
Erkek	32 (55,2)	98 (57,6)	
Ek hastalık varlığı	54 (93,1)	151 (88,8)	0,350 ^{††}
Hipertansiyon	24 (41,4)	72 (42,4)	0,897 ^{††}
Diyabetes mellitus	20 (34,5)	67 (39,4)	0,505 ^{††}
Malignite	22 (37,9)	65 (38,2)	0,967 ^{††}
Kardiyovasküler hastalık	20 (34,5)	63 (37,1)	0,725 ^{††}
Kronik akciğer hastalığı	13 (22,4)	33 (19,4)	0,623 ^{††}
Serebrovasküler hastalık	10 (17,2)	34 (20,0)	0,646 ^{††}
Kronik karaciğer hastalığı	1 (1,7)	2 (1,2)	0,587 ^{†††}

*Ortalama ± SD

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher's Exact test

Yedi günlük mortaliteye göre olguların vital bulguları karşılaştırıldı. Yedi gün içerisinde kaybedilen olguların GKS skoru kaybedilmeyenlerden anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,033). Ancak diğer vital bulgular açısından farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Yedi günlük mortaliteye göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Mortalite -7 gün (+) (n=58) Ortalama ± SD	Mortalite -7 gün (-) (n=170) Ortalama ± SD	p değeri
Ateş (°C)	36,7 ± 0,9	36,7 ± 0,6	0,666
Nabız (/dk)	101 ± 26	102 ± 24	0,688
SKB (mmHg)	101 ± 28	105 ± 25	0,221
DKB (mmHg)	56,1 ± 16,1	59,4 ± 14,3	0,143
OAB (mmHg)	70,9 ± 18,6	74,9 ± 16,9	0,129
SpO2 (%)	92,4 ± 5,7	93,7 ± 4,4	0,073
SS (/dk)	23,0 ± 6,9	24,0 ± 7,2	0,355
GKS	11,5 ± 4,3	12,8 ± 3,3	0,033

[†]Tüm analizlerde Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı

*SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen satürasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası

Yedi günlük mortaliteye göre olguların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. İyonize kalsiyum (p=0,136) ve düzeltilmiş kalsiyum (p=0,294) seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmezken, yedi gün içerisinde kaybedilen olguların kalsiyum seviyeleri anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,046). Ek olarak, kaybedilen olguların laktat (p=0,009) ve magnezyum seviyeleri (p=0,045) daha yüksek, platelet sayısı (p=0,020), total protein (p=0,014) ve albümin (p=0,009) seviyeleri daha düşüktü (Tablo 15).

Tablo 15. Yedi günlük mortaliteye göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite -7 gün (+) (n=58)	Mortalite -7 gün (-) (n=170)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
İyonize kalsiyum (mmol/L)	1,03 ± 0,20	1,08 ± 0,20	0,136 [†]
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,08 ± 0,74	9,25 ± 1,15	0,294 [†]
Kalsiyum (mg/dL)	8,23 ± 0,93	8,57 ± 1,18	0,046[†]
Laktat (mmol/L)*	3,4 (0,4-18,0)	2,8 (0,5-18,0)	0,009^{††}
pH*	7,3 (6,9-7,5)	7,3 (6,8-7,5)	0,392 ^{††}
HCO ₃ (mEq/L)	18,6 ± 7,1	19,5 ± 6,3	0,344 [†]
WBC (10 ³ /µL)*	13,0 (0,1-91,7)	14,8 (0,1-67,6)	0,722 ^{††}
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)*	10,7 (0,1-65,4)	12,8 (0,1-64,0)	0,592 ^{††}
Hemoglobin (gr/dL)	11,5 ± 3,0	11,2 ± 2,6	0,604 [†]
Platelet sayısı (10 ³ /µL)*	171 (10-632)	236 (12-650)	0,020^{††}
Glukoz (mg/dL)*	164 (43-700)	142 (58-700)	0,367 ^{††}
Üre (mg/dL)*	105 (27-345)	86,7 (16,1-345)	0,184 ^{††}
Kreatinin (mg/dL)*	2,0 (0,5-6,9)	1,8 (0,2-9,7)	0,371 ^{††}
GFR (mL/min/1.73 m ²)*	34,3 (8,5-171)	33,0 (3,5-180)	0,382 ^{††}
Sodyum (mEq/L)	136 ± 10	135 ± 8	0,502 [†]
Potasyum (mEq/L)	4,7 ± 1,1	4,6 ± 0,9	0,354 [†]
Magnezyum (mEq/L)	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,4	0,045[†]
Total protein (g/L)	58,8 ± 9,2	62,1 ± 8,3	0,014[†]
Albumin (g/L)	29,5 ± 6,5	32,0 ± 6,2	0,009[†]
CRP (mg/dL)*	165 (5,5-463)	187 (5,6-463)	0,488 ^{††}
Prokalsitonin (ng/mL)*	3,1 (0,1-253)	3,6 (0,1-252)	0,482 ^{††}

*Median (min-max), *WBC; Beyaz küre sayısı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif protein

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi

Yedi günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum seviyeleri karşılaştırıldı. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalar kalsiyum seviyeleri, kaybedilmeyen olgularla benzer düzeydeydi (Tablo 16).

Tablo 16. Yedi günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum gruplarının dağılımı açısından karşılaştırılması

Özellik	Mortalite -7 gün (+) (n=58) N (%)	Mortalite -7 gün (-) (n=170) N (%)	p değeri
İyonize kalsiyum			0,480 [†]
Hipokalsemi	37 (63,8)	94 (55,3)	
Normokalsemi	15 (25,9)	58 (34,1)	
Hiperkalsemi	6 (10,3)	18 (10,6)	
Düzeltilmiş kalsiyum			0,937 [†]
Hipokalsemi	18 (31,0)	49 (28,8)	
Normokalsemi	36 (62,1)	110 (64,7)	
Hiperkalsemi	4 (6,9)	11 (6,5)	

[†]Ki-kare analizi

Yedi günlük mortaliteye göre olguların prognostik özellikleri karşılaştırıldı. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda oksijen desteği ihtiyacı (p=0,003), mekanik ventilasyon ihtiyacı (p<0,001), ilk 24 saatteki vazopresör ihtiyacı (p<0,001), septik şok sıklığı (p<0,001), SOFA (p<0,001) ve qSOFA (p=0,043) anlamlı derecede daha fazla idi. Acil YBÜ (p=0,043), total YBÜ kalış süresi (p<0,001) ve hastanede kalış süresi (p<0,001) ise daha kısaydı (Tablo 17).

Tablo 17. Yedi günlük mortaliteye göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite -7 gün (+) (n=58) N (%)	Mortalite -7 gün (-) (n=170) N (%)	p değeri
O2 ihtiyacı (+)	50 (86,2)	112 (65,9)	0,003[†]
Maske/nazal O2	26 (44,8)	82 (48,2)	0,654 [†]
Mekanik ventilasyon	23 (39,7)	23 (13,5)	<0,001[†]
NIMV	1 (1,7)	7 (4,1)	0,683 ^{††}
Vazopresör ihtiyacı	36 (62,1)	33 (19,4)	<0,001[†]
Septik şok	36 (62,1)	32 (18,8)	<0,001[†]
SOFA*	7,4 ± 3,3	4,7 ± 2,6	<0,001^{†††}
qSOFA*	1,7 ± 0,7	1,4 ± 0,8	0,043^{†††}
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-7)	3 (1-60)	0,036^{††††}
Total YBÜ kalış süresi**	3,5 (1-7)	9 (1-234)	<0,001^{††††}
Hastane kalış süresi **	3,5 (1-7)	15 (3-234)	<0,001^{††††}

*Ortalama ± SD, **Median (min-max)

**NIMV; non-invazif mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test, ^{†††}Bağımsız gruplarda t testi, ^{††††}Mann Whitney U testi

Hastane sonlanımlarına göre olguların tanımlayıcı özellikleri karşılaştırıldı. Hastane sonlanımı exitus olan olgular yaş ortalaması daha yüksek ($p=0,025$), ek hastalık sıklığı ($p=0,018$) daha fazla idi (Tablo 18).

Tablo 18. Hastane sonlanımına göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Taburcu (n=96)	Exitus (n=132)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	69,5 ± 14,1	73,9 ± 14,7	0,025[†]
Cinsiyet			0,120 ^{††}
Kadın	47 (49,0)	51 (38,6)	
Erkek	49 (51,0)	81 (61,4)	
Ek hastalık varlığı	81 (84,4)	124 (93,9)	0,018^{††}
Hipertansiyon	38 (39,6)	58 (43,9)	0,511 ^{††}
Diyabetes mellitus	40 (41,7)	47 (35,6)	0,352 ^{††}
Malignite	31 (32,3)	56 (42,4)	0,120 ^{††}
Kardiyovasküler hastalık	34 (35,4)	49 (37,1)	0,792 ^{††}
Kronik akciğer hastalığı	18 (18,8)	28 (21,2)	0,647 ^{††}
Serebrovasküler hastalık	18 (18,8)	26 (19,7)	0,858 ^{††}
Kronik karaciğer hastalığı	1 (1,0)	2 (1,5)	0,618 ^{†††}

*Ortalama ± SD

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher's Exact test

Hastane sonlanımına göre olguların vital bulguları karşılaştırıldı. Hastaneme sonlanımı exitus olan olguların SKB ($p=0,016$), DKB ($p=0,031$), OAB ($p=0,013$) SpO2 ($p=0,008$) ve GKS skoru ($p<0,001$) anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 19).

Tablo 19. Hastane sonlanımına göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Taburcu (n=96)	Exitus (n=132)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Ateş (°C)	36,7 ± 0,6	36,7 ± 0,8	0,872
Nabız (/dk)	101 ± 23	103 ± 25	0,536
SKB (mmHg)	109 ± 26	101 ± 25	0,016
DKB (mmHg)	61,0 ± 13,8	56,7 ± 15,3	0,031
OAB (mmHg)	77,2 ± 16,9	71,4 ± 17,5	0,013
SpO2 (%)	94,3 ± 3,8	92,7 ± 5,3	0,008
SS (/dk)	23,2 ± 5,8	24,2 ± 7,9	0,289
GKS	13,6 ± 2,8	11,7 ± 3,9	<0,001

*SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen saturasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası

[†]Tüm analizlerde Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı

Hastane sonlanımına göre olguların iyonize kalsiyum ve diğer laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Ancak hastane sonlanımına göre iyonize kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve kalsiyum değerleri açısından farklılık izlenmedi. Exitus olan olguların üre (p=0,001), sodyum (p=0,010) ve magnezyum (p=0,001) seviyesi daha yüksek, total protein (p=0,043) ve albümin (p<0,001) seviyesi daha düşüktü (Tablo 20).

Tablo 20. Hastane sonlanımına göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Taburcu (n=96)	Exitus (n=132)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
İyonize kalsiyum (mmol/L)	1,05 ± 0,19	1,08 ± 0,21	0,281 [†]
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,17 ± 0,69	9,23 ± 1,27	0,689 [†]
Kalsiyum (mg/dL)	8,58 ± 0,70	8,42 ± 1,36	0,271 [†]
Laktat (mmol/L)*	2,7 (0,5-18,0)	3,0 (0,4-18,0)	0,086 ^{††}
pH*	7,38 (7,03-7,58)	7,35 (6,89-7,56)	0,190 ^{††}
HCO ₃ (mEq/L)	19,2 ± 5,5	19,3 ± 7,2	0,828 [†]
WBC (10 ³ /μL)*	15,1 (0,1-67,6)	13,7 (0,1-91,7)	0,620 ^{††}
Nötrofil sayısı (10 ³ /μL)*	13,3 (0,1-64,0)	11,6 (0,1-65,4)	0,349 ^{††}
Hemoglobin (gr/dL)	11,5 ± 2,5	11,2 ± 2,8	0,401 [†]
Platelet sayısı (10 ³ /μL)*	232 (14-650)	209 (10-632)	0,259 ^{††}
Glukoz (mg/dL)*	139 (58-700)	156 (43-700)	0,653 ^{††}
Üre (mg/dL)*	77 (16,7-345)	104 (16,1-345)	0,001^{††}
Kreatinin (mg/dL)*	1,85 (0,59-9,75)	1,90 (0,27-9,75)	0,886 ^{††}
GFR (mL/min/1.73 m ²)*	30,7 (5,6-179)	35,7 (3,5-180)	0,605 ^{††}
Sodyum (mEq/L)	134 ± 6	136 ± 9	0,010[†]
Potasyum (mEq/L)	4,54 ± 1,00	4,71 ± 1,05	0,227 [†]
Magnezyum (mEq/L)	1,91 ± 0,43	2,12 ± 0,52	0,001[†]
Total protein (g/L)	62,6 ± 8,7	60,2 ± 8,5	0,043[†]
Albumin (g/L)	33,3 ± 6,4	30,0 ± 5,9	<0,001[†]
CRP (mg/dL)*	208 (22,8-415)	163 (5,5-463)	0,052 ^{††}
Prokalsitonin (ng/mL)*	4,91 (0,03-252)	2,65 (0,09-253)	0,050 ^{††}

*Median (min-max)

**WBC; Beyaz küre sayısı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif protein

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi

Hastane sonlanımına göre olguların iyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyuma göre sınıflandırılan kalsiyum grupları karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Hastane sonlanımına göre olguların kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması

Özellik	Taburcu (n=96)	Exitus (n=132)	p değeri
	N (%)	N (%)	
İyonize kalsiyum			0,376 [†]
Hipokalsemi	56 (58,3)	75 (56,8)	
Normokalsemi	33 (34,4)	40 (30,3)	
Hiperkalsemi	7 (7,3)	17 (12,9)	
Düzeltilmiş kalsiyum			0,386 [†]
Hipokalsemi	27 (28,1)	40 (30,3)	
Normokalsemi	65 (67,7)	81 (61,4)	
Hiperkalsemi	4 (4,2)	11 (8,3)	

[†]Ki-kare analizi

Hastane sonlanımına göre olguların prognostik özellikleri karşılaştırıldı. Exitus olan olgularda ilk 24 saatteki oksijen desteği ihtiyacı ($p<0,001$), mekanik ventilasyon ihtiyacı ($p<0,001$), ilk 24 saatteki vazopresör ihtiyacı ($p<0,001$), septik şok sıklığı ($p<0,001$), SOFA ($p<0,001$), qSOFA ($p<0,001$) ve total YBÜ kalış süresi ($p<0,001$) daha fazla, hastanede kalış süresi ise daha kısaydı ($p<0,001$).

Hastane sonlanımı exitus olan olgularda acil YBÜ sonlanımlarından servis devir ($p<0,001$), taburcu ($p<0,001$) sıklığı daha az, YBÜ devir ($p<0,001$) ve exitus ($p<0,001$) sıklığı daha fazla idi (Tablo 22).

Tablo 22. Hastane sonlanımına göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Taburcu (n=96)	Exitus (n=132)	p değeri
	N (%)	N (%)	
O2 ihtiyacı (+)	50 (52,1)	112 (84,8)	<0,001 [†]
Maske/nazal O2	41 (42,7)	67 (50,8)	0,229 [†]
Mekanik ventilasyon	6 (6,2)	40 (30,3)	<0,001 [†]
NIMV	3 (3,1)	5 (3,8)	0,545 ^{††}
Vazopresör ihtiyacı	12 (12,5)	56 (42,4)	<0,001 [†]
Septik şok	12 (12,5)	56 (42,4)	<0,001 [†]
SOFA*	4,1 ± 2,3	6,4 ± 3,2	<0,001 ^{†††}
qSOFA*	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,8	<0,001 ^{†††}
Acil YBÜ sonlanımı			
Servis devir	58 (60,4)	7 (5,3)	<0,001 [†]
YBÜ devir	29 (30,2)	74 (56,1)	<0,001 [†]
Taburcu	9 (9,4)	0	<0,001 ^{††}
Exitus	0	51 (38,6)	<0,001 [†]
Mortalite-28 gün	0	109 (82,6)	<0,001 [†]
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-21)	3 (1-60)	0,108 ^{††††}
Total YBÜ kalış süresi**	4,5 (1-121)	8 (1-234)	<0,001 ^{††††}
Hastane kalış süresi **	14 (3-121)	9 (1-234)	<0,001 ^{††††}

*Ortalama ± SD, **Median (min-max), ***NIMV; non-invazif mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test, ^{†††}Bağımsız gruplarda t testi, ^{††††}Mann Whitney U testi

Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Kaybedilen olgularda erkek cinsiyet (p=0,008) ve ek hastalık olarak malignite varlığı (p=0,022) oranı anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo 23).

Tablo 23. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite-28 (-) (n=119)	Mortalite-28 (+) (n=109)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	71.5 ± 14.1	72.7 ± 15.2	0.560 [†]
Cinsiyet			0,008^{††}
Kadın	61 (51,3)	37 (33,9)	
Erkek	58 (48,7)	72 (66,1)	
Ek hastalık varlığı	104 (87,4)	101 (92,7)	0,187 ^{††}
Hipertansiyon	51 (42,9)	45 (41,3)	0,810 ^{††}
Diyabetes mellitus	52 (43,7)	35 (32,1)	0,072 ^{††}
Malignite	37 (31,1)	50 (45,9)	0,022^{††}
Kardiyovasküler hastalık	43 (36,1)	40 (36,7)	0,930 ^{††}
Kronik akciğer hastalığı	25 (21,0)	21 (19,3)	0,743 ^{††}
Serebrovasküler hastalık	27 (22,7)	17 (15,6)	0,175 ^{††}
Kronik karaciğer hastalığı	1 (0,8)	2 (1,8)	0,607 ^{†††}

*Ortalama ± SD

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher's Exact test

Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların vital bulguları analiz edildi. Kaybedilen olguların SKB (p=0,048), DKB (p=0,026), OAB (p=0,021) SpO2 (p=0,007) ve GKS (p=0,003) skoru daha düşüktü (Tablo 24).

Tablo 24. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların vital bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Mortalite-28 (-) (n=119)	Mortalite-28 (+) (n=109)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Ateş (°C)	36,7 ± 0,7	36,6 ± 0,7	0,348
Nabız (/dk)	101 ± 22	102 ± 26	0,787
SKB (mmHg)	108 ± 26	101 ± 26	0,048
DKB (mmHg)	60,6 ± 13,9	56,2 ± 15,5	0,026
OAB (mmHg)	76,4 ± 16,9	71,1 ± 17,7	0,021
SpO2 (%)	94,2 ± 3,9	92,5 ± 5,5	0,007
SS (/dk)	23,7 ± 6,9	23,8 ± 7,3	0,904
GKS	13,2 ± 3,0	11,7 ± 4,1	0,003

*SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, SpO2; oksijen saturasyonu, SS; solunum sayısı, GKS; Glasgow Koma Skalası

[†]Tüm analizlerde Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı

Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların iyonize kalsiyum ve diğer laboratuvar parametreleri analiz edildi. Kaybedilen ve sağ kalan hatsalar arasında iyonize kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve kalsiyum seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Kaybedilen olgularda laktat (p=0,015), üre (p=0,004) ve magnezyum (p=0,001) seviyesi daha yüksek, albümin (p<0,001) seviyesi daha düşüktü (Tablo 25).

Tablo 25. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite-28 (-) (n=119)	Mortalite-28 (+) (n=109)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
İyonize kalsiyum (mmol/L)	1,06 ± 0,19	1,08 ± 0,22	0,398 [†]
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,15 ± 0,67	9,27 ± 1,37	0,416 [†]
Kalsiyum (mg/dL)	8,53 ± 0,70	8,44 ± 1,47	0,533 [†]
Laktat (mmol/L)*	2,7 (0,5-18,0)	3,2 (0,4-18,0)	0,015^{††}
pH*	7,38 (7,03-7,58)	7,35 (6,89-7,55)	0,338 ^{††}
HCO ₃ (mEq/L)	19,8 ± 6,2	18,7 ± 6,8	0,200 [†]
WBC (10 ³ /μL)*	15,0 (0,1-67,6)	13,6 (0,1-91,7)	0,455 ^{††}
Nötrofil sayısı (10 ³ /μL)*	13,1 (0,1-64,0)	11,5 (0,1-65,4)	0,446 ^{††}
Hemoglobin (gr/dL)	11,4 ± 2,6	11,1 ± 2,8	0,403 [†]
Platelet sayısı (10 ³ /μL)*	243 (14-650)	197 (10-632)	0,063 ^{††}
Glukoz (mg/dL)*	143 (58-700)	147 (43-700)	0,954 ^{††}
Üre (mg/dL)*	77,9 (16,1-345)	106 (27,0-345)	0,004^{††}
Kreatinin (mg/dL)*	1,85 (0,27-9,75)	1,91 (0,33-9,75)	0,856 ^{††}
GFR (mL/min/1.73 m ²)*	30,6 (5,6-180)	37,5 (3,5-180)	0,695 ^{††}
Sodyum (mEq/L)	134 ± 6	136 ± 10	0,110 [†]
Potasyum (mEq/L)	4,5 ± 0,9	4,6 ± 1,0	0,453 [†]
Magnezyum (mEq/L)	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,5	0,001[†]
Total protein (g/L)	62,2 ± 8,5	60,2 ± 8,7	0,074 [†]
Albumin (g/L)	32,9 ± 6,3	29,7 ± 6,0	<0,001[†]
CRP (mg/dL)*	186 (5,6-415)	173 (5,5-463)	0,574 ^{††}
Prokalsitonin (ng/mL)*	4,43 (0,03-252)	2,79 (0,09-253)	0,379 ^{††}

*Ortalama ± SD

**WBC; Beyaz küre sayısı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif protein

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi

Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum seviyeleri analiz edildi. İyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum seviyelerine göre gruplandırılan kalsiyum seviyeleri açısından farklılık izlenmedi (Tablo 26).

Tablo 26. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların kalsiyum seviyelerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite-28 (-) (n=119)	Mortalite-28 (+) (n=109)	p değeri
	N (%)	N (%)	
İyonize kalsiyum			0,465
Hipokalsemi	68 (57,1)	63 (57,8)	
Normokalsemi	41 (34,5)	32 (29,4)	
Hiperkalsemi	10 (8,4)	14 (12,8)	
Düzeltilmiş kalsiyum			0,100
Hipokalsemi	34 (28,6)	33 (30,3)	
Normokalsemi	81 (68,1)	65 (59,6)	
Hiperkalsemi	4 (3,4)	11 (10,1)	

[†]Ki-kare analizi

Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların prognostik özellikleri analiz edildi. Kaybedilen hastalarda ilk 24 saatteki oksijen ihtiyacı ($p<0,001$), mekanik ventilasyon ihtiyacı ($p<0,001$), ilk 24 saatteki vazopresör ihtiyacı ($p<0,001$), septik şok sıklığı ($p<0,001$), SOFA ($p<0,001$) ve qSOFA ($p=0,007$) daha fazla, hastanede kalış süresi ise daha kısaydı ($p<0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27. Yirmi sekiz günlük mortaliteye göre olguların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Mortalite-28 (-) (n=119)	Mortalite-28 (+) (n=109)	p değeri
	N (%)	N (%)	
O2 ihtiyacı (+)	71 (59,7)	91 (83,5)	$<0,001^{\dagger}$
Maske/nazal O2	56 (47,1)	52 (47,7)	0,922 [†]
Mekanik ventilasyon	11 (9,2)	35 (32,1)	$<0,001^{\dagger}$
NIMV	4 (3,4)	4 (3,7)	0,590 ^{††}
Vazopresör ihtiyacı	18 (15,1)	51 (46,8)	$<0,001^{\dagger}$
Septik şok	17 (14,3)	51 (46,8)	$<0,001^{\dagger}$
SOFA*	4,4 ± 2,4	6,5 ± 3,3	$<0,001^{\dagger\dagger\dagger}$
qSOFA*	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,8	$0,007^{\dagger\dagger\dagger}$
Acil YBÜ sonlanması			
Servis devir	61 (51,3)	4 (3,7)	$<0,001^{\dagger}$
YBÜ devir	48 (40,3)	55 (50,5)	0,125 [†]
Taburcu	9 (7,6)	0	$0,004^{\dagger\dagger}$
Exitus	1 (0,8)	50 (45,9)	$<0,001^{\dagger}$
Acil YBÜ kalış süresi**	3 (1-60)	3 (1-19)	0,192 ^{††††}
Total YBÜ kalış süresi**	6 (1-234)	6 (1-26)	0,727 ^{††††}
Hastane kalış süresi **	16 (3-234)	7 (1-27)	$<0,001^{\dagger\dagger\dagger\dagger}$

*Ortalama ± SD, **Median (min-max), ***NIMV; non-invazif mekanik ventilasyon, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme [†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher Exact test, ^{†††}Bağımsız gruplarda t testi, ^{††††}Mann Whitney U testi

4.3. ROC ANALİZLERİ

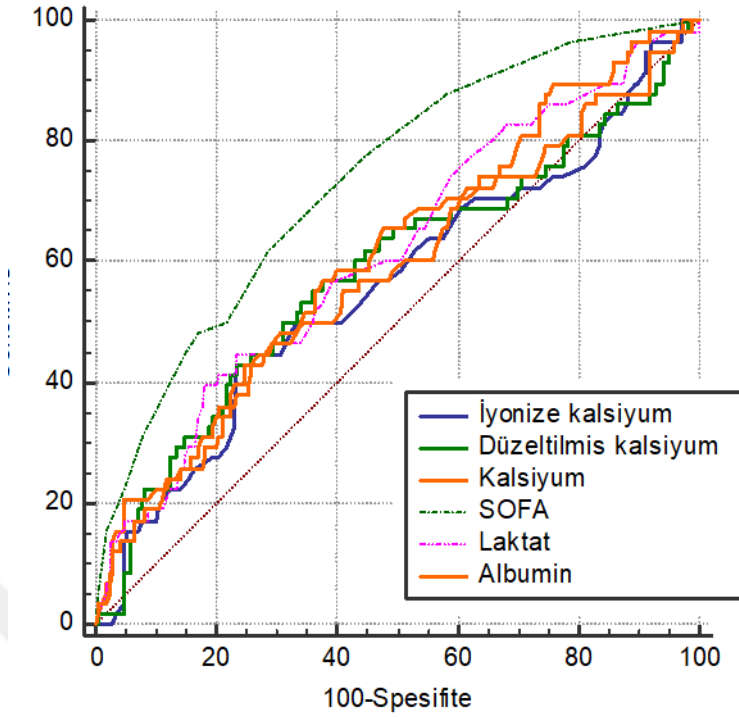
Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. GKS ($p=0,015$), laktat ($p=0,009$), albümin ($p=0,012$), SOFA ($p<0,001$), qSOFA ($p=0,033$), acil YBÜ kalış süresi ($p=0,027$), total YBÜ kalış süresi ($p<0,001$) ve hastanede kalış süresi ($p<0,001$) ilk yedi günlük mortalitede belirleyici idi. Ancak iyonize kalsiyumun tek başına belirleyici olmadığı ($p=0,188$) izlendi (Tablo 28).

Tablo 28. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
Yaş	0,512	0,445-0,578	0,801
GKS	0,601	0,534-0,665	0,015
İyonize kalsiyum	0,561	0,494-0,626	0,188
Düzeltilmiş kalsiyum	0,513	0,446-0,579	0,787
Kalsiyum	0,583	0,516-0,647	0,073
Laktat	0,615	0,548-0,678	0,009
Albümin	0,609	0,542-0,673	0,012
CRP	0,531	0,464-0,597	0,498
Prokalsitonin	0,533	0,462-0,603	0,459
SOFA	0,736	0,674-0,792	<0,001
qSOFA	0,590	0,523-0,654	0,023
Acil YBÜ kalış süresi	0,591	0,524-0,655	0,027
Total YBÜ kalış süresi	0,769	0,709-0,822	<0,001
Hastane kalış süresi	0,986	0,960-0,997	<0,001

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

Yedi günlük mortalitede en belirleyici parametreler ve iyonize kalsiyum seviyelerinin ROC eğrileri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Yedi gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği

ROC analizleri sonrasında iyonize kalsiyum ve diğer belirteçlerin tanısal performansı değerlendirildi. İyonize kalsiyum seviyesinin 0,96 mmol/l'nin altında olması yedi günlük mortalite için %43,1 sensitivite, %76,4 spesifite göstermekteydi (Tablo 29).

Tablo 29. Yedi gün içerisinde kaybedilen olgularda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı

	Eşik değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Yaş (yıl)	>78	43,1	64,7	39,4	76,9
GKS	≤13	56,9	62,3	34,0	80,9
İyonize kalsiyum (mmol/L)	≤0,96	43,1	76,4	38,5	79,8
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	≤8,45	25,8	90,0	46,9	78,1
Kalsiyum (mg/dL)	≤8,18	48,2	69,4	35,0	79,7
Laktat (mmol/L)	>5	39,6	81,7	42,6	79,9
Albümin (g/L)	≤30,2	56,9	62,3	34,0	80,9
CRP (mg/dL)	≤99,02	25,8	83,5	34,9	76,8
Prokalsitonin (ng/mL)	≤5,56	71,4	43,8	28,7	82,9
SOFA	>5	62,0	71,1	42,4	84,6
qSOFA	>1	63,7	54,7	32,5	81,6
Acil YBÜ kalış süresi(gün)	-≤7	100,0	18,2	29,4	100,0
Total YBÜ kalış süresi(gün)	≤7	100,0	56,4	43,9	100,0
Hastane kalış süresi (gün)	≤7	100,0	92,3	81,7	100,0

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

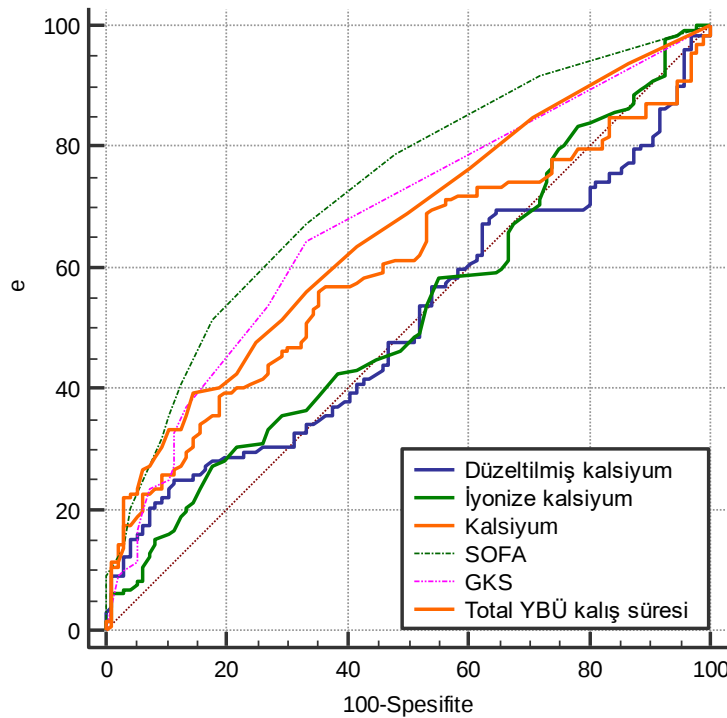
Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. Yaş ($p=0,003$), GKS ($p<0,001$), kalsiyum ($p=0,010$), albümin ($p<0,001$), CRP ($p=0,048$), prokalsitonin ($p=0,046$), SOFA ($p<0,001$), qSOFA ($p<0,001$), total YBÜ kalış süresi ($p<0,001$) ve hastanede kalış süresi ($p<0,001$) kaybedilen hastalarda belirleyici idi. Ancak iyonize kalsiyumun tek başına belirleyici olmadığı ($p=0,517$) izlendi (Tablo 30).

Tablo 30. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
Yaş	0,610	0,544-0,674	0,003
GKS	0,672	0,607-0,733	<0,001
İyonize kalsiyum	0,525	0,458-0,591	0,517
Düzeltilmiş kalsiyum	0,507	0,440-0,574	0,850
Kalsiyum	0,596	0,529-0,660	0,010
Laktat	0,567	0,500-0,632	0,081
Albümin	0,647	0,582-0,709	<0,001
CRP	0,576	0,509-0,641	0,048
Prokalsitonin	0,580	0,509-0,648	0,046
SOFA	0,728	0,665-0,784	<0,001
qSOFA	0,643	0,577-0,705	<0,001
Acil YBÜ kalış süresi	0,562	0,495-0,627	0,103
Total YBÜ kalış süresi	0,659	0,594-0,720	<0,001
Hastane kalış süresi	0,635	0,569-0,698	<0,001

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

Hastane sonlanımı exitus olan olgularda en belirleyici parametreler ve iyonize kalsiyum seviyelerinin ROC eğrileri Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği

ROC analizleri sonrasında iyonize kalsiyum ve diğer belirteçlerin tanısal performansı değerlendirildi. İyonize kalsiyum seviyesinin 1,20 mmol/l'nin üzerinde olması mortalite için %27,2 sensitivite, %82,2 spesifite göstermekteydi (Tablo 31).

Tablo 31. Hastane sonlanımı exitus olan hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı

	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Yaş (yıl)	>78	46,9	76,0	72,9	51,0
GKS	≤14	64,3	66,6	72,6	57,7
İyonize kalsiyum (mmol/L)	>1,20	27,2	82,2	67,9	45,1
Düzeltilmiş kalsiyum(mg/dL)	≤8,61	25,0	88,5	74,4	45,9
Kalsiyum (mg/dL)	≤8,42	56,0	64,5	68,5	51,7
Laktat (mmol/L)	>4,7	31,8	82,2	71,2	46,7
Albümin (g/L)	≤31,5	61,3	64,5	70,4	54,9
CRP (mg/dL)	≤187	59,8	57,2	65,8	50,9
Prokalsitonin (ng/mL)	≤0,82	34,8	80,4	68,4	50,3
SOFA	>4	67,4	66,6	73,6	59,8
qSOFA	>1	60,6	64,5	70,2	54,4
Acil YBÜ kalış süresi (gün)	>4	33,3	77,0	66,7	45,7
Total YBÜ kalış süresi(gün)	>11	39,3	85,4	78,8	50,6
Hastane kalış süresi (gün)	≤8	47,7	86,4	82,9	54,6

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

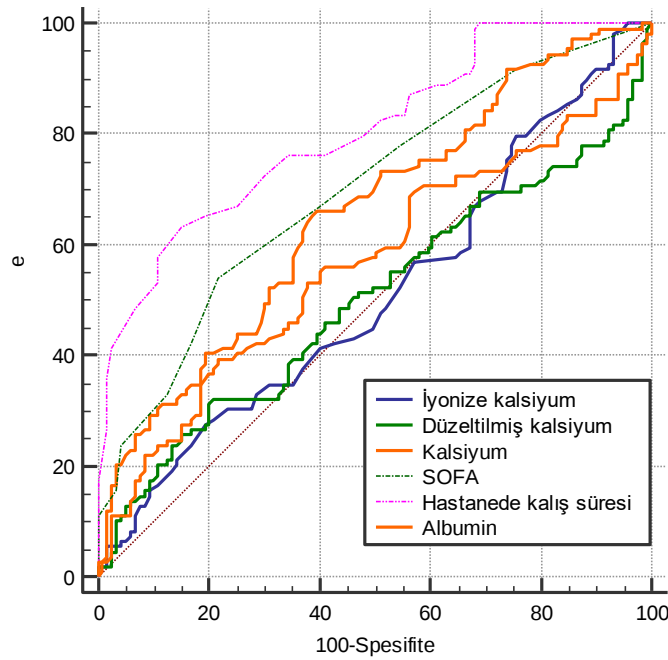
Yirmi sekiz günlük mortalitede demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. GKS (p=0,001), kalsiyum (p=0,045), albümin (p<0,001), SOFA (p<0,001), qSOFA (p=0,005) ve hastanede kalış süresi (p<0,001) kaybedilen hastalarda belirleyici idi. Ancak iyonize kalsiyumun tek başına belirleyici olmadığı (p=0,761) izlendi (Tablo 32).

Tablo 32. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
Yaş	0,540	0,473-0,606	0,301
GKS	0,611	0,545-0,675	0,001
İyonize kalsiyum	0,512	0,445-0,578	0,761
Düzeltilmiş kalsiyum	0,502	0,435-0,568	0,964
Kalsiyum	0,578	0,511-0,643	0,045
Laktat	0,593	0,526-0,658	0,013
Albümin	0,644	0,578-0,706	<0,001
CRP	0,522	0,455-0,588	0,576
Prokalsitonin	0,536	0,465-0,606	0,379
SOFA	0,698	0,633-0,756	<0,001
qSOFA	0,597	0,531-0,662	0,005
Acil YBÜ kalış süresi	0,549	0,482-0,615	0,192
Total YBÜ kalış süresi	0,513	0,446-0,580	0,727
Hastane kalış süresi	0,802	0,744-0,852	<0,001

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

Yirmi sekiz günlük mortalitede en belirleyici parametreler ve iyonize kalsiyum seviyelerinin ROC eğrileri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerinin belirleyiciliği

ROC analizleri sonrasında iyonize kalsiyum ve diğer belirteçlerin tanısal performansı değerlendirildi. İyonize kalsiyum seviyesinin 1,20 mmol/l'nin üzerinde olması mortalite için %27,5 sensitivite, %80,6 spesifite göstermekteydi (Tablo 33).

Tablo 33. Yirmi sekiz gün içerisinde kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum ve diğer parametrelerin tanısal performansı

	Eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Yaş (yıl)	>78	43,1	68,0	55,3	55,9
GKS	≤14	61,4	57,9	57,3	62,2
İyonize kalsiyum (mmol/L)	>1,20	27,5	80,6	56,6	54,9
Düzeltilmiş kalsiyum(mg/dL)	>8,46	77,9	8,4	43,8	29,4
Kalsiyum (mg/dL)	≤7,77	29,3	90,7	74,4	58,4
Laktat (mmol/L)	>4,1	40,3	79,8	64,7	59,4
Albümin (g/L)	≤31,8	66,0	60,5	60,5	66,1
CRP (mg/dL)	≤134	34,8	72,2	53,5	54,8
Prokalsitonin (ng/mL)	≤4,78	64,5	47,2	52,1	60,0
SOFA	>5	54,1	78,1	69,4	65,0
qSOFA	>1	58,7	57,9	56,1	60,5
Acil YBÜ kalış süresi (gün)	>4	34,8	76,4	57,6	56,2
Total YBÜ kalış süresi(gün)	≤26	100	17,6	52,7	100
Hastane kalış süresi (gün)	≤9	63,3	84,8	79,3	71,6

*GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

4.4. KORELASYON ANALİZLERİ

İyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin demografik, klinik ve laboratuvar verileriyle korelasyonu analiz edildi. Korelasyon analizlerinde, iyonize kalsiyum ile GKS ve pH arasında negatif yönde, üre, sodyum, potasyum ve magnezyum ile pozitif yönde korelasyon izlendi. Düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri ile prokalsitonin negatif yönde, HCO₃, sodyum, magnezyum ve CRP pozitif yönde koreleydi (Tablo 34).

Tablo 34. İyonize kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve kalsiyum seviyelerinin demografik, klinik ve laboratuvar bulgularıyla korelasyonu

	İyonize kalsiyum	Düzeltilmiş kalsiyum
	Rho/r	Rho/r
Yaş	-0,011	0,061
Ateş	-0,091	-0,068
Nabız	0,074	0,103
SKB	0,051	0,050
DKB	0,042	-0,005
OAB	0,055	0,026
SpO2	0,026	0,001
SS	-0,027	-0,061
GKS	-0,136*	-0,053
Laktat*	0,057	-0,052
pH*	-0,208**	0,010
HCO3	-0,038	0,164*
WBC*	-0,016	0,049
Nötrofil sayısı*	-0,017	0,030
Hemoglobin	0,107	0,090
Platelet sayısı*	0,086	0,109
Glukoz*	0,059	0,070
Üre*	0,148*	0,123
Kreatinin*	0,099	-0,006
GFR*	-0,084	0,002
Sodyum	0,210**	0,188**
Potasyum	0,163**	0,051
Magnezyum	0,177**	0,146*
Total protein	0,116	0,041
Albumin	0,065	-0,054
CRP*	-0,021	0,148*
Prokalsitonin*	-0,052	-0,152*
SOFA	0,090	0,095
qSOFA	0,098	0,088
Acil YBÜ kalış süresi**	0,049	0,028
Total YBÜ kalış süresi**	0,101	0,054
Hastane kalış süresi **	0,118	-0,005

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

*SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, OAB; ortalama arteriyel basınç, WBC; beyaz küre sayısı, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, GKS; Glasgow Koma Skalası, CRP; C-reaktif albümin, YBÜ; yoğun bakım ünitesi, SOFA; Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme, qSOFA; Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

**Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı

5. TARTIŞMA

Kalsiyum enerji üretimi, enzim sentezi ve hücre döngüsü gibi çok sayıda hücre içi metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücre içi ve sistemik kalsiyum konsantrasyonları sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (88). Total kalsiyum değeri albümin seviyelerinden etkilendiği için albümine göre düzeltilmesi yapılması önerilmektedir. Düzeltilmiş total kalsiyum seviyelerinin dahi iyonize kalsiyuma kıyasla hipokalsemiyi tam olarak göstermediği bildirilmiştir (82,97-99). Sepsis gibi kritik hastalıklarda kalsiyum döngüsünün bozulduğu, total kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (86). Ancak, iyonize kalsiyum seviyelerinin hastaların prognozu ve sepsis şiddetiyle ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (88,100). Çalışmamızda bu nedenle YBÜ'ye sepsis nedeniyle kabul edilen hastalarda başvuru iyonize kalsiyum seviyelerinin hastaların prognozu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 3. basamak üniversite hastanesi aciline başvurup acil YBÜ'ye alınan 228 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması $72,1 \pm 14,6$ (20-102 yaş) idi. 228 hastada 130 erkek cinsiyet olup E/K oranı 1,3/1 şeklindeydi. Çalışmamızda 228 hastadan 205 (%89,9) inde komorbid hastalık mevcuttu. En sık gözlenen komorbid hastalık Hipertansiyon (%42,1) iken diyabetes mellitus (%38,2) ve malignite (%38,2) eşit oranda takip etmekteydi. Yine kardiyovasküler hastalıklar (%36,4) da sık görülen komorbiditelerdendi. Cekmen ve ark. (14) tarafından yapılan ve 4 yıllık bir sürede YBÜ yatışı olan sepsis hastalarının tarandığı bir çalışmada 145 hasta taranmıştır. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 74 olup E/K oranı 1,26 idi. Bu çalışmada sık görülen komorbiditeler iste kronik böbrek hastalığı (%25), serebrovasküler hastalıklar (%25), hipertansiyon (%21), kronik akciğer hastalıkları (%19) ve diyabetes mellitus (%17) şeklindeydi. Çalışmamızda cinsiyet oranları benzer sonuçlanırken daha kısa bir sürede hasta sayımızın görece fazla olmasının sebebi, çalışmanın yapıldığı acil YBÜ'nün 3. basamak hastane bünyesinde olması olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda son dönem kronik böbrek hastalığının dışlanma kriteri olması ve çalışmamızın yapıldığı hastanenin onkolojik tedavi açısından sıklıkla tercih edilen bir hastane olması sık görülen komorbiditeler arasındaki farkların sebebi olabilir. Yine Li ve ark (128) tarafından sepsisli hastalarda kalsiyumun prognostik öneminin araştırıldığı bir çalışmada hastaların yaş ortalaması $72,18 \pm 8,53$ olarak saptanmış olup E/K oranı 1,7/1 şeklindeydi. Bizim

çalışmamızda Erkek hasta oranı daha düşük olsa da yaş bakımından bu çalışmayla uyumluydu.

Çalışmamızda hastaların başvuruındaki vital bulguları ve GKS skorları kaydedilmiştir. Bulgulara bakıldığında hastaların ortalama GKS skoru $12,5 \pm 3,6$ olarak bulunmuştur. Barsic ve ark (126) tarafından yapılan ve enfeksiyon hastalıkları sebebiyle YBÜ'ye yatırılan 107 hastanın GKS skorunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ortalama GKS Skoru 11 ± 4 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da hastaların GKS'sinin normalden daha düşük olarak bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda görece yüksek olmasının sebebi, diğer çalışmadaki 107 hastanın 60 tanesinin santral sinir sistemi enfeksiyonu nedeniyle YBÜ'ye yatırılması olabilir. Çalışmamızda sepsis hastalarının enfektif odakları hakkında bilgiler kaydedilmediği için bu konuda bir ayırım yapılamamaktadır.

Çalışmamızda iyonize kalsiyum ve normal kalsiyum düzeylerinin yanında hastaların bazı kan gazı, hemogram ve biyokimya parametreleri de değerlendirilmiş, bu parametrelerin mortalitedeki önemi ve iyonize kalsiyum ve total kalsiyumun bu değerlerle korelasyonuna bakılmıştır. Çalışmamızda hastaların median laktat düzeyleri 2,9 mmol/L (0,4-18) olarak bulunmuştur. Ayrıca sepsis takibinde sıklıkla kullanılan değerlerden CRP değerinin medianı 180 mg/dL (5,5-463) , prokalsitonin değerinin medianı ise 3,37 ng/mL (0,03-253) olarak bulunmuştur. Schupp ve ark.'nın (127) 349 sepsis ve septik şoklu hastada prokalsitonin ve CRP ölçümelerini değerlendirdikleri bir çalışmada prokalsitonin değerinin median değeri 2,8 ng/mL (0,7-18,4), CRP değerinin median değeri 144 mg/dL (83-220) , laktat değerinin median değeri ise 2 mmol/L olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca CRP ve prokalsitonin değerlerinin tanıda önemli olduğu fakat mortalite için iyi belirleyiciler olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da laktat düzeyi mortalite için iyi bir belirleyici iken CRP ve prokalsitonin düzeyinin mortalite için iyi belirleyiciler olmadığı bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamızda elde edilen bulgular literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda hastaların ortalama albümin değerleri $31,4 \pm 6,4$ g/L olarak saptanmış, ayrıca albümin değeri hem acil YBÜ sonlanımı exitus olan olgularda, hem hastane sonlanımı exitus olan olgular da hem de 28 günlük mortalite değerlendirilmesinde exitus olan olgularda anlamlı derecede daha düşük (sırasıyla $p=0,008$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) olarak bulunmuştu. Ayrıca albümin düzeyi, acil sonlanımı exitus olan olgularda (

AUC=0,621, $p=0,005$) , hastane sonlanımı exitus olan olgularda (AUC=0,647, $p<0,001$) ve 28 günlük mortalite değerlendirilmesinde exitus olan olgularda (AUC=0,644, $p<0,001$) anlamlı bir belirleyici olarak saptanmıştır. Li ve ark. (128) tarafından yapılan sepsisli hastaların sağlıklı kontrol grubuyla birlikte değerlendirildiği çalışmada da ortalama albümin düzeyi sepsis grubunda 32,10 g/L saptanmış olup kontrol grubuyla (43,80 g/L) arasında anlamlı derecede fark vardı ($p<0,001$). Çalışmamız bu bakımdan literatürle uyumlu sonuç vermiştir.

Çalışmamızda hastaların SOFA ve qSOFA skorlamaları da değerlendirildi. Hastaların ortalama SOFA skorları $5,4\pm3,0$ iken ortalama qSOFA skorları $1,5\pm0,8$ idi. Yine aynı şekilde hastane sonlanımı exitus olan olgularda, 7 ve 28 günlük mortalite değerlendirmesinde exitus olan olgularda hem SOFA hem de qSOFA skoru anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Zhang ve ark.'nın (109) 15409 yoğun bakım hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada SOFA değeri exitus olan olgularda sağ kalan olgulara göre (sırasıyla $7,2\pm3,7$ ve $10,1\pm4,6$) anlamlı derecede ($p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur. Her ne kadar çalışmamızın verileri bu çalışma ile uyumlu olsa da bahsedilen çalışmada YBÜ'ye yatırılan tüm hastalar değerlendirilmiş, sepsis hastaları ayrıca değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda iyonize kalsiyum veya düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri ile hastalık şiddetini ifaden eden SOFA skorları arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi. Bulgularımızla çelişen sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttu. Sanaie ve ark'nın (9)2018 yılındaki çalışmasında YBÜ'ye kabul edilen 100 hastada iyonize kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin APACHE skorlarıyla korele olduğu belirtilmiştir. Zivin ve ark'nın (100) çalışmasında da iyonize kalsiyum seviyelerinin APACHE skorlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmaya YBÜ hastalarına ek olarak YBÜ ihtiyacı olmayan hospitalize hastalar da dahil edilmişti. Çalışmamızda iyonize kalsiyum seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olmaması nedeniyle sepsis şiddetini gösteren SOFA skorları ile iyonize kalsiyum seviyeleri arasında bir ilişki beklenmemekteydi.

Çalışmamızda iyonize kalsiyum seviyesine göre değerlendirildiğinde olguların %57,5'inde hipokalsemi, %10,5'inde hiperkalseminin olduğu izlendi. Bulgularımız sepsis nedeniyle acil YBÜ'ye kabul edilen hastalarda hipokalsemi sıklığının oldukça yüksek olduğu, hiperkalseminin ise daha nadir olduğuna işaret etmekteydi. Önceki çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmişti. Bu çalışmalarda YBÜ hastalarında hipokalsemi sıklığının

%15-88 arasında değiştiği bildirilmiştir (100-102). Hipokalsemi sıklığını daha yüksek bildiren çalışmalar olduğu gibi daha düşük bildiren çalışmalar da mevcuttu (85,103). İyonize kalsiyum temel alındığında hipokalsemi sıklığı Zivin ve ark'nın (100) alışmasında %88, Dey ve ark'nın (104) alışmasında %70,2, He ve ark'nın (85)alışmasında %70,1, Fei ve ark'nın (105) alışmasında %57,9, Steele ve ark'nın (89) alışmasında %55,2, Iqbal ve ark'nın (103) alışmasında ise %22,2 bildirilmiştir. alışmalar arasındaki farklılıkta, sepsis hastalarının izole olarak değerlendirilmemesi, hipokalsemi için farklı eşik değerlerin kullanılması, iyonize kalsiyumun farklı cihazlarda çalışılması, YB tipinin farklı olması gibi nedenler etkili olmuş olabilir. Ancak bu çalışmalarda hipokalseminin sık izlendiği bildirilirken, hiperkalseminin daha nadir olduğu bildirilmiştir. Hiperkalsemi sıklığı ise az sayıda çalışmada bildirilmiş ve bulgularımıza benzer şekilde daha nadir olduğu ifade edilmiştir (85).

Retrospektif ve kesitsel çalışmalarda YB hastalarında hipokalsemi sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak iyonize kalsiyum seviyesinin takip edildiği prospektif çalışmalarda ise hipokalsemi için çok daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Egi ve ark'nın (7) alışmasında iyonize kalsiyum seviyesi YB süresince takip edildiği için hipokalsemi ve hiperkalsemi insidansları değerlendirilmiştir. Kaybedilen ve sağ kalan hastalarda hafif hipokalsemi insidansı sırasıyla %91,4 ve %88, orta şiddetli hipokalsemi insidansı %18,3 ve %9,7, şiddetli hipokalsemi insidansı %6,7 ve %2,8, hafif şiddetli hiperkalsemi insidansı %34,7 ve %21, orta şiddetli hiperkalsemi insidansı %12,4 ve %5,2, şiddetli hiperkalsemi insidansı ise %4,3 ve %1,5 bildirilmiştir. Bu bulgular YB'ye kabul edilen olgularda hipokalsemi sıklığının bilinenden daha fazla olduğuna işaret edebilir.

Çalışmamızda iyonize forma göre sınıflandırıldığında hipokalsemi oranı %57,5, hiperkalsemi oranı ise %10,5 idi. Düzeltilmiş total kalsiyuma göre sınıflandırıldığında ise bu oranlar sırasıyla %29,4 ve %6,6 idi. İyonize düzeltilmiş total kalsiyuma göre yapılan sınıflandırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Total serum kalsiyum seviyesinin çok sayıda faktörden etkilendiği, özellikle albümin seviyesini etkileyen faktörlerin total kalsiyum ölçümünde yanlış sonuçlara yol açtığı ve albümin seviyesine göre düzeltme yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak total serum kalsiyum seviyesini albüminden başka etkileyen faktörler de bulunmaktadır ve iyonize kalsiyum; kalsiyum seviyelerini daha doğru yansıtmaktadır. Slomp ve ark'nın (106) alışmasında YB hastalarında albümine göre düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin de sınırlılıkları olduğu, iyonize kalsiyuma göre karşılaştırıldığında, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum

seviyesinin hiperkalsemi tanısı olduğundan daha sık, hipokalsemi tanısını ise daha az gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmada YBÜ hastalarında kalsiyum seviyelerinin iyonize formda değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçlar elde edilebileceği ifade edilmiştir. Byrnes ve ark'nın (107) çalışmasında cerrahi YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum ve albümin göre düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada düzeltilmiş kalsiyum kullanıldığında hipokalsemi olgularının önemli bir kısmının gözden kaçtığı, kalsiyum seviyesi anormal olguların normal olarak değerlendirilebildiği belirtilmiştir. Grzych ve ark'nın (108) çalışmasında ise hospitalize hastalarda kalsiyum seviyesinin iyonize kalsiyum ile değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar vereceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda iyonize kalsiyuma göre değerlendirildiğinde hastaların önemli bir kısmında hipokalsemi izlenmesine rağmen, iyonize kalsiyum seviyesinin hastane sonlanımı, 7 ve 28 günlük mortalitede tek başına güçlü bir belirleyici olmadığı izlendi. Bu nedenle sepsis hastalarında iyonize kalsiyum seviyelerinin iyi bir prognostik gösterge olmadığı düşünüldü. Sepsis hastalarında iyonize kalsiyum seviyelerinin prognoz üzerindeki etkisi sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (85,105). Çalışmaların çoğunda sepsis hastaları izole olarak değerlendirilmemiş, tüm YBÜ hastaları dikkate alınmıştır. Bu çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İyonize kalsiyumun sepsis veya YBÜ hastalarında prognostik değeri olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, prognozla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (7,85,100,104). Ek olarak, iyonize kalsiyum seviyesini değerlendiren bu çalışmalar arasında belirgin metodolojik farklılıklar vardı.

Çalışmamızda iyonize kalsiyum seviyesi kullanılarak kalsiyum seviyeleri gruplara ayrıldı. Kalsiyum grupları arasında prognoz açısından farklılık izlenmezken, sistolik kan basıncı ve GKS skoru açısından anlamlı farklılık izlendi. Sistolik kan basıncı normokalsemik hastalarda hiperkalsemi ve hipokalsemi gruplarından daha yüksek izlenirken, GKS skoru hiperkalsemi grubunda normokalsemi grubundan daha düşüktü. Aynı şekilde olgular düzeltilmiş kalsiyuma göre sınıflandırıldığında da gruplar arasında mortalite ve yatış süreleri arasından anlamlı farklılıklar görülmezken hiperkalsemi grubunun GKS skoru daha düşüktü. He ve ark'nın (85) çalışmasında bulgularımızdan farklı olarak hipokalsemi ve hiperkalsemi gruplarında mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamıza benzer şekilde hastanede kalış süresi açısından farklılık bildirilmemiştir.

He ve ark'nın (85) 2022 yılındaki retrospektif çalışmasında sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen 5761 olguda başvuru iyonize kalsiyum seviyesinin mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada sağ kalan olguların iyonize kalsiyum seviyesi 1,10 mmol/l, ölen olguların ise 1,09 mmol/l şeklinde bildirilmiştir. İyonize kalsiyum seviyeleri birbirine çok yakın olmasına rağmen, sağ kalan olguların iyonize kalsiyum seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda sağ kalan ve kaybedilen hastalar arasında iyonize kalsiyum seviyelerinde (hastane sonlanımında sırasıyla 1,05±0,19 ve 1,08±0,21; 28 günlük mortalitede sırasıyla 1,06±0,19 ve 1,08±0,22) daha büyük farklılık görülürken, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. He ve ark'nın (85) çalışmasında örneklem büyüklüğünün çok büyük olması iyonize kalsiyum seviyelerindeki küçük farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına neden olmuş olabilir.

Zhang ve ark'nın (109) 2015 yılındaki çalışmasında YBÜ'ye kabul edilen 32,551 hastada iyonize kalsiyum seviyesi değerlendirilmiştir. Çalışmada sağ kalan hastaların iyonize kalsiyum seviyesi 1,13 mmol/l, kaybedilenlerin ise 1,11 mmol/l bildirilmiştir. İyonize kalsiyum seviyeleri birbirine oldukça yakın olmasına rağmen, çalışmada kaybedilen hastalarda iyonize kalsiyum seviyesinin daha düşük olduğu, başvuru iyonize kalsiyum seviyesinin mortalitede belirleyici olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise kaybedilen olgularda iyonize kalsiyum seviyesi 1,08 mmol/l, sağ kalanlarda ise 1,04 mmol/l idi. Çalışmamızda iyonize kalsiyum seviyeleri arasındaki fark daha büyük olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Zhang ve ark'nın (109) çalışmasında örneklem büyüklüğünün çok geniş olması küçük farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca bu çalışmaya YBÜ'ye kabul edilen tüm hastalar dahil edilmiş, sepsis hastalarına özgü veriler belirtilmemiştir.

Fei ve ark'nın (105) çalışmasında sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen 119 hastada hipokalsemisi olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca serum kalsiyum seviyeleri ile prokalsitonin, APACHEII skorları arasında negatif yönde korelasyon olduğu bildirilmiştir. ROC analizlerinde serum kalsiyum değerinin 1,92 mmol/l altında olmasının mortalitede %52,5 sensitivite, %82,9 spesifite gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada iyonize kalsiyum değil, düzeltilmiş total kalsiyum kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise total kalsiyum değerinin 8,61 mg/dl (2,15 mmol/l) altında olması mortalitede %25 sensitivite, %88,5 spesifite göstermekteydi. Bizim çalışmamızda düzeltilmiş kalsiyum tek başına mortalitede belirleyici değildi, mortalite

belirteci olarak anlamlı sonuç veren SOFA ve qSOFA ile korelasyon göstermiyordu; fakat düzeltilmiş total kalsiyum seviyeleri bizim çalışmamızda da prokalsitonin ile negatif korelasyon göstermiş olup bu bakımdan literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

YBÜ'ye kabul edilen tüm olguları değerlendiren çalışmalarda bulgularımızı destekleyen sonuçlar bildirildiği gibi, iyonize kalsiyum seviyesinin prognostik önemi olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttu. Egi ve ark'nın (7) çalışmasında dört farklı tıbbi ve cerrahi YBÜ'de 7024 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve iyonize kalsiyum seviyelerinin mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmada bulgularımıza benzer şekilde ölen ve sağ kalan hastalar arasında başvuru iyonize kalsiyum seviyesinin farklılık göstermediği ifade edilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada iyonize kalsiyum değerleri YBÜ sürecinde ölçülmeye devam edilmiş, minimum ve maksimum iyonize kalsiyum değerleri elde edilmiştir. Sağ kalan hastalarda minimum ve maksimum kalsiyum konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Hipokalsemi ve hiperkalsemi sıklığının kaybedilen olgularda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında hipokalsemi ve hiperkalsemi sıklığı açısından farklılık izlenmemiştir. Egi ve ark'nın (7) çalışmasında dört farklı YBÜ'ye kabul edilen tüm olgular dahil edilirken, bizim çalışmamıza sadece sepsis nedeniyle acil YBÜ'ye kabul edilen olgular dahil edilmiştir.

Zivin ve ark'nın (100) çalışmasında YBÜ'ye kabul edilen olgular iyonize kalsiyum seviyesinde göre ikiye ayrılmıştır (1,16 mmol/l eşik değerine göre). Ancak bulgularımıza benzer şekilde kalsiyum grupları arasında mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada da sepsis hastaları yerine YBÜ'ye kabul edilen tüm olgular değerlendirilmiştir.

Dey ve ark'nın (104) çalışmasında YBÜ'ye kabul edilen 111 hastanın kabul sırasındaki iyonize kalsiyum değerlerinin APACHEII, SOFA ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada iyonize kalsiyum seviyelerinin APACHEII ve SOFA skorlarıyla korele olduğu, ancak mortaliteyi arttırmadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise iyonize kalsiyum seviyesinin hem SOFA hem de mortalite ile ilişkili olmadığı izlendi.

Choi ve ark'nın (110) çalışmasında yetişkin travma hastalarında başvuru iyonize kalsiyum seviyelerinin hastaların prognozu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 278 travma hastasında sağ kalanların iyonize kalsiyum seviyesi 0,97 mmol/l, kaybedilenlerin ise 0,93 mmol/l bildirilmiştir. Kaybedilen olgularda iyonize kalsiyum

seviyesinin daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Başvuru iyonize kalsiyum seviyesinin 0,88 mmol/l'nin altında olması mortalitede %82,9 sensitivite, %41 spesifite ile belirleyici bulunmuştur. Bununla birlikte, Baz defisiti, Revize Travma Skoru gibi yöntemlerin mortalitede çok daha iyi bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmaya travma hastalarının dahil edilmesi hastane öncesi dönemde agresif sıvı tedavisi alan hastaların çalışmaya dahil edilmesine neden olmuş olabilir. Daha önce kristaloid, kolloid sıvılardan ve kan transfüzyonlarından iyonize kalsiyum konsantrasyonlarının etkilendiği bildirilmiştir (111-113). Ayrıca travmanın kalsiyum homeostazı üzerindeki etkileriyle sepsisin neden olduğu etkiler farklı olabilir. Çalışmamızda yaş ortalaması daha yüksek olan olgular değerlendirilirken ($72,1 \pm 14,6$), bu çalışmada değerlendirilen olgular çalışmamıza kıyasla daha gençti ($47,2 \pm 16,0$).

Sepsis gibi kritik hastalıklarda hipokalsemi gelişimi için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Önerilen mekanizmalar hipokalseminin çok sayıda faktöre bağlı ortaya çıktığını göstermektedir (101,114). Bu mekanizmalar içerisinde paratiroid bezinin baskılanması, aktif vitamin D sentezinin azalması, sitratlı kan transfüzyonu, akut renal yetmezlik, diyaliz sonrası sıvı yüklenmesi, magnezyum eksikliği, kalsiyumun proteinlere veya ilaçlar bağlanması ve kalsiyum sekestrasyonu yer almaktadır (101,114). Etiyolojide çok sayıda faktörün suçlanmasına rağmen, hipokalseminin nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Olguların yarısından fazlasında hipokalsemi gelişimi için kesin bir neden gösterilememektedir (115).

YBÜ hastalarında hipokalseminin prognozla ilişkili olabileceğini ifade eden çalışmalarda kalsiyum takviyesi ile mortalitenin azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Ancak YBÜ hastalarında kalsiyum takviyesinin prognoz üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. He ve ark'nın (85) yakın bir zaman önce yaptığı çalışmada iyonize kalsiyum değerlerine göre hipokalsemisi olan olgularda kalsiyum takviyesinin prognostik değeri incelenmiştir. SOFA skoru 8'den yüksek olan olgularda kalsiyum takviyesi ile mortalite oranlarının azaldığı, SOFA skoru 4'ün altında olanlarda ise mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Çalışmada bu nedenle kalsiyum takviyesinin prognoz üzerinde kompleks bir etkisi olduğu ifade edilmiştir.

Zhang ve ark'nın (109) çalışmasında ise YBÜ'ye kabul edilen 32,551 hastada kalsiyum takviyesinin 28 ve 90 günlük mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada kaybedilen hastaların %31'ine, sağ kalanların ise %33,5'ine kalsiyum takviyesi yapıldığı

bildirilmiştir. Kalsiyum takviyesi oranları birbirine yakın olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bildirilmiştir.

Forsythe ve ark'nın (116) yaptığı derlemede YBÜ'de kalsiyum takviyesini değerlendiren çalışmalar değerlendirilmiştir. Çalışmada parenteral kalsiyum takviyesinin prognozu iyileştirdiği yönünde net bir kanıt olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmaydı. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. YBÜ hastalarında iyonize kalsiyum için çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmesinde çeşitli faktörler etkili olmuş olabilir. Bu faktörler içerisinde çalışmanın yapıldığı YBÜ'lerin tipi, sadece sepsis olgularının dahil edilmemesi, hipokalsemi için farklı eşik değerler kullanılması gibi faktörler yer almaktadır.

Acil YBÜ diğer yoğun bakımlardan farklı bir konuma sahiptir. Acil YBÜ'ler acil servis bünyesinde kesintisiz hizmet veren ünitelerdir. Acil YBÜ'ler sıklıkla travma hastalarının tedavisine dahil olurken, diğer YBÜ hasta popülasyonlarının da takip ve tedavi edildiği birimlerdir (117). Acil servis bünyesinde hizmet vermeleri aynı zamanda hastaların daha hızlı kabul edilmesi ile ilişkili olabilir (118,119). Sepsis hastalarının diğer YBÜ'lere göre daha hızlı kabul edilmesi hastaların YBÜ şartlarında daha kolay erişmesi sebebiyle prognozda farklılıklara neden olmuş ve bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda tüm YBÜ hastalarından ziyade sadece sepsis olguları değerlendirildi. Sepsis olgularını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (85,105). YBÜ'ye kabul edilen olgularda iyonize kalsiyumun prognoz üzerindeki etkisini değerlendiren diğer çalışmalarda ise sepsis hastaları spesifik olarak belirtilmemiştir (7,100,104). Farklı YBÜ'lere travma olguları, postoperatif olgular, terminal dönem olguları gibi patofizyolojisi çok farklı hastalar kabul edilmektedir. Çalışmamızda patofizyolojisi ortak bir hasta grubunun değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamış olabilir. Sepsis hastalarını değerlendiren çalışmaların az sayıda olması nedeniyle, sonuçlarımızın doğrulanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda laboratuvarımızın referans aralıkları göz önünde bulundurularak hipokalsemi için iyonize kalsiyum seviyesinin 1,12 mmol/l'nin altında olması, hiperkalsemi için 1,3 mmol/l üzerinde olması dikkate alınmıştı. Ancak çalışmalar arasında hipokalsemi ve hiperkalsemi eşik değerleri farklılık göstermekteydi. Bu durum

hipokalsemi sıklığını ve hipokalseminin prognostik değerini hakkındaki sonuçları etkilemiş olabilir. Ek olarak, çalışmamızda iyonize kalsiyum seviyeleri sadece başvuru anında değerlendirilmişti. YBÜ sürecinde iyonize kalsiyum seviyelerinin değişiminin değerlendirilmesi ile daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilirdi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis halen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir medikal acil durumdur. Modern tıptaki tüm gelişmelere rağmen halen önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Sepsisin izole bir sendrom olmanın haricinde başka tanılarla hospitalize edilen hastalar için de ilave bir sağlık sorunu olması nedeniyle gerçek sepsis insidansının eldeki verilerden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu sebeplerden ötürü sepsis halen en önde gelen global sağlık sorunlarından birisidir. Bu da sepsis konusunda şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalara ilaveten yapılacak daha nice çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda sepsis hastalarında iyonize kalsiyum seviyesi değerlendiren sınırlı sayıdaki çalışmalardan biriydi. Bulgularımız sepsis nedeniyle acil YBÜ'ye kabul edilen olgularda hipokalsemi sıklığının oldukça yüksek olduğuna, düzeltilmiş kalsiyuma göre hipokalsemi sıklığının iyonize kalsiyuma göre yapılan sınıflandırmadan önemli farklılıklar gösterdiğine işaret etmekteydi. Hipokalsemi sıklığının yüksek olmasına rağmen, sepsis hastalarında prognoz üzerinde başvuru iyonize kalsiyum seviyesi veya hipokalsemi varlığının belirleyici olmadığı görüldü. Benzer şekilde, iyonize kalsiyum seviyeleri aynı zamanda sepsis şiddeti ile ilişki değildi. YBÜ hastalarında sepsis prognozunun değerlendirilmesi için kullanılan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Ancak iyonize kalsiyum tek başına bu yöntemler içerisinde dikkate alınmamalıdır. Bununla birlikte, kalsiyum döngüsünün değerlendirilmesi için iyonize formların ölçülmesi daha doğru sonuçlar verebilir.

Hipokalsemi sıklığının yüksek olmasına rağmen, YBÜ hastalarında hipokalseminin prognoz üzerinde belirleyici olmaması, sepsis patogenezinde hala tam olarak bilinmeyen yönlerin olduğuna işaret etmektedir. Gelecekte yapılacak daha fazla sayıda hastayı içeren, çok merkezli, prospektif, sadece başvuru değerleri değil süreç içerisindeki değişimlerin de değerlendirileceği çalışmalarla sepsis-kalsiyum ilişkisi daha güvenilir bir şekilde aydınlatılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020;101(7):409-18.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45: 486–552.
3. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. Crit Care Clin. 2008;24(2):313-34.
4. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med. 1987;147(11):1895-906.
5. Baird GS. Ionized calcium. Clin Chim Acta. 2011;412(9-10):696-701.
6. Abercgg SK. Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? Chest. 2016;149(3):846-55.
7. Egi M, Kim I, Nichol A, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. Crit. Care Med. 2011;39(2):314-21.
8. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. PLoS One. 2014;9(4):e95204.
9. Sanaie S, Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, et al. Association Between Disease Severity and Calcium Concentration in Critically Ill Patients Admitted to Intensive Care Unit. Anesth Pain Med. 2018;8(1):57583.
10. Cekmen B, Koylu R, Akilli NB, Atis SE. Ionized calcium level predicts in-hospital mortality of severe sepsis patients: A retrospective cross-sectional study. J Acute Dis. 2021; 10(6): 247-51.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31:1250.

12. 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.
13. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med.* 1989; 17: 389–93.
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
15. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, , et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004.;32(3):858–73.
16. Timsit JF, Perner A. Sepsis: find me, manage me, and stop me! *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1851–3.
17. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: What's ne in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):67-72.
18. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(1):4–8.
19. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;10:204-212.
20. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119835043.
21. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, et al. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1647–53.
22. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 919–24.
23. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1):93.

24. Li A, Ling L, Qin H, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(9):1107-16.
25. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020; 395:200.
26. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87.
27. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med*. 2017; 43: 1820–28.
28. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007; 35:410.
29. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–29.
30. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 435–43.
31. Vincent JL, 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: 380–86.
32. Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. *J Innate Immun*. 2014; 6: 272–83.
33. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–50.
34. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007; 170(5): 1435–44.
35. van der Poll T, Opal SM. Host–pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(1): 32–43.

36. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131(4): 417–30.
37. Taylor FB, Jr, Chang A, Ruf W, et al. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock*. 1991; 33(3): 127–134.
38. Eckle I, Seitz R, Egbring R, et al. Protein C degradation in vitro by neutrophil elastase. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1991; 372(11): 1007–13.
39. Heagy W, Hansen C, Nieman K, et al. Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify “septic” intensive care unit patients. *Shock* 2000; 14(3): 271–6.
40. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011; 23(1): 115–25.
41. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011; 1(1): 6.
42. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med*. 1997; 23(5): 553–60.
43. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999; 116(5): 1354–9.
44. 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.
45. Nevieri R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. Parsons P, Finlay G. Eds. In:UpToDate. AD: 17.05.2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>.
46. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34 (4):263–73.
47. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotictherapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected

bacterial infection in emergency department settings: . a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19(96):1-236.

48. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818.

49. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, et al. Comparison of serum IL-1beta and C reactive protein levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Infez Med*. 2014;22(4):296–301.

50. Miglietta F, Faneschi ML, Lobreglio G, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Infez Med*. 2015;23 (3):230–7.

51. Marik PE, Bellomo R. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care*. 2013; 1(1): 3.

52. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-5.

53. Gharamti AA, Samara O, Monzon A, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2022;158:156006.

54. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):0133057.

55. Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:907387.

56. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights*. 2012;7:39-44.

57. Carlyn CJ, Andersen NJ, Baltch AL, et al. Analysis of septic biomarker patterns: prognostic value in predicting septic state. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;83(3):312–8.

58. Zhu T, Liao X, Feng T, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: a prospective cohort study. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(2):139–47.

59. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014;276(4):404–12.
60. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165–228.
61. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296–327.
62. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017; 45: 1061–93.
63. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018; 378: 829–39.
64. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11): 513–26.
65. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014; 42: 1749–55.
66. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 436–41.
67. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–55.
68. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014; 113: 740–47.

69. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 509–18.
70. Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377: 419–30.
71. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1638–48.
72. Aurbach G, Marx S, Spiegel A. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson J, Foster D, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992; 1397–476.
73. Inzerillo A, Zaidi M, Huang C. Calcitonin: the other thyroid hormone. *Thyroid*. 2002;12:791–8.
74. Thode J. Ionized calcium and cyclic AMP in plasma and urine. Biochemical evaluation in calcium metabolic disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990;197: 1–45.
75. Burnett RW, Christiansen TF, Covington AK, et al. IFCC recommended reference method for the determination of the substance concentration of ionized calcium in undiluted serum, plasma or whole blood. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:1301–14.
76. Cao Z, Tongate C, Elin RJ. Evaluation of AVL988/4 analyzer for measurement of ionized magnesium and ionized calcium. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61:389–94.
77. Endres DB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. St. Louis: Elsevier Saunders. 2006;1891–965.
78. Institute CaLS. Ionized calcium determinations: precollection variables, specimen choice, collection, and handling; approved guideline—second edition. Wayne, PA: NCCLS; 2001.
79. Toffaletti JG, Wildermann RF. The effects of heparin anticoagulants and fill volume in blood gas syringes on ionized calcium and magnesium measurements. *Clin Chim Acta*. 2001;304:147–51.

80. Toffaletti J, Ernst P, Hunt P, Abrams B. Dry electrolyte-balanced heparinized syringes evaluated for determining ionized calcium and other electrolytes in whole blood. *Clin Chem*. 1991;37:1730–3.
81. Rudnicki M, Frølich A, Haaber A, Thode J. Actual ionized calcium (at actual pH) vs adjusted ionized calcium (at pH 7.4) in hemodialyzed patients. *Clin Chem*. 1992;38:1384.
82. Thode J, Holmegaard S, Transbøl I, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Adjusted ionized calcium (at pH 7.4) and actual ionized calcium (at actual pH) in capillary blood compared for clinical evaluation of patients with disorders of calcium metabolism. *Clin Chem* 1990;36:541–4.
83. McLean FC, Hastings AB. Clinical estimation and significance of calcium-ion concentrations in the blood. *Amer J Med Sci*. 1935;189:601–13.
84. Group KDIGOKC-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;1–130.
85. He W, Huang L, Luo H, et al. The Positive and Negative Effects of Calcium Supplementation on Mortality in Septic ICU Patients Depend on Disease Severity: A Retrospective Study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract*. 2022; 2022:2520695.
86. Muller B, Becker KL, Kranzlin M, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *European Journal of Clinical Investigation* . 2000;30(9):823–31.
87. Li H, Chen J, Hu Y, et al. Clinical value of serum calcium in elderly patients with sepsis. *Am J Emerg Med*. 2022;52:208-11.
88. Collage RD, Howell GM, Zhang X, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Crit. Care Med*. 2013;41(11):352-60.
89. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-H, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Critical Care*. 2013;17(3):106-116.
90. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: a prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J. Trauma*. 2011;70(2):391-5.

91. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003;47(10):1264-9.
92. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* 2020;104(4):573-85.
93. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
94. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, et al. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol.* 2017 ;99(4):315-322.
95. Barbara P, Graziano C, Caputo W, et al. The quick sequential organ failure assessment (qSOFA) identifies septic patients in the out-of-hospital setting. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):1022-6.
96. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30020670.
97. Zulkufli NS, Jamaluddin FA, Tengku Yazid TN. Limitations of calculated ionised calcium & adjusted calcium in critically ill patients: Time to consider measured ionised calcium. *Malays J Pathol.* 2020;42(3):385-94.
98. Payne RB. Albumin-Adjusted Calcium and Ionized Calcium. *Clin Chem.* 2019;65(5):705-6.
99. Sorva A, Elfving S, Pohja P, Tilvis RS. Assessment of calcaemic status in geriatric hospital patients: serum ionized calcium versus albumin-adjusted total calcium. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48(6):489-94.
100. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):689–98.
101. Zaloga GP. Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med.* 2000;28(1):266-8.
102. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1992;17:251–62.
103. Iqbal M, Rehmani R, Hijazi M, Abdulaziz A, Kashif S. Hypocalcemia in a Saudi intensive care unit. *Ann Thorac Med.* 2008;3(2):57-9.

104. Dey S, Karim HMR, Yunus M, et al. Relationship of on Admission Hypocalcaemia and Illness Severity as Measured by APACHE-II and SOFA Score in Intensive Care Patients'. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):01-03.
105. Fei M, Li P, Tao X, Pan A, Wang J. Influence of hypocalcemia on the prognosis of septic patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31(4):418-21.
106. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, Berk JA, Bakker AJ. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyperand hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med.* 2003;31(5): 1389-93.
107. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD, et al. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg.* 2005;189(3):310-4.
108. Grzych G, Pekar JD, Durand G, et al. Albumin-Adjusted Calcium and Ionized Calcium for Assessing Calcium Status in Hospitalized Patients. *Clin Chem.* 2019;65(5):703-5.
109. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *Springerplus.* 2015;4:594.
110. Choi YC, Hwang SY. The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. *J Korean Med Sci.* 2008;23(4):700-5.
111. Fulgenico JP, Riou B, Devilliers C, et al. Plasma ionized calcium in brain-dead patients. *Intensive Care Med.* 1995;21:832–837.
112. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med.* 2005;33:1946–52.
113. Denlinger JK, Nahrwold ML, Gibbs PS, Lecky JH. Hypocalcaemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. *Br J Anaesth.* 1976;48:995–1000.
114. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med.* 2013;17:166–77.

115. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med.* 1988;84(2):209-14.
116. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:006163.
117. Tekin E, Özlü İ, Çakmak F, Bayramoğlu A. Acil servis yoğun bakımda yatan hastaların memnuniyet ve kaygı düzeylerini etkileyen etmenlerin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020; 23(2): 277-86.
118. Haas NL, Puls HA, Adan AJ, et al. Emergency Department-based Intensive Care Unit Use Peaks Near Emergency Department Shift Turnover. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):866-70.
119. Gunnerson KJ, Bassin BS, Havey RA, et al. Association of an emergency department-based intensive care unit with survival and inpatient intensive care unit admissions. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):197584.