



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

BİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİNDE YOĞUN
BAKIM ÜNİTELERİNDE İZLENİRKEN NOZOKOMİYAL
SEPSİS GELİŞMİŞ OLAN HASTALARDA
ENFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SEYRİ VE
HASTALIĞIN PROGNOZUYLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KÜPELİ

İZMİR, 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

BİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİNDE YOĞUN
BAKIM ÜNİTELERİNDE İZLENİRKEN NOZOKOMİYAL
SEPSİS GELİŞMİŞ OLAN HASTALARDA
ENFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SEYRİ VE
HASTALIĞIN PROGNOZUYLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KÜPELİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şebnem ÇALIK

İZMİR, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, yaşadığım zorlu süreçlerde bana her zaman şefkatle ve anlayışla yaklaşan, bizler için her fırsatta eğitim ve öğretimi ön planda tutan, hekimlik tecrübelerinden ve hukukçu kimliğinden çokça faydalandığım, öğrenme aşkına ve azmine hayranlık duyduğum hem mesleki anlamda hem de sosyal yaşamdaki yaklaşımları ile hepimize örnek olan klinik sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Selma Tosun' a;

Asistanlığımın ilk zamanlarından itibaren birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve onur duyduğum; bana ufuk açan, teşvik eden ve yönlendirici katkılarıyla yanımda olan, birlikte tez çalışması yürütebildiğim için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim sevgili hocam Doç. Dr. Şebnem Çalık' a;

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve birikimleriyle donanımlı bir enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı olmam için yol gösteren, bilimsel düşünme yolunda kendilerinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam Doç. Dr. Alpay Arı' ya ve sevgili başasistanım Uz. Dr. Yeliz Özen' e;

Deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm uzman abi ve ablalarım;

Birlikte türlü zorlukların üstesinden geldiğimiz, çalışma ortamımızı keyifli bir aile ortamına dönüştüren hem sosyal hem de bilimsel yönden birbirimizi beslediğimize inandığım, her zaman yanımda olduklarını bildiğim, başta Fulya Demir olmak üzere canım arkadaşlarıma;

Her anımda, her kararımda arkamda olan, kendimi geliştirmem, yetiştirmem, hayallerimi yaşamam için imkanlarından ve ellerinden gelenin fazlasını yapan, çocukları olduğum için gurur duyduğum annem, babam ve ablaları olmaktan mutluluk duyduğum canım kardeşlerime;

Teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| İZMİR, 2023 | 1 |
| İZMİR, 2023 | 2 |
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| İÇİNDEKİLER | 4 |
| KISALTMALAR..... | 6 |
| TABLO LİSTESİ..... | 7 |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | 8 |
| ÖZET | 9 |
| ABSTRACT..... | 11 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 13 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 14 |
| 2.1. TARİHÇE..... | 14 |
| 2.2. TANIMLAMALAR | 16 |
| 2.2.1. Sepsis ve Septik Şok | 16 |
| 2.3. EPİDEMİYOLOJİ | 17 |
| 2.4. PATOFİZYOLOJİ..... | 17 |
| 2.1. ETYOLOJİ | 21 |
| 2.2. TEDAVİ..... | 22 |
| 2.3. SEPSİS İLE İLİŞKİLİ AKUT FAZ REAKTANLARI | 25 |
| 2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP) | 25 |
| 2.3.2. Prokalsitonin | 26 |
| 2.3.3. D-dimer | 27 |
| 2.3.4. Albümin..... | 28 |
| 2.3.5. Ferritin..... | 29 |
| 2.4. SKORLAMALAR..... | 31 |
| 2.4.1. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi..... | 31 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 32 |
| 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 33 |
| 3.2. Dışlama Kriterleri | 33 |
| 3.3. Çalışmanın Dizaynı | 34 |
| 3.4. İstatiksel Analiz..... | 35 |

| | |
|------------------|----|
| 4. BULGULAR..... | 35 |
| 5. TARTIŞMA..... | 47 |
| 6. SONUÇLAR..... | 53 |
| KAYNAKLAR..... | 54 |



KISALTMALAR

SIRS: Sistemik enflamatuar yanıt sendromu

SOFA: Sepsis related organ failure assessment

qSOFA: Quick sepsis related organ failure assessment

SCC: Surviving Sepsis Campaign

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

PAMP: Pathogen-associated molecular pattern

DAMP: Damage-associated molecular pattern

PRR: Pattern Recognition Receptors

TLR: Toll-like reseptör

NF-κB: Nükleer faktör-kappa B

DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon

OAB: Ortalama arter kan basıncı

TF: Tissue factor

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PD-1: Programmed death-1

PD-L1: Programmed death-ligand-1

HLA-DR: Human leukocyte antigen-DR

NET's: Neutrophil Extracellular Traps

OAB: Ortalama arter basıncı

CRP: C-Reaktif protein

PRC: Prokalsitonin

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: SIRS Kriterleri..... | 16 |
| Tablo 2: SOFA skoru..... | 17 |
| Tablo 3.Sepsiste salınımı artan proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinler..... | 19 |
| Tablo 4. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi..... | 32 |
| Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri ve sağ kalım ile ilişkisi..... | 38 |
| Tablo 6. Hastaların enfeksiyon odakları ve sağ kalım ile ilişkisi..... | 39 |
| Tablo 7. Kültür üremelerindeki etken dağılımları..... | 39 |
| Tablo 8. Kültür üremelerinin direnç profilleri..... | 39 |
| Tablo 9. Sağ kalım durumuna göre hastaların sepsisle ilgili özellikleri..... | 40 |
| Tablo 10. SOFA skorlarının sağ kalım ile ilişkisi..... | 41 |
| Tablo 11. Sıfırıncı gün SOFA skoru, prokalsitonin ve CRP değerlerinin mortaliteye etkisi..... | 41 |
| Tablo 12. Hastaların tanı anındaki akut faz reaktanları, lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemoglobin ve INR değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki..... | 43 |
| Tablo 13. Sepsis/septik şokta olma durumlarına göre hastaların tanı anındaki akut faz reaktanları arasındaki ilişki..... | 43 |
| Tablo 14. Hastaların 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Albümin, Ferritin değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki..... | 44 |
| Tablo 15. Prokalsitoninin 7.gün değerindeki %80 azalmaya göre sağ kalım ilişkisi..... | 46 |
| Tablo 16. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki ortalama ve ortanca değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki..... | 47 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Sepsis Patogenezi..... | 22 |
| Şekil 2. D-dimer oluşumu..... | 29 |
| Şekil 3. Apoferritin ve ferritinin yapısı..... | 31 |
| Şekil 4. SOFA skorunun ROC eğrisi..... | 42 |
| Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların dahil edilme/dışlanma durumları..... | 37 |



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, yoğun bakımda nozokomiyal sepsis tanısı ile izlenen hastalarda enflamatuvar göstergelerin seyri ve prognozu belirlemedeki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 10 Mart 2022 ve 10 Aralık 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesi yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal sepsis gelişen hastalar dahil edilerek prospektif olarak yürütülmüştür. Bu hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, enfeksiyon odakları, ameliyat geçirme durumları, mekanik ventilasyon, üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon ve kapalı su altı drenajı gibi invaziv aletlerin kullanım durumları, yoğun bakıma kabul gerekçeleri, atak sayıları, Charlson Komorbidite İndeksleri ile tanı anındaki ve üçüncü gündeki SOFA skorları ile tanı anındaki ve 3,7,10 ve 14. günlerdeki rutin hemogram değerleri, CRP, prokalsitonin, D-dimer, albümin, ferritin ve INR düzeyleri ile 14 gün sonundaki sağ kalım durumları oluşturulan forma kaydedilmiştir. Verilerin analizi SPSS 24.0 paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma süresince toplam 536 yoğun bakım hastası prospektif olarak izlenmiştir. Bu hastalardan 141' ine nozokomiyal sepsis tanısı konulmuştur, 395 hastanın ise başka tanılarla izlendiği belirlenmiştir. HIV pozitif olan 1 hasta, malignite sebebi ile kemoterapi alan ve buna bağlı nötropeni olan 43 hasta; izlemde tetkikleri eksik olan 18 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan 79 hastanın 19' u ise ilk 48 saat içerisinde öldüğünden çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak; çalışma, 27'si (%45) erkek, 33'ü (%55) kadın olan 60 hasta ile yürütülmüştür. On dört günlük takibin sonunda hastaların ölüm oranı %26,7' dir. Hastaların 26' sı (%43,3) sepsis, 34'ü (%56,7) septik şok olarak değerlendirilmiştir. On dördüncü günün sonunda septik şoktaki hastalarda ölüm oranı%41.2 iken, sepsis tanısı alan hastalarda ölüm oranı %7.69 idir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Pnömoni en sık saptanan enfeksiyon nedeni (%66,7) iken bunu intraabdominal enfeksiyonlar (%15) ve santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (%15) izlemektedir. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella spp*

(%41), *A. baumannii* (%20.5) ve *Pseudomonans spp.* (%10.2) idir. Sıfırncı gün ve üçüncü gün SOFA skorları ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı zamanda SOFA skorunda yer alan trombosit sayısı tek başına değerlendirildiğinde, sıfırncı ve 3. gün değerleri ölen hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yedinci gün prokalsitonin değerleri ölen hastalarda istatistiksel olarak daha yüksektir ($p<0.05$). Hastaların yedinci gün prokalsitonin değerlerinin tanı anındaki prokalsitonin değerine göre değişimi incelendiğinde ise başlangıç değerinden %80' den az düşüş gösteren hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ölen hastalarda 7. ve 10. günlerdeki monosit sayıları ve albümin düzeyleri sağ kalanlara kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ölen hastalarda 0, 7 ve 10. gün D-dimer değerleri ile 3. gün INR değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Nozokomiyal sepsis ile izlenen hastalarda; SOFA skorunun, prokalsitonin, monosit, trombosit, D-dimer ve INR değerlerinin seri ölçümleri hastaların mortalitesini n görmede klinisyene yardımcı olabilir. SOFA skoru, trombosit sayıları ve INR değerleri hastalığın başlangıcında mortaliteyi göstermede daha etkili iken, D-dimer erken ve geç dönemde mortaliteyi öngörmede kullanılabilir. Albümin ve monosit değerleri geç dönemde mortaliteyi öngörmede fayda sağlayabilir. Yedinci gündeki prokalsitonin değerinde başlangıca göre %80' den fazla düşüş olup olmaması, mortaliteyi belirleme açısından etkili bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: *mortalite, nozokomiyal, prokalsitonin, sepsis, SOFA, yoğun bakım*

ABSTRACT

Aim: In our study, it was aimed to investigate the value of inflammatory indicators in determining the course and prognosis in patients followed up with the diagnosis of nosocomial sepsis in the intensive care unit.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively by including patients who developed nosocomial sepsis in the intensive care units of a tertiary education and research hospital between 10 March 2022 and 10 December 2022. Demographic data of these patients, accompanying diseases, foci of infection, surgery status, use of invasive devices such as mechanical ventilation, urinary catheterization, central venous catheterization and closed underwater drainage, reasons for admission to intensive care, number of attacks, Charlson Comorbidity Indexes, SOFA scores at the time of diagnosis and on the third day were recorded in the form. At the time of diagnosis and on days 3, 7, 10 and 14; Routine hemogram values, CRP, procalcitonin, D-dimer, albumin, ferritin and INR levels, and survival at the end of 14 days were also recorded in this form. The analysis of the data was made using the SPSS 24.0 package program. The results were evaluated within the 95% confidence interval and $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results: A total of 536 intensive care patients were followed prospectively during the study. Of these patients, 141 were diagnosed with nosocomial sepsis, and it was determined that 395 patients were followed up with other diagnoses. One HIV-positive patient, 43 patients who received chemotherapy for malignancy and had chemotherapy-induced neutropenia, and 18 patients whose blood tests were missing during follow-up were excluded from the study. Of the remaining 79 patients, 19 were excluded from the study, as they died within the first 48 hours. In conclusion; The study was conducted with 60 patients, of whom 27 (45%) were male and 33 (55%) were female. At the end of the 14-day follow-up, the mortality rate of the patients was 26.7%. Of the patients, 26 (43.3%) were evaluated as sepsis, and 34 (56.7%) as septic shock. At the end of the 14th day, the mortality rate in patients with septic shock was 41.2%, while the mortality rate in patients diagnosed with sepsis was 7.69%, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Pneumonia is

the most common cause of infection (66.7%), followed by intra-abdominal infections (15%) and central venous catheter-related bloodstream infections (15%). The most commonly isolated microorganisms were *Klebsiella* spp (41%), *A. baumannii* (20.5%) and *Pseudomonans* spp. (10.2%). SOFA scores at diagnosis and on the third day were found to be significantly higher in deceased patients compared to surviving patients ($p<0.05$). When the platelet count, which is also included in the SOFA score, was evaluated alone, the zero and third day values were found to be significantly lower in patients who died ($p<0.05$). Seventh day procalcitonin values were statistically higher in patients who died ($p<0.05$). When the change in the seventh-day procalcitonin values of the patients with respect to the procalcitonin value at the time of diagnosis was examined, the mortality rate was found to be significantly higher in patients with a decrease of less than 80% from the initial value ($p<0.05$). Monocyte counts and albumin levels on the 7th and 10th days of the patients who died were significantly lower than those who survived ($p<0.05$). D-dimer values on the 0, 7 and 10 days and INR values on the 3rd day were found to be significantly higher in the patients who died ($p<0.05$).

Conclusion: In patients followed by nosocomial sepsis; Serial measurements of SOFA score, procalcitonin, monocytes, thrombocyte, D-dimer and INR values can help the clinician to predict the mortality of patients. While SOFA score, platelet counts and INR values are more effective in demonstrating mortality at the onset of the disease, D-dimer can be used to predict mortality in the early and late stages. Albumin and monocyte values may be useful in predicting mortality in the late period. Whether or not there is more than 80% decrease in procalcitonin value from the baseline on the seventh day can be used as an effective parameter for determining mortality.

Keywords: *mortality, nosocomial, procalcitonin, sepsis, SOFA, intensive care unit*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona cevap olarak ortaya çıkan dengesiz konakçı yanıtı ile karakterize, hayatı tehdit edebilen organ işlev bozukluğudur. Enfeksiyona bağlı orta derecede bir organ disfonksiyonu, hastane içi ölüm oranında %10' dan fazla artışa sebep olmaktadır. Basit bir enfeksiyondan farklı olarak sepsis, konakta fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olan bir sendromdur (1). Giderek sıklığı artan ve hastaların sağ kalımı ve hayat kalitesi üzerinde ciddi etkileri olabilen bu sendrom için hastalığın gidişatını hızlı ve kolay ulaşılabilen, maliyet etkin yöntem ve tetkiklerle değerlendirmek büyük önem taşımaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda ileri yaş, hastalık şiddeti, eşlik eden kronik hastalıklar ve invaziv alet kullanımının fazla olması gibi nedenler hastane yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Bu durum da hastaların hastane florası ile kolonizasyonunu arttırarak nozokomiyal enfeksiyonlara ve sepsis gelişmesine yatkınlığı arttırmaktadır (2). Günümüzde hemodiyaliz ünitelerinin, ayaktan tedavi ünitelerinin ve gününbirlik küçük müdahale ünitelerinin yaygınlaşması ile sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar tanımı tıbbi terimler arasına girmiştir ve nozokomiyal enfeksiyon, hastane kökenli enfeksiyon terimleri ile eşdeğer olarak kullanılmaktadır. Bu enfeksiyonların birçoğu çoklu ilaç direnci olan etkenlerle meydana gelmektedir. Bu durum da nozokomiyal enfeksiyonlarda ampirik tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Uygun olmayan ampirik tedavi ise hastanın sağ kalım durumunu olumsuz etkilemektedir. Nozokomiyal sepsis, yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların gerek morbiditesini, gerekse %40' ı aşan ölüm oranı ile mortalitesini artıran ciddi ve yaygın bir sağlık sorunudur. Bunların yanı sıra hastaların yatış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetlerinin artışına neden olmaktadır. Bu nedenlerle enfeksiyon kontrol programlarının geliştirilip sürdürülmesinin yanı sıra sepsisin erken tanı ve yönetimindeki yaklaşımların iyileştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (3,4).

Yoğun bakımda takip edilen hastalarının bilinç durumlarının anamnez vermeye elverişli olmaması, hastaların fizik muayene bulgularının her zaman yol gösterecek düzeyde spesifik olmaması, bu hastalarda sepsis tanı ve takibini daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kolay ulaşılabılır ve maliyeti uygun olan belirteçlerin

hasta izleminde kullanılması klinisyenlere yarar sağlayabilir. Hemogram, CRP ve prokalsitonin enfeksiyon tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan belirteçler iken D-dimer, albümin ve ferritin ile ilgili verilere literatürde daha az rastlanmaktadır. Biz bu çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal sepsis tanısı ile izlenen hastaların seyrinde hemogram, CRP, prokalsitonin, D-dimer, albümin ve ferritin seyrini ve 14 günlük sağkalımı öngörme durumunu inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Sepsisin ilk tanımları antik çağa kadar uzanmaktadır. Tıbbi anlamındaki ilk kullanımına ise 2700 yıl önce yazılan Homeros'un şiirlerinde rastlanmıştır. Bu kullanımda sepsis kelimesi "sepo" yani "çürüme" kelimesinden türemiştir. Büyük hekim ve filozof Hipokrat'ın M.Ö 400 yılındaki yazılarında da bu terime rastlanır. Hipokrat sepsisi vücutta meydana gelen tehlikeli bir biyolojik çürüme olarak tanımlamıştır. Sepsis teorisi hakkındaki çalışmaları ile tanınan Romalı hekim ve filozof Galen (MS 129-199)'in yazıları ise yaklaşık 1500 yıl tartışmasız kabul edilmiştir. Semmelweis, Pasteur ve diğer bilim insanları tarafından Germ teorisinin doğrulanmasıyla, sepsis; patojen mikroorganizmaların kan dolaşımı yoluyla konağı istilasını sonucu oluşan "kan zehirlenmesi" olarak tanımlanmıştır (5). Modern antibiyotiklerin ortaya çıkışı ile patojen mikroorganizmaların yok edilmesine rağmen hastaların büyük kısmının hayatlarını kaybetmesi patogeneizde sadece mikroorganizmaların değil konağın inflamatuvar ve anti inflamatuvar yanıtının da önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Yüksek mortalitesi nedeniyle 1990' dan beri klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla 1991-1992, 2001, 2016 ve son olarak 2021 yılında yapılan toplantılarda sepsis tanımları güncellenmiş ve rehber önerileri hazırlanmıştır.

Tablo 1. SIRS kriterleri (6)

| SIRS TANI KRİTERLERİ | |
|-----------------------------|--|
| Vücut Sıcaklığı | 38 °C <veya< 36 °C |
| Nabız | >90/dk |
| Solunum | Solunum sayısı> 20/dk veya PaCO ₂ > 32 mmHg |
| Laboratuvar | WBC> 12000 mm ³ veya 4000 mm ³ > veya immatur bant>%10 |

PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, WBC: White bloodcell (lökosit)

1991 yılında yapılan ilk sepsis toplantısında sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanısı oluşturulmuş, enfeksiyon ise şiddetine göre sepsis, ağır sepsis ve septik şok olarak derecelendirilmiştir (6). 2001 yılında yapılan Sepsis 2 toplantısında bu tanımlar yeniden gözden geçirilerek sepsisin tanı kriterleri genişletilmiştir. SIRS kriterlerinin (Tablo 1) ise çok hassas olduğu ve sepsis için spesifik olmadığı sonucuna varılmıştır (7). Sepsisin patobiyolojisinde, yönetiminde ve epidemiyolojisinde önemli gelişmeler olması üzerine 2016 yılında Sepsis 3 toplantısı düzenlenerek mevcut tanımlar ve öneriler tekrar değerlendirilmiştir. Bu toplantının kararları neticesinde SIRS ve ağır sepsis tanımları terk edilmiş, sepsis ve septik şok tanımları güncellenmiştir. Sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takip edilen hastaları değerlendirmede SOFA (Sepsis related organ failure assessment) skoru, yoğun bakım dışı servislerde yatarak izlenen veya acil serviste değerlendirilen hastalar için qSOFA (Quick sepsis related organ failure assessment) skorunun kullanılması önerilmiştir (1). Ancak 2021 yılında Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından yayınlanan güncel sepsis ve septik şok rehberinde; qSOFA kriterlerinin sepsis için özgülüğünün yüksek fakat duyarlılığının düşük olduğu, klinisyeni sepsis varlığı açısından uyarsa bile tek başına tarama amaçlı kullanılmaması gerektiği vurgulanmış, sepsis ve septik şok tanımlarında bir güncelleme olmamıştır (8).

2.2.TANIMLAMALAR

2.2.1. Sepsis ve Septik Şok

Sepsis; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı oluşan hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Organ disfonksiyonunu göstermede ise SOFA skorunun (Tablo 2) kullanılması önerilmektedir (4,5). Enfeksiyon bulgusu veya şüphesi ile SOFA skorunda en az 2 puan artış olması sepsis tanısı için klinisyenlere yol göstermektedir.

Septik şok ise hücresel ve metabolik anormallikler nedeni ile sepsise göre daha mortal seyreden bir sepsis alt grubudur. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arterial basıncı 65 mm/Hg ve üzerinde tutabilmek için vazopresör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol / L' den yüksek olması ile tanımlanabilmektedir (4).

Tablo 2. SOFA Skoru (1)

| SOFA Skoru | 0 Puan | 1 Puan | 2 Puan | 3 Puan | 4 Puan |
|---|---------------|---------------------------------|---------------|--|---|
| Solunum Sistemi (PaO ₂ /FiO ₂) * | >400 | ≤400 | ≤300 | ≤200 | ≤200 |
| Koagülasyon (Trombosit 10 ³ /mm ³) | > 150 | ≤ 150 | ≤ 100 | ≤ 50 | ≤20 |
| Hepatik (Bilirubin mg/dl) | < 1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-5.9 | 6.0-11.9 | > 12 |
| Kardiyovasküler Sistem (Hipotansiyon) | Yok | Ortalama Arter Basıncı<70 | Dopamin ≤5 | Dopamin> 5 Epinefrin ≤ 0.1 Norepinefrin ≤0.1 | Dopamin>15 Epinefrin>0.1 Norepinefrin>0.1 |
| Santral Sinir Sistemi (GKS)** | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal Sistem (Kreatinin mg/dl) | < 1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-3.4 | 3.5-4.9 | > 5.0 |

*PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Solunan Havanın Oksijen Fraksiyonu **GKS: Glaskow Koma Skoru

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Sepsis, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olması, ekonomik yükünün fazla olması nedeni ile küresel çapta bir halk sağlığı sorunudur. Sepsisin dünya üzerindeki sıklığını belirlemek güçtür. Doğru zamanda, doğru tedavi yaklaşımları yapıldığında tedavi edilebilir bir hastalıktır. Yakın zamanda yayınlanan geniş çaplı bilimsel bir yayında 2017 yılında dünya genelinde 48,9 milyon sepsis vakası görüldüğü, 11 milyon insanın sepsise bağlı olarak hayatını kaybettiği ve bu ölümlerin dünya genelindeki tüm ölümlerin %20' sini oluşturduğu bildirilmiştir (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise 2017 yılında sepsisin önlenmesinin, tanınmasının ve tedavisinin küresel bir halk sağlığı önceliği olduğunu duyurmuştur. Ayrıca nozokomiyal sepsisin daha agresif seyrettiğine, yönetiminin zor olduğuna, mortalitesinin daha yüksek olduğuna ve sepsise neden olabilecek enfeksiyonların uygun el hijyeni, aşılama, enfeksiyon önleme ve kontrol programları ile önlenebileceğine dikkatleri çekmiştir (10). Yirmi iki ülke ve dört DSÖ bölgesinde yapılan toplam 51 çalışmanın incelendiği bir meta analizde hastanede izlenen sepsis insidansının 100 000 kişi-yıl başına 189 kişi olduğu, bu hastaların %26.7' sinin öldüğü, yoğun bakımda izlenen sepsis insidansının ise 100 000 kişi-yıl başına 58 olduğu ve ölüm sıklığının %41.9 olduğu ortaya konmuştur (11). Hastanelerde ve yoğun bakımlarda edinilen sepsis sıklığını irdeleyen bir meta analizde ise tüm sepsis olguları arasında nozokomiyal sepsis oranı %23,6 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeni ile izlenen olguların %24,4' ünün yoğun bakım yatışı sırasında sepsis tanısı aldığı ve %48,7' sinin nozokomiyal sepsis olduğu, yoğun bakımda izlenen sepsis vakalarında mortalitenin ise %52,3 olduğu belirtilmiştir (4).

2.4.PATOFİZYOLOJİ

Sepsisin patofizyolojinin aydınlatılmasında son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte halen açıklığa kavuşmamış birçok durum vardır. Lokal enfeksiyonların aksine sepsis, inflamatuvar ve anti inflamatuvar dengenin iki taraflı aktivasyonuna bağlıdır.

Patojene konakçı yanıtının oluşmasındaki ilk adım doğal bağışıklık hücrelerinin uyarılmasıdır. Patojenle ilişkili moleküler paternlerin (PAMP) ve konakçı kaynaklı hasar ilişkili moleküler paternlerin (DAMP) antijen sunan hücreler ve monositlerin üzerindeki Toll-like reseptörler (TLR)'in de içinde olduğu patojen tanıyıcı reseptörler (PRR's-Pattern recognition receptors) tarafından tanınması inflamasyonu başlatır. PAMP'ların ve DAMP'ların Toll-like reseptörlere bağlanması nükleer faktör kappa B (NF-κB)'nin translokasyonunu uyarır ve böylece pro inflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinlerin (Tablo 3) üretimi tetiklenir (12). Bu tetiklenme, önceden oluşturulmuş aktif ve aktif olmayan sitokin havuzlarının varlığı nedeni ile PAMP'ların ve DAMP'ların tanınmalarından sonra dakikalar içerisinde başlar. Bu öncül doğal bağışıklık reseptörlerinin aktivasyonu eş zamanlı olarak, kompleman sistemini aktive eder, inflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur ve pıhtılaşma sistemi ile vasküler ve lenfatik endotel üzerinde önemli değişikliklere neden olur (13).

Tablo 3. Sepsiste salınımı artan proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinler

| Proinflamatuvar Sitokinler | Anti inflamatuvar sitokinler |
|----------------------------|------------------------------|
| IL-1β | IL-4 |
| IL-6 | IL-10 |
| IL-8 | IL-11 |
| IL-12 | IL-13 |
| IL-17 | TGF-β |
| IL-18 | |
| TNF-α | |
| IFN-γ | |
| GM-CSF | |

IL: İnterlökin, TNF: Tümör Nekrozis Faktör, IFN: İnterferon, GM-CSF: Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör, TGF: Transforming Growth Factor

Sepsis ile ilişkili koagülopati ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), vasküler endotel hasar ile koagülasyon sisteminin ve trombosit, nötrofil, lenfositler gibi diğer enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucu meydana gelir. DAMP'lar ve PAMP'lar TLR'ler aracılığı ile monositleri uyarır. Aktive olan monositler ise trombositlerin, nötrofillerin ve endotel hücrelerinin uyarılmasını tetikleyen sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olur. Sağlıklı endotel hücreleri, nitrik oksit, prostosiklin, glikokaliks ve antitrombin üreterek antikoagülan özelliklerini korurken,

proinflamatuar uyarıdan sonra hasarlanan endotel hücrelerinde trombomodulin ve heparan sülfat salınımının azalması ve doku faktörünün (TF, tissue factor) salınımının artması ile protrombin trombine dönüştürülerek fibrinojenden fibrin oluşumu sağlanır. Hasarlı endotel hücrelerinden normalden fazla von Willebrand faktör üretimi de trombosit agregasyonu ve fibrin üretiminin artmasına neden olur. Eş zamanlı olarak plazminojen-aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in artması ile plazminojenden plazmin oluşmasının önüne geçilerek fibrinoliz önemli ölçüde azaltılır. Tüm bunların sonucunda endotel prokoagülan hale gelir ve mikrotrombüs oluşumuna sebep olur. Bu abartılı hiperkoagülasyon ise pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak kontrolsüz kanamayla da sonuçlanabilir (9-11,14,15).

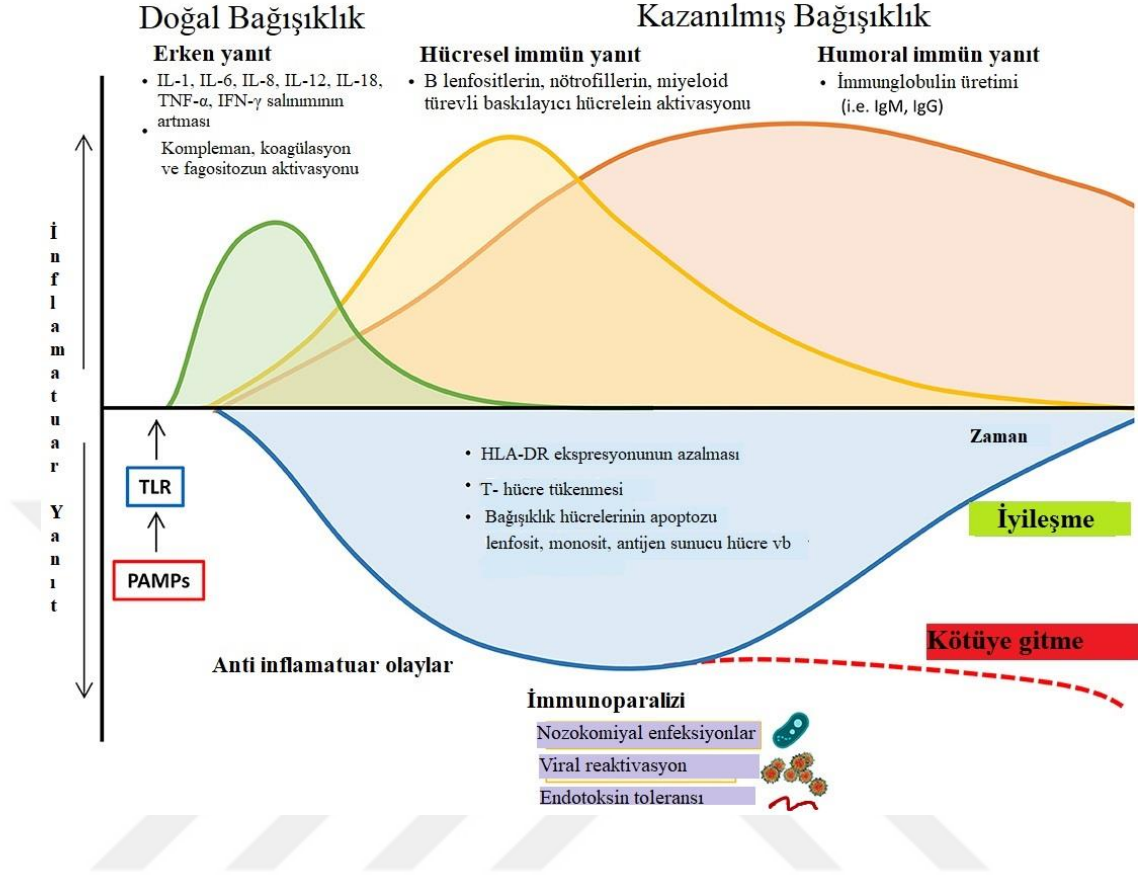
PAMP ve DAMP' ların TLR'e bağlanmalarından hemen sonra kompleman sistemi aktive edilerek anaflatoksin olan C3a ve C5a'nın üretilmesine yol açar. C5a tipik bir pro inflammatuar peptittir ve etkisini C5a reseptörüne bağlanarak gösterir. En önemli etkisi, nötrofiller, monositler ve makrofajların enfeksiyon bölgesine kemotaksisini sağlamaktır. Nötrofillerdeki reaktif oksijen üretimini artırarak mikroorganizmanın yok edilmesine katkıda bulunur. Ayrıca birçok pro inflammatuar sitokin ve kemokinin de salınmasını uyararak inflammatuar yanıtın artmasında rol oynar. Sepsiste C5a'nın aşırı artması inflamasyonun artması, nötrofil disfonksiyonu ve lenfositlerin hızlı apoptozuna neden olarak doku hasarı ve çoklu organ yetmezliği oluşumu ile sonuçlanır (9,11,16).

Her ne kadar sepsisin ilk dönemlerinde aşırı artmış inflamasyon dikkati çekse de hastalığın hem erken hem de geç dönemlerinde görülen immünsupresyondan da bahsetmek gerekir. Sepsis kaynaklı apoptoz ölüm reseptörleri ve mitokondri aracılığı ile gerçekleşir. T hücrelerinin, antijen sunan hücrelerin ve epitel hücrelerinin yüzeylerindeki programlanmış ölüm-1 (Programmed death-1, PD-1) proteininin salınımının artması ve B ve T lenfositlerin üzerindeki programlanmış ölüm-1 ligandına (PD-L1) bağlanmanın gerçekleşmesi, lökosit fonksiyonunu baskılamının yanında T ve B lenfositlerin daha fazla tükenmesine yol açar (17). Bakteriyel bileşikler PRR'ler yolu ile B hücrelerini uyarabilir ve bu uyarı sonucunda özellikle Gram negatif bakterilere karşı koruyucu olan IgM tipi antikolar dolaşıma salınır.

Sepsis hastalarında B lenfositlerin tükenmesi ve de fonksiyonlarının bozulması ile IgM tipi antikorların üretimi azalır. Sepsis veya septik şoktan ölen hastaların kanında sepsisin ilk 24 saatinde IgM düzeyleri ölmeyen hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (18). Sepsiste aynı zamanda monosit ve dentritik hücrelerin yüzeylerinde insan lökosit antijeni DR (Human leukocyte antigen, HLA-DR) salınımı da azalır. Bu da patojenlerin tanınmasında eksiklik yaratarak T hücre reseptör proteinleri ile opsonizasyonun azalmasına neden olur ve nihayetinde kazanılmış bağışıklığın öncü bileşenleri olan Th1 ve Th2 hücrelerinde azalmaya yol açar (11). Ayrıca HLA-DR salınımının azalması hastane kaynaklı enfeksiyon artışı ile ilişkili bulunmuştur (19). Sepsis gibi ciddi enfeksiyon durumunda kemik iliğinde acil granülosit üretimi ile olgun ve olgun olmayan nötrofiller kan dolaşımına birlikte salınır. Ayrıca nötrofillerin apoptozu da lenfositlerin aksine yavaşlar. Bu nedenle septik hastaların kan dolaşımında farklı olgunluk derecelerindeki nötrofillere rastlanır. Olgunlaşmamış nötrofillerin oksidasyon ve öldürme güçleri ise daha azdır. Nötrofiller fagositoz ve hücre içi öldürmeye ek olarak patojenle mücadele için NET'ler (Neutrophil Extracellular Traps) olarak adlandırılan, nükleer DNA parçaları, histonlar ve bazı proteinlerden oluşan hücre dışı ağısı yapılar salgırlar. NET'lerde bulunan DNA ve protein yapıların neden olduğu doku hasarı ise bakterisidal aktivitenin yanında inflamatuvar hücrelerin de uyarılmasına neden olarak inflamasyonun artmasına, endotel hasarı ve hiperkoagülasyona neden olur (20–22).

Sonuç olarak sepsis, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek organ disfonksiyonuna yol açabilen, klinik olarak kişiden kişiye farklılık gösteren, karmaşık bir tıbbi durumdur. Sepsisteki organ disfonksiyonunun inflamasyona karşı gelişen endotelial hasar, mikrovasküler disfonksiyon, immünolojik ve otonomik düzensizlikler ve hücre düzeyindeki metabolik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (23). Dolayısıyla sepsisteki hastalarda organ işlev bozukluğu enfeksiyonun olduğu bölge ile sınırlı kalmaz, neredeyse bütün sistemlerde görülebilir. En fazla etkilenen yerler ise renal sistem, karaciğer, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve hematolojik sistemlerdir. Çoklu organ disfonksiyonu sepsisin ayırt edici özelliğidir ve hastalığın seyri üzerine belirleyicidir (24).

Şekil 1. Sepsis Patogenezi (11)



2.1. ETYOLOJİ

Sepsise bakteriyel, viral veya kandida etkenler neden olabilir. En sık bakteriyel enfeksiyonlar görülürken, viral ve kandida enfeksiyonlara bağlı sepsis ise daha çok kronik hastalığı veya immünsupresyonu olan kişilerde görülür. Paraziter enfeksiyonlara ise nadiren rastlanır. Sepsise neden olan enfeksiyon odakları ve etkenler lokal epidemiyolojik verilerin de etkisi ile farklı sıklıklarda bildirilmiştir. Sepsis hastalarının kan kültürlerinde görülen üremelerin değerlendirildiği bir çalışmada en sık rastlanan etkenin *E. coli* olduğu bildirilirken, en sık enfeksiyon odağının batın içi ve idrar yolu enfeksiyonları olduğu belirtilmiştir. İkinci sıklıkta görülen etkenin *S. aureus* olduğu ve enfeksiyonlarının daha mortal seyrettiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada Enterobacterales türleri arasında *E. coli* 'den sonra, pnömoni ve daha az sıklıkta ise batın içi enfeksiyonlara neden olan *K. pneumoniae* 'ye rastlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar, *A. baumannii* ve *P.*

aeruginosa ' ya ise genellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda sıklıkla rastlanmıştır (25).

Yoğun bakımda sepsis nedeni ile izlenen hastalarda yapılan başka bir çalışmada sepsise Gram negatif bakterilerin, Gram pozitif bakterilerden daha fazla sıklıkta yol açtığı belirtilmiştir. Hastalarda en sık enfeksiyon odağının pnömoni ve batın içi enfeksiyonlar olduğu bu sırayı kan dolaşım yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları takip ettiği yine bu çalışmada bildirilmiştir (26). Ülkemizde yapılan, 132 yoğun bakım ünitesinin dahil olduğu bir çalışmada solunum sistemi en sık enfeksiyon odağı iken bunu kan dolaşım enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu izlemiştir. *A. baumannii* ise en sık izole edilen etken olarak bildirilmiştir (27).

2.2.TEDAVİ

Sepsis, hızlı tanı ve tedavinin esas olduğu tibben acil bir durumdur. Sepsisin tedavi ve yönetiminde yol gösterici olması amacı ile 2016 yılında SCC tarafından sepsis tedavi kılavuzu yayınlanmış, 2018 yılında bu kılavuz güncellenerek “1. saat tedavi demeti” geliştirilmiştir. Bu tedavi demetine göre sepsis hastalarında ilk bir saatte yapılması gerekenler; laktat seviyesinin ölçülmesi, antibiyotik başlamadan önce kan kültürlerinin alınması, geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, intravenöz sıvı tedaviye başlanması, sıvı tedavisi ile ortalama arter kan basıncı (OAB) 65 mm/Hg' nın üzerinde tutulamıyorsa vazopressör desteğine başlanması olarak önerilmiştir (28). Son olarak 2021 yılında yine SCC tarafından sepsis ve septik şok yönetim kılavuzu yayınlanmıştır. Sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalarda tedavi ve resüsitasyona hemen başlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Sepsis tedavisinin temelinde antibiyotik tedavisi ile erken ve uygun sıvı resüsitasyonu rol almaktadır. Sepsise bağlı hipoperfüzyon gelişen veya şok tablosunda olan hastalara resüsitasyonun ilk 3 saati içinde en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid sıvı verilmesi önerilir. Sıvı resüsitasyonunun takibi için tek başına statik ölçümler ve fizik muayene yerine, ekokardiyografi ile pasif bacak kaldırma, atım hacmi, atım hacmi değişimi, nabız basıncı değişimi gibi dinamik parametrelerin kullanılması önerilir. Ayrıca kapiller dolum süresi de septik şoktaki hastalarda dolaşımın değerlendirilmesi için kullanılabilir. Sıvı seçiminde salinden ziyade dengeli kristalloidlere öncelik verilmelidir. Büyük hacimlerde kristalloid verilmesi

gerekli olan hastalarda albümin kullanılabilir ancak bunun dışında albümin sıvı tedavisi için ilk seçenek değildir. Doku hipoksisinin önemli bir göstergesi olan laktat seviyesinde düşme resüsitasyon hedefi olarak kullanılabilir ancak laktatın yükselmesine neden olabilecek diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Septik şoku olan hastalarda daha yüksek hedeflere kıyasla ortalama arter basıncının 65 mm/Hg seviyesinde olması önerilir. Vasopressör seçiminde ise norepinefrine öncelik verilmelidir. Norepinefrinin yetersiz kalması halinde doz arttırmak yerine tedaviye vasopressin eklenmesi önerilir. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda OAB 65 mm/Hg olmasına rağmen hipoperfüzyonun devam etmesi halinde norepinefrin tedavisine dobutamin eklenebilir ya da epinefrin tek başına kullanılabilir (5).

Sepsis tanısı doğrulanmış veya sepsis olasılığı yüksek hastalar ile septik şokta olduğu düşünülen hastalarda antibiyotik tedavisi geciktirilmeden ilk bir saat içerisinde başlanmalıdır. Bu hastalarda enfeksiyon gösterilemiyorsa alternatif tanımlar sürekli olarak gözden geçirilmeli ve araştırılmalıdır. Hastanın kliniğini açıklayacak non-enfeksiyöz alternatif bir hastalık bulunur veya kuvvetli olarak düşünülürse ampirik antibiyotik tedavisi kesilebilir. Septik şokta olmayan fakat sepsis olma ihtimali olan hastalarda, enfeksiyonun varlığı ve sepsisi taklit edebilecek diğer durumların hızlıca gözden geçirilmesi, hastada sepsis ihtimalinin yüksek olduğu düşünülüyorsa ilk üç saat içinde antibiyotik tedavisine başlanması önerilir. Şok tablosu bulunmayan ve enfeksiyon ihtimali düşük olan hastalarda antibiyotik tedavisi başlanmadan hastanın yakın izlemi önerilir. Sepsis veya septik şokta olduğu düşünülen hastalarda mikrobiyolojik kültürler antibiyotik tedavisine başlamadan önce alınmalıdır. Ancak kültür için örnek alımının tedaviye başlama zamanını geciktirmemesine dikkat edilmelidir (5).

Tedaviye başlarken uygun antibiyotiğin yeterli dozda verilmesine dikkat edilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotik seçimi enfeksiyon bölgesi, hastanın önceki antibiyotik kullanım öyküsü, dirençli patojenler ile kolonizasyon, hastanın klinik durumu, immünsüpresyon gibi eşlik eden durumlar ve lokal mikrobiyolojik veriler göz önüne alınarak yapılmalıdır (21). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile enfekte olma ihtimali yüksek olan hastalarda seçilecek tedavinin MRSA etkili olmasına özen gösterilmelidir. MRSA riskinin düşük olduğu düşünülüyorsa MRSA'

ya etkili ampirik antibiyotik başlanması önerilmez. Çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfekte olma riski yüksek olan hastalar için Gram negatif bakterilere karşı etkili iki antimikrobiyal ilacın birlikte kullanılması önerilir. Bu riskin belirlenmesinde bir yıl içinde dirençli Gram negatif bakterilerle enfeksiyon veya kolonizasyon, antibiyotik direncinin lokal sıklığı, hastane kaynaklı enfeksiyon olması, 90 gün için geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü ve dirençli Gram negatif bakterilerin endemik olduğu bölgelere seyahat öyküsü dikkate alınır. Eğer çok ilaca dirençli mikroorganizma riski düşükse veya enfeksiyon etkeni ve antibiyogramı biliniyorsa Gram negatif bakterilere karşı etkili iki ilacın birlikte kullanımı önerilmez. Hastalara beta laktam antibiyotik verilecekse, bolus dozlar yerine uzamış infüzyonla verilmesi önerilir. Fungal etkenlerle enfekte olma ihtimali yüksek olan hastalarda ise ampirik tedaviye antifungal ilaç eklenmelidir (5).

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda kaynak kontrolü mutlaka yapılmalıdır bununla birlikte, intravasküler bir materyal/cihaz enfeksiyon kaynağı olarak kabul ediliyorsa ivedilikle çıkarılmalıdır. Kaynak kontrolünün sağlanması tedavi süresini kısaltır. Hastaların tedavileri günlük olarak değerlendirilmelidir. Başlangıçta geniş spektrumlu ve kombine başlanan antibiyotiklerin, etken tespiti ve antibiyogram sonuçlarından sonra daha dar spektrumlu, etkene duyarlı bir antibiyotik ile değiştirilmesi ve kullanılmasına gerek olmayan antibiyotiklerin kesilmesi önerilir. Kaynak kontrolü sağlanan ve yeterli tedavi süresinin belirsiz olduğu hastalarda, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması için klinik değerlendirilmeye ek olarak prokalsitonin kullanılabilir. Prokalsitoninin antibiyotik başlama kararında dikkate alınması önerilmez (5).

Septik şoktaki hastaların arter kan basıncının izlenmesi için invaziv olmayan monitörizasyon yerine, invaziv monitörizasyon kullanılmalıdır. Hastada santral periferik katater kullanılması gecikecekse, vasopressör tedaviler geçici olarak periferik damar yolundan verilmeli, tedavi geciktirilmemelidir. Vasopressör ihtiyacı olan hastalara intravenöz kortikosteroid verilmesi önerilmektedir. Metabolik asidozu ($\text{pH} \leq 7.2$) ve akut renalyetmezliği olan hastalarda sodyum bikarbonat kullanımı önerilir (5).

Sepsise bağılı hipoksemik solunum yetmezliğı gelişen hastalarda yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi, non invaziv mekanik ventilasyona tercih edilmelidir. Gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastalara stres ülser profilaksisi yapılmalıdır. Ayrıca engel yaratan bir durum yoksa, venöz tromboemboli profilaksisi yapılmalı, bu amaçla düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmalıdır. Hastalarda kan şekeri hedefi aralığı 144-180 mg/dL olmalı, kan şekeri ≥ 180 mg/dL ise tedaviye insülin eklenmelidir. Mümkünse hastaların 72 saat içerisinde enteral beslenmesi sağlanmalıdır (5).

2.3.SEPSİS İLE İLİŞKİLİ AKUT FAZ REAKTANLARI

2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif protein (CRP) varlığı 1930'lardan beri bilinmektedir. Tillet ve Francis'in *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu lobar pnömonili hastalarda yaptıkları çalışmada, pnömokokun kapsüler C polisakkaritiyle olan reaksiyonu nedeni ile C-Reaktif protein olarak adlandırılmıştır (29). CRP her biri yaklaşık 23kDa ağırlığında olan, kovalent olmayan bağlarla bağlanan, beş alt birimden oluşur. Buna pentamerik CRP (pCRP) adı verilir. pCRP monomerik CRP olarak adlandırılan mCRP'ye geri dönüşümsüz olarak ayrışabilir (30). CRP'nin bu iki formunun inflamatuvar süreçte farklı roller üstlendikleri düşünülmektedir.

İnflamatuvar bir durum yokken bile endoplazmik retikulumdan az miktarda gerçekleşen CRP salınımı, inflamasyonun artışı, doku yaralanması ve enfeksiyon durumlarında artar. Yaş, cinsiyet, sigara içiyor olmak, obezite, kan lipit seviyelerinin yüksek olması, kan basıncında artış, oral hormon replasman tedavisi gibi birçok durum da CRP artışına yol açabilir. Kanseri hücreleri inflamatuvar yanıt oluşturarak CRP artışına yol açabilir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında ise özellikle IL-6 etkisi ile karaciğer hepatositlerinden sentezlenir. Hepatositler dışında düz kas hücreleri, endotel hücreleri, yağ doku ve makrofajlardan da sentezlenebilir. CRP kalsiyum aracılığı ile, mikroorganizmadaki fosfokolin gibi polisakkaritlere bağlanarak kompleman sistemini C1q üzerinden aktive eder. Ayrıca endotel hücrelerini, trombositleri ve lökositleri aktive ederek, doku hasarına karşı erken dönemde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol alır. Serum CRP düzeyi ilk doku hasarından sonraki 6-72 saatte 10 ila 100 kat artabilir ve yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir.

Serum CRP düzeyinin 50-100 mg/L' den yüksek olması şiddetli doku hasarını gösterebilir ancak CRP ve enfeksiyon birlikteliği açısından belirli bir sınır değeri tanımlanmamıştır (31,32).

2.3.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitoninin öncüsü olan bir prohormondur, 116 aminoasitten oluşur ve polipeptit yapıdadır. Prokalsitonin geni olan CALC-1 geni 11. kromozomda bulunur ve 141 aminoasit içeren bir ön prohormonu kodlar. Bu ön prohormondan prokalsitonin oluşur. Prokalsitonin, kalsitonin bölgesi ve katakalsin bölgesi olarak da adlandırılan amino-terminal bölgeye sahiptir. Proteoliz ile amino-terminal bölge birbirinden ayrılır ve kalsitonin ve katakalsin oluşur. Normal koşullarda CALC-1 tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde bulunur ve üretilen prokalsitonin, Golgi cisimciğinde depolanır. Bu nedenle kan dolaşımında düşük seviyelerde bulunur (≤ 0.1 ng / mL)(33).

Bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu sepsis gibi ciddi enfeksiyon durumunda, endotoksinler ve IL-1, IL6 ve TNF- α ' nın etkisiyle, tiroid parafoliküler C hücreleri dışında karaciğer, akciğer, böbrekler ve barsak hücreleri gibi birçok hücre prokalsitonin sentezler ve bunun sonucunda prokalsitoninin kan dolaşımındaki seviyesi artar. Viral enfeksiyonlar sırasında açığa çıkan, TNF- α üretimini engelleyen IFN- γ gibi sitokinler nedeni ile viral enfeksiyonların çoğunda prokalsitonin sentezinde artış olmaz. Bu nedenle prokalsitonin bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımında kullanılabilir.

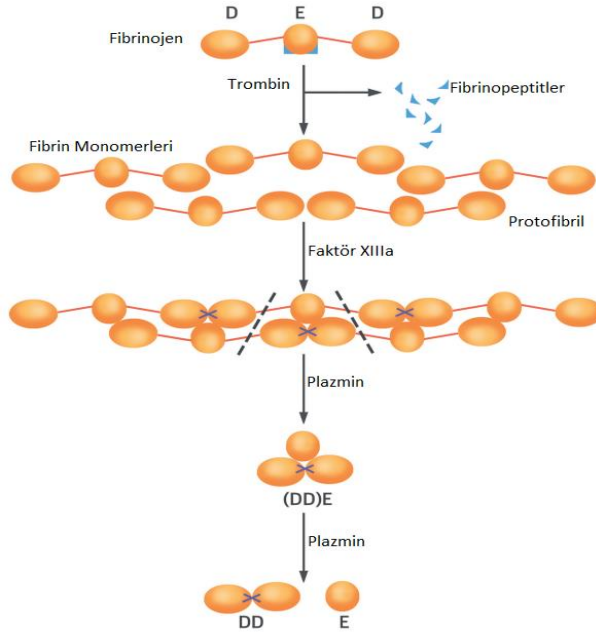
Bakteriyel enfeksiyonlardan 6-12 saat sonra prokalsitoninin serum düzeyleri artar. Sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ise sepsis başlangıcından 2-4 saat sonra serum düzeyleri giderek artış gösterir. Yarı ömrü ise 20-24 saattir. Bu nedenle hastaya uygun antibiyotik tedavisi başlandıktan 24 saat sonra prokalsitonin düzeyinde yaklaşık %50 azalma beklenir. Prokalsitonin düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlar dışında, travma, yanık, kanser hastalarında (tiroid medüller c hücresi, küçük hücreli akciğer kanseri, bronşial karsinoid), yenidoğanın ilk iki gününde, periton diyalizi alan hastalarda, immünmodülatör tedavi başlananlarda, kardiyojenik şokta ve sirotik hastalarda da yüksek bulunabilir. Hastaları değerlendirirken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Prokalsitonin seviyelerinin 0.1 ile 0.5 ng/ mL arasında olması bakteriyel enfeksiyonun varlığı açısından klinik olarak anlamlı bulunmuştur. Prokalsitonin seviyesinin 0.1 ng/ mL'den düşük olması bakteriyel enfeksiyonları dışlamak için yüksek negatif öngörücü değere sahiptir (34,35). Prokalsitonin ayrıca antibiyotik tedavisinin süresini belirlemede klinisyene yardımcı olabilir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda prokalsitonin seviyesinin 0.5 ng/mL' nin altına düşmesi veya pik değerinden %80'lik bir düşme görülmesi durumunda antibiyotik devam kararının gözden geçirilmesi önerilir. Prokalsitoninin 0.25 ng/mL' nin altında olduğu veya pik değerinden %90' dan fazla düşme görülmesi halinde bu öneri daha güçlüdür. Prokalsitonin seviyesinin 0.5 ng/mL' den fazla olması halinde ise antibiyotik tedavisinin devamı veya tedavi değişikliği önerilir (36).

2.3.3. D-dimer

D-dimer esas olarak damar içi pıhtılaşmanın ve hemostatik anormalliklerin biyobelirtecidir. Fibrinoliz esnasında çapraz bağlı fibrin polimerlerinin ayrılmasıyla üretilir. Koagülasyon kaskadı tarafından üretilen trombin, çözünebilir fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürür. Her bir fibrinojen molekülü bir merkezi çekirdekten ve yanlara doğru uzanan α , β ve γ olarak isimlendirilen üç çift iç içe geçmiş polipeptit zincirle oluşturulan simetrik yapıda bir dimerdir. Bu zincirler merkezi bir E bölgesi ve iki uçta da D bölgesinden oluşur ve disülfid bağları ile birbirlerine bağlanır. Trombin fibrinojen molekülünün E bölgesinden fibrinopeptit A ve B' yi ayırır. Böylece çözünebilir fibrin monomerleri meydana gelir. Trombin tarafından aktive edilen Faktör XIII, yan yana olan fibrin monomerlerinin D alanlarını ve karşıt monomerlerin aminoasit zincirlerini birbirilerine çapraz bağlarla bağlayarak fibrin polimerlerini oluşturur. Bu çapraz bağlı fibrin polimeri, plazmin tarafından yıkılır. Bu yıkım sonrasında çapraz bağlı iki bitişik D alanı (D-dimer) ve bir E bölgesi içeren fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Daha yüksek plazmin seviyesi E bölgesini bu kompleksten ayırır ve böylece geriye D-dimer kalır (Şekil 2). Sadece çapraz bağlı fibrin yıkımının sonucunda oluşabilen D-dimer, bu nedenle pıhtılaşma sisteminin, fibrinolitik sistemin ve trombotik aktivitenin genel bir belirteci olarak kullanılır (37).

Şekil 2. D-dimer oluşumu



Sepsiste ise enfeksiyona karşı konağın inflamatuvar yanıtının bir parçası olarak koagülasyon bozukluklarına sıklıkla rastlanır. D-dimer ve diğer koagülasyon ile ilgili belirteçler sepsis durumunda ve özellikle DIK varlığında belirgin derecede artar. D-dimer konak yanıtının ciddiyetini, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile yansıtan, basit, ucuz ve yaygın bulunan bir testtir. Bu nedenle sepsis tablosundaki hastalarda potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır (38).

2.3.4. Albümin

İnsan serum albümini, dolaşım sisteminde en fazla bulunan plazma proteindir. Karaciğer hepatositlerindeki endoplazmik retikulum lümeninde preproalbüminin proalbümine dönüştürülmesiyle oluşur. Olgun protein formu ise Golgi cisimciğinde N-terminal oligopeptitin bölünmesiyle oluşan ve intravasküler boşluğa salınabilen halidir. Moleküler ağırlığı 66.5 kDa' dır. İnsan kan dolaşımında en fazla bulunan proteindir ve normal düzeyi 35-50 g/L' dir (39).

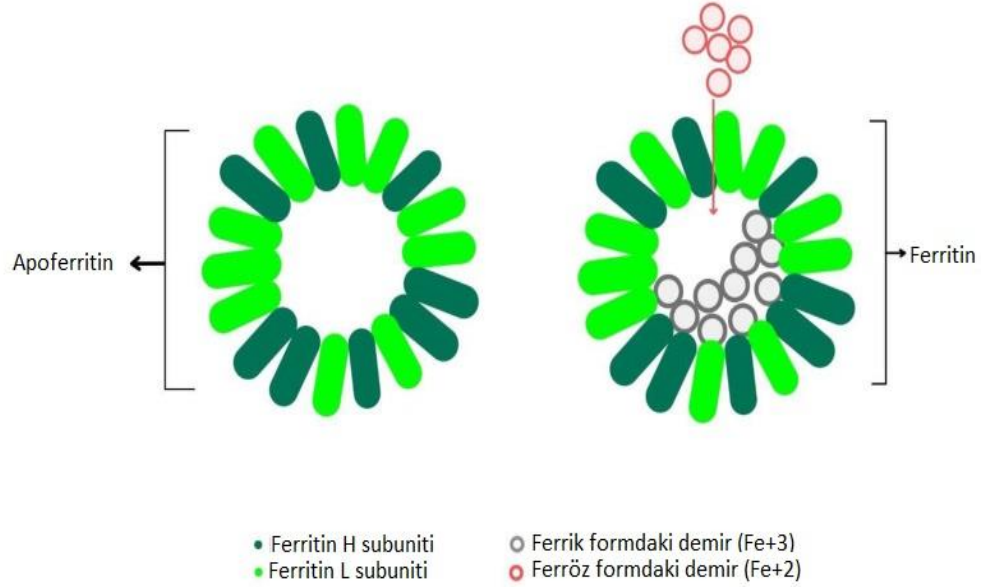
Her gün ortalama 13-14 gr albümin kan dolaşımına katılır. Dokuya sızdığına ise lenfatik dolaşım aracılığı ile vasküler boşluğa geri döner. Benzer şekilde, damar içine giren yaklaşık 13-14 gr albümin de endotel yüzeyindeki endositotik veziküllere alınarak, her gün intravasküler yıkıma uğrar. Albüminin yarı ömrü ise yaklaşık 19

gündür. Albümin çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin taşıyıcısı olarak rol oynar. Plazma onkotik basıncını korumanın yanı sıra uzun zincirli yağ asitleri gibi hidrofobik yapıların, konjuge olmamış bilirubinin, çinko, bakır gibi metal iyonlarının ve varfarin, ibuprofen gibi ilaçların koloidal çözünmesini ve taşınmasını kolaylaştırır. Sepsis gibi kritik hastalık durumunda damar geçirgenliğinin artması ile transkapiller kaçış artar. Endojen toksinlerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynayan albüminin damar içi seviyesinin azalmasıyla, TNF- α , IL-1, IL6, prostosiklin ve NO gibi çok sayıda endotoksin ortamda birikir. Bu birikim de sepsis hastalarında nekroz, apoptoz ve endotel hasarına yol açar. Ayrıca üremik toksinler, safra asitleri ve konjuge olmamış bilirubinin de birikimine neden olarak kardiyak, renal ve nöronal bozukluklara neden olur (40,41).

2.3.5. Ferritin

Ferritin, birbirine bağlı 24 adet hafif (L) ve ağır (H) ferritin monomerlerinden oluşan, demirin hücre içinde depolanmasını sağlayan bir depo proteindir. Merkezinde demir içermeyen küresel hali apoferritin olarak isimlendirilir. Bir apoferritin yaklaşık 4500 demir atomu depolayabilir. Demiri toksik olmayan bir şekilde depolayarak radikal bileşiklerin oluşumunu önler (Şekil 3). Enfeksiyon veya inflamasyonun varlığında demir kan dolaşımından hücre içine çekilerek hepatosit ve makrofajlara yönlendirilir. Böylece patojen mikroorganizmaların yaşamsal faaliyetleri için demiri kullanması engellenir (42).

Şekil 3. Apoferritin ve ferritinin yapısı (39)



Serumda bulunan ferritin ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenen L ferritindir. L ferritin H ferritinden daha fazla demir depolar. Ferritin hücrenin çekirdek, mitokondri ve lizozom gibi sitozol dışındaki organellerinde de bulunabilir. Demir ve oksijen üreten diferrik mineral prekürsörlerinin oksido redüksiyonunu sağlayan bölgelere sahiptir. Bu mineral öncülleri ferritinin merkezi boşluğuna göç ederek ferrik hidratlı oksomineral oluşturur. Enfeksiyonu olan hastalardaki yüksek ferritin seviyeleri inflamatuvar bir belirti olmakla birlikte, demirin bakteriler için aynı zamanda toksik olması nedeni ile bakteriyel çoğalmayı yavaşlatan önemli bir konak savunma mekanizması olarak işlev görür.

Ferröz demir (Fe+2), hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikalleri oluşturur. Bu olaya Fenton reaksiyonu denir. Oluşan radikaller nötrofil ve makrofaj fagositozuna yardımcı olur. Enfeksiyon durumunda çok miktarda oksijen radikalleri oluşur ve bu radikaller inflamasyon çevresindeki dokulara sızarak hücresel hasara yol açar. Ferritin seviyesindeki artışla dolaşımdaki demir seviyesi azaltılarak, serbest oksijen radikallerinin oluşturabileceği hasara karşı koruma sağlanır. Ferritin hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda artar (43).

2.4.SKORLAMALAR

2.4.1. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite İndeksi, hastaların komorbiditelerini sınıflandırarak veya derecelendirerek, hastalık yükünü ölçmek ve 1 yıllık mortaliteyi tahmin etmek amacı ile 1987 yılında Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 1994 yılında ise bu skorumaya yaş da dahil ederek mortalite ön görmede daha başarılı olduğu düşünülen Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (Tablo 4) oluşturulmuştur (44).

Tablo 4. Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (44)

| Hastalık | Puan | Hastalık | Puan |
|-----------------------------------|------|---|------|
| Miyokard enfarktüsü | 1 | Hemipleji | 2 |
| Konjestif Kalp Yetmezliği | 1 | Orta ve Şiddetli Böbrek Hasarı | 2 |
| Periferik Vasküler Hastalık | 1 | Son Organ Hasarı Yapan Diyabetes Mellitus | 2 |
| Serebrovasküler Hastalık | 1 | Metastaz Yapmamış Tümör | 2 |
| Demans | 1 | Lösemi | 2 |
| Kronik Akciğer Hastalığı | 1 | Lenfoma | |
| Konnektif Doku Hastalıkları | 1 | Orta ve Şiddetli Karaciğer Hastalığı | 3 |
| Peptik Ülser | 1 | Metastatik Solid Tümör | 3 |
| Hafif Düzeyde Karaciğer Hastalığı | 1 | Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu | 3 |
| Son Organ Hasarı | 1 | Yaş: 50-59 | 1 |
| Bulunmayan Diyabetes Mellitus | | Yaş: 60-69 | 2 |
| | | Yaş: 70-79 | 3 |
| | | Yaş: \geq 80 | 4 |

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09.03.2022 tarihli Karar No: 48 olan etik kurul onayı mevcuttur.

Bu tez çalışması, 10 Mart 2022 ve 10 Aralık 2022 tarihleri arasında prospektif olarak SBÜ İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; Üçüncü basamak Genel Yoğun Bakım Ünitesi, İkinci basamak Reanimasyon Ünitesi, İkinci basamak Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Birinci basamak İç Hastalıkları Yoğun bakım Ünitesi' nde yürütülmüştür. Nozokomiyal sepsis, yoğun bakım ünitesine yatan olgular arasında yatışta sepsis bulguları ve kan kültürlerinde üreme olmayıp, 48 saat sonra hastada enfeksiyon bulgusu veya şüphesi ile SOFA skorunda en az 2 puan artış olması olarak tanımlanmıştır.

Hastanemizde yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalara yoğun bakım sorumlu hekimi ve Enfeksiyon hastalıkları konsültan hekiminden oluşan bir ekip tarafından günlük olarak vizit yapılmaktadır. Bu ekip tarafından nozokomiyal sepsis tanısı konulan hastalardan kültür örneği alınmakta ve olası enfeksiyon odağına göre ampirik tedavi başlanmaktadır. Nozokomiyal sepsis tanısı konulan hastalara ait verilere Hastane Bilgi Yönetim sisteminde bulunan günlük gözlem formları ve konsültasyon notlarından erişilmiştir.

Belirlenen çalışma süresince dahil olma kriterlerini taşıyan ve kendisi veya sorumlu yakını tarafından çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanın bilincinin kapalı olması veya onam veremeyecek halde olması halinde sorumlu yakınına ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve hastanın sorumlu yakınına bir şahit eşliğinde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üstü bireyler
2. İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üçüncü basamak Genel Yoğun Bakım Ünitesi İkinci basamak Reanimasyon Ünitesi, İkinci basamak Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Birinci basamak İç Hastalıkları Yoğun bakım Ünitesi'nde yatmakta olan ve nozokomiyal sepsis tanısı konan hastalar
3. Hastanemiz yataklı servislerinde izlenmekteyken nozokomiyal sepsis tanısı ile yoğun bakım ünitesine devredilen hastalardan rutin kan değerleri arasında lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin, INR, albümin, ferritin, CRP, prokalsitonin ve D-dimer sonucu bulunanlar
4. Kendisi veya sorumlu yakını tarafından çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı bireyler
2. Gebeler
3. COVID nedeni ile COVID Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen hastalar
4. Yanık nedeniyle Yanık Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen hastalar
5. Herhangi bir sebeple hastanemizden başka bir hastaneye sevk edilen ve izlem süreci tamamlanamayan hastalar
6. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üçüncü basamak Genel Yoğun Bakım Ünitesi İkinci basamak Reanimasyon Ünitesi, İkinci basamak Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Birinci basamak İç Hastalıkları Yoğun bakım Ünitesi'nde nozokomiyal sepsis nedeni ile izlenmekteyken 48 saat içinde ölen hastalar
7. İzlem sürecinde nozokomiyal sepsis tanısı konulmuş ancak lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin, INR, CRP, prokalsitonin, D-dimer, albümin ve ferritin tetkikleri istenmemiş hastalar
8. Toplum kökenli enfeksiyon nedeni ile sepsis gelişen ve yoğun bakımda izlenen hastalar

9. Malignite sebebiyle kemoterapi alan ve buna bağlı n6tropeni gelişmiş hastalar
10. Bilgilendirilmiş gön6ll6 olur formunu kabul etmeyen hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

3.3.Çalışmanın Dizaynı

Ü6nc6 basamak Genel Yoğun Bakım Ünitesi İkinci basamak Reanimasyon Ünitesi, İkinci basamak Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Birinci basamak İç Hastalıkları Yoğun bakım Ünitesi'nde nozokomiyal sepsis nedeni ile izlenen hastaların izlemi için olgu izlem formu oluşturulmuştur. Bu formun ilk kısmında hastanın yaşı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi, yoğun bakıma yatış tarihi, yoğun bakımdan çıkış tarihi, sepsis tanısı aldığı tarih, enfeksiyon odağı, eşlik eden kronik hastalıkları, yatışı sırasında ameliyat geçirme durumları kaydedilmiştir. Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarına göre modifiye Charlson Komorbidite İndeks değerleri, sepsis tanısı konulduğu gün ve ü6nc6 günündeki SOFA skorları hesaplanarak forma not edilmiştir. Hastalarda invaziv mekanik ventilasyon, 6riner kataterizasyon, santral venöz kateterizasyon ve kapalı su altı drenajı gibi invaziv aletlerin bulunması durumu ve invaziv aletin kaçıncı gününde olduğu hasta başında bulunan yoğun bakım izlem formlarından yararlanılarak olgu izlem formuna kaydedilmiştir. Hastaların sepsis tanısı konulduğu gün (0. gün), tanıdan sonra 3,7,10 ve 14. günlerdeki, lökosit, n6trofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin, INR, CRP, prokalsitonin, d-dimer, albumin ve ferritin değerlerine Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden erişilmiş ve olgu izlem formuna kaydedilmiştir. Bu tetkikler yoğun bakım hastalarında günlük veya periyodik değerlendirilen tetkikler olup çalışma için ayrıca kan tetkiki istenmemiştir. Formun ikinci kısmında hastalardan alınan k6ltürlerde üreme durumu, üreme varsa tarihi ve k6ltür antibiyogram kaydedilmiştir. Hastalara başlanan antibiyotik tedavileri ile 14. gündeki sağ kalım durumları kaydedilmiştir. Ölen hastaların ise ölüm tarihleri yine bu forma işlenmiştir. Sepsis tanısı ile izlenip antibakteriyel tedavi ve 14 günlük izlem süresi tamamlandıktan sonra sağ kalan hastaların yatışı sırasında yeniden nozokomiyal sepsis gelişmesi durumu ikinci sepsis atağı olarak kabul edilmiş ve atak sayısı da olgu işlem formuna kaydedilmiştir.

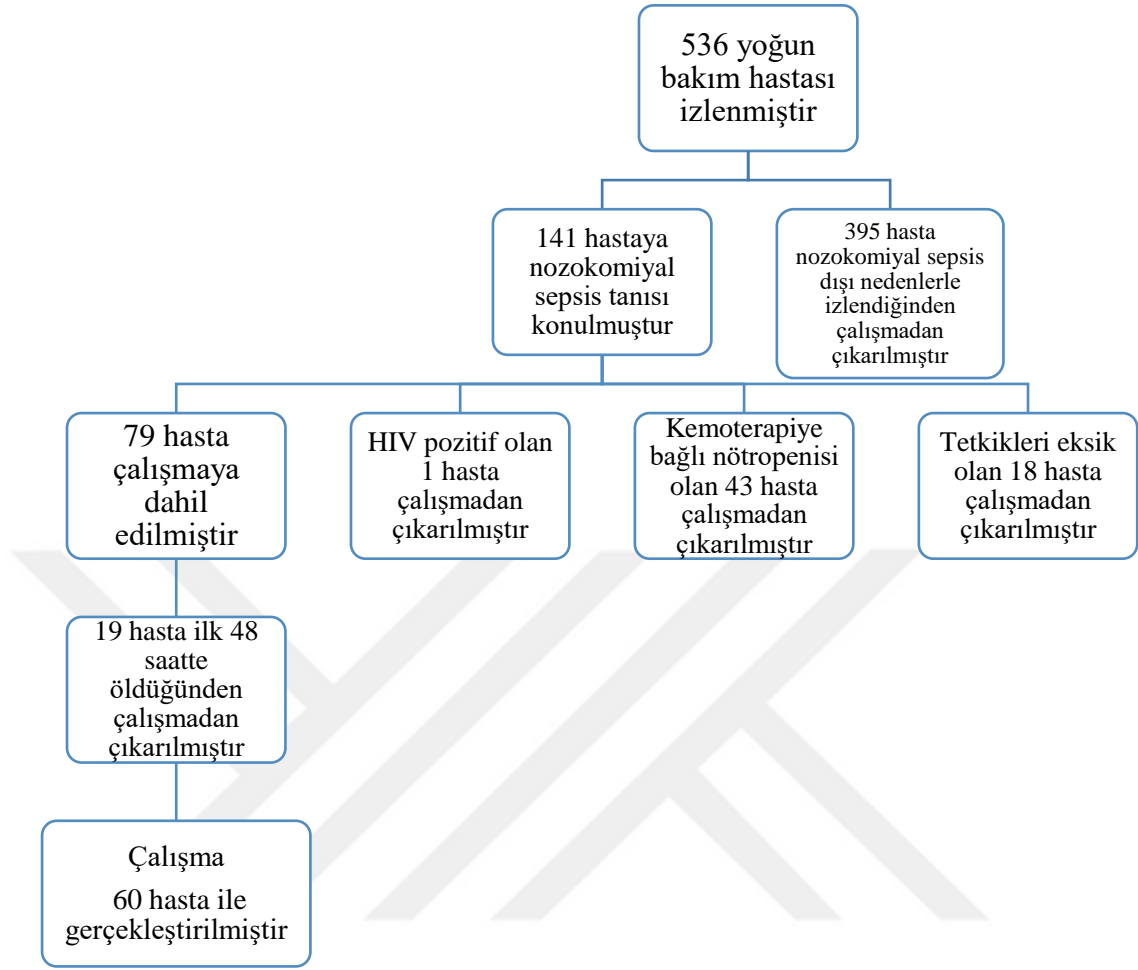
3.4.İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 24.0 paket programı aracılığıyla yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma ve ortanca (%25-%75); kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. İki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda t testi, uymayanlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ya da Fisher's Exact test kullanılmıştır. Araştırma boyunca sıfıncı, üçüncü, yedinci, onuncu ve on dördüncü günlerde bakılan akut faz reaktanları ve sıfıncı ve üçüncü günlerde bakılan SOFA skorlarının mortalite ile ilişkisini değerlendirmek için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır. Mortalitenin SOFA (0.gün) oranı için ROC analizi yapılmış, değerler grafik olarak sunulmuştur. Tek değişkenli analizlerde istatiksel olarak SOFA sıfıncı gün skoru ve literatürde önemli kabul edilen PRC, CRP 0.gün değerleri mortalite açısından COX regresyon analizine alınmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma süresince toplam 536 yoğun bakım hastası prospektif olarak izlenmiştir. Bu hastalardan 141' ine nozokomiyal sepsis tanısı konulmuştur, 395 hastanın ise başka tanılarla izlendiği belirlenmiştir. HIV pozitif olan 1 hasta, malignite sebebi ile kemoterapi alan ve buna bağlı nötropeni olan 43 hasta; izlemde tetkikleri eksik olan 18 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan 79 hastanın 19' u ise ilk 48 saat içerisinde öldüğünden çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak; çalışma, 27'si (%45) erkek, 33'ü (%55) kadın olan 60 hasta ile yürütülmüştür.

Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların dahil edilme/dışlanma durumları



14 günlük takibin sonunda, çalışmaya alınan 60 hastanın 44'ü (%73.3) sağ iken, 16 (%26.7) hasta ölmüştür. Septik şoktaki hastaların ölüm oranı (%41.2) iken, sepsis tanısı alan hastalarda ölüm oranı (%7.69) idir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Hastaların 27'si (%45) erkek, 33'ü (%55) kadın hastadır. Cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların yaşları 16-88 arasında değişirken ortanca yaş 72.0 [56.0;80.0]' dir. Ölen hastaların ortanca yaşı 77.5 [67.0;82.0] iken, sağ kalan hastalarda ortanca yaş 68.0 [55.5;80.0] ' dir. Yaş ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Eşlik eden kronik hastalıklar incelendiğinde; 60 hastanın 14'ünde (%23,4) eşlik eden hastalık olmadığı, 46 hastanın (%76,6) ise en az bir kronik

hastalığı olduğu görülmüştür. En az bir kronik hastalığı olan hastaların %48,3'ünde hipertansiyon, %36,7'sinde diabetes mellitus, %8,3'ünde kronik böbrek yetmezliği, %15'inde serebrovasküler hastalık, %13,3'ünde koroner arter hastalığı, %6,67'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %6,67'sinde demans, %21,7'sinde ise solid organ tümörü mevcuttur. Eşlik eden hastalık ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ölenler ile sağ kalan hastaların mCKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri ve sağkalım ile ilişkisi

| | ÖLENLER <i>N=16</i> | SAĞ KALANLAR <i>N=44</i> | p |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Yaş | 77.5 [67.0;82.0] | 68.0[55.5;80.0] | 0.248 |
| Cinsiyet: | | | 1.000 |
| Erkek | 7 (25.9%) | 20 (74.1%) | |
| Kadın | 9 (27.3%) | 24 (72.7%) | |
| Sepsis/Septik Şok Durumu: | | | 0.009 |
| Sepsis | 2 (7.69%) | 24 (92.3%) | |
| Septik Şok | 14 (41.2%) | 20 (58.8%) | |
| Eşlik Eden Hastalıklar: | | | |
| Hipertansiyon | 8 (27.6%) | 21 (72.4%) | 1.000 |
| Diyabetes Mellitus | 7 (31.8%) | 15 (68.2%) | 0.701 |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 3 (60.0%) | 2 (40.0%) | 0.112 |
| Serebrovasküler Hastalık | 1 (11.1%) | 8 (88.9%) | 0.422 |
| Koroner Arter Hastalığı | 3 (37.5%) | 5 (62.5%) | 0.429 |
| Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı | 1 (25.0%) | 3 (75.0%) | 1.000 |
| Demans: | 2 (50.0%) | 2 (50.0%) | 0.287 |
| Malignite: | 4 (30.8%) | 9 (69.2%) | 0.731 |
| mCKİ* | 5.00 [4.00;7.00] | 4.00[2.00;6.00] | 0.262 |

*mCKİ: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar sırasıyla %66,7 (n=40) oranında pnömoni, %15 (n=9) oranında intraabdominal enfeksiyonlar ve %15 (n=9) oranında santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (SVKİKDE). İdrar yolu enfeksiyonuna (%1.67, n=1) ve menenjitte (%1.67, n=1) daha az sıklıkta rastlanmıştır. Enfeksiyon odağı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaşayan ve ölen hastaların enfeksiyon odakları ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların enfeksiyon odakları ve sağkalım ile ilişkisi

| | ÖLENLER | SAĞ KALANLAR | p | n |
|-----------|------------|--------------|-------|----|
| Pnömoni | 10 (25.0%) | 30 (75.0%) | 0.918 | 40 |
| İYE: | 0 (0.00%) | 1 (100%) | 1.000 | 1 |
| İAE: | 4 (44.4%) | 5 (55.6%) | 0.230 | 9 |
| SVKİKDE: | 2 (22.2%) | 7 (77.8%) | 1.000 | 9 |
| Menenjit: | 0 (0.00%) | 1 (100%) | 1.000 | 1 |

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, İAE: İntraabdominal Enfeksiyon, SVKİKDE: Santral Venöz Katater İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Hastaların tümünden enfeksiyon odağı ile ilişkili kültürleri alınmıştır. Hastaların kültür üremelerine bakıldığında 21 (%35) hastanın alınan kültürlerinde üreme görülmezken, 39 (%65) hastanın kültürlerinde üreme görülmüştür.

En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella spp* (%41), *A. baumannii* (%20.5) ve *Pseudomonans spp* (%10.2) dir. Tablo 7 ve Tablo 8' de hastaların kültür üremelerindeki etken dağılımları ve direnç profilleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Kültür üremelerindeki etken dağılımları

| | n | % |
|--------------------------|----|------|
| Gram pozitif bakteriler: | 3 | 7.69 |
| KNS | 1 | 2.56 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 2 | 5.12 |
| Gram negatif bakteriler: | 33 | 84.6 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 16 | 41 |
| <i>A. baumannii</i> | 8 | 20.5 |
| <i>Pseudomonans spp.</i> | 4 | 10,2 |
| <i>E. coli</i> | 2 | 5.12 |
| <i>S. maltophilia</i> | 2 | 5.12 |
| <i>P. stuartii</i> | 1 | 2.56 |
| <i>Candida spp.</i> | 3 | 7.69 |

Tablo 8. Kültür üremelerinin direnç profilleri

| | n | % |
|--|----|------|
| Gram negatif bakteri direnç mekanizmaları | | |
| GSBL direnci | 4 | 12.1 |
| Karbapenem direnci | 17 | 51.5 |
| Kolistin direnci | 1 | 3 |
| Gram pozitif bakteri direnç mekanizmaları | | |

| | | |
|-------|---|------|
| MRKNS | 1 | 33.3 |
| VRE | 0 | 0 |

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilme gerekçelerine bakıldığında 43 (%71,7) hastanın medikal nedenlerle, 17 (%28,3) hastanın cerrahi nedenlerle yoğun bakıma kabul edilmiş olduğu görülmüştür. Hastaların yoğun bakıma kabul edilme gerekçesinin cerrahi veya medikal olması sağ kalım üzerinde anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya alınan hastaların 54' ü (%90) ilk defa sepsis tanısı ile izleniyorken, 6 (%10) hasta sepsis tanısını ikinci defa almaktadır. Hastaların sepsis atak sayısının sağ kalım üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların, hastaneye yatış gününden sepsis tanısı alana kadar geçen sürelerine bakıldığında, ölen hastalarda bu süre ortanca 19.5 [6.50;29.5] gün iken sağ kalan hastalarda ortanca 15.0 [4.75;38.5] gündür. Hastane yatışından sepsis tanısı alana kadarki geçen süre sağ kalanlar ve ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların sepsis özellikleri ve sağkalım durumları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Sağ kalım durumuna göre hastaların sepsisle ilgili özellikleri

| | ÖLENLER | SAĞ KALANLAR | p | n |
|---|---------------------|---------------------|-------|----|
| Yoğun bakıma kabul nedeni: | | | 0.193 | 60 |
| Medikal | 9 (20.9%) | 34 (79.1%) | | |
| Cerrahi | 7 (41.2%) | 10 (58.8%) | | |
| Atak sayısı: | | | 1.000 | 60 |
| 1 | 15 (27.8%) | 39 (72.2%) | | |
| 2 | 1 (16.7%) | 5 (83.3%) | | |
| Hastaneye yatıştan sepsis tanısı alana kadar geçen süre | 19.5 [6.50;29.5] | 15.0 [4.75;38.5] | 0.815 | 60 |
| Operasyon tarihi ile sepsis tanısı alana kadar geçen süre | 7.00 [2.00;21.0] | 12.0 [4.50;60.5] | 0.550 | 24 |
| Sepsis tanısı ile ölüm arasındaki süre | 8.62 (3.38) | . (.) | . | 16 |
| Kapalı su altı drenajı: | 0 (0.00%) | 2 (100%) | 1.000 | 60 |
| İnvaziv mekanik ventilasyon: | 11 (25.6%) | 32 (74.4%) | 0.756 | 43 |
| Santral venöz katater: | 16 (32.0%) | 34 (68.0%) | 0.050 | 50 |
| Mekanik ventilasyon günü | 3.00 [0.00;8.50] | 4.00 [0.00;26.0] | 0.310 | 43 |
| Santral katater günü | 5.00 [3.00;9.50] | 3.00 [1.00;10.5] | 0.148 | 50 |
| Üriner katater günü | 6.00 [5.00;11.2] | 6.00 [2.75;17.5] | 0.841 | 60 |

Hastaların SOFA skorları incelendiğinde ölen hastaların sıfırncı gün SOFA skorunun ortalama değeri 10.1 (2.42) iken sağ kalan hastalarda 7.86 (3.14)' dir. Üçüncü gün SOFA skorları ise ölen hastalarda ortanca 9.50 [8.00;11.0] iken, sağ kalan hastalarda ortanca 6.00 [4.00;8.00]' dır. Ölen hastaların SOFA skorunun sıfırncı gün ve üçüncü günlerde sağ kalanlara kıyasla daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$ ve $p<0.001$). Hastaların sıfırncı ve üçüncü günlerdeki SOFA skorlarının sağ kalım ile ilişkisi Tablo 10' da gösterilmiştir. SOFA skorunun 0. gün değerinin ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (EAA) = 0.718 olarak hesaplanmıştır. Belirlenen kesme noktasına göre SOFA skorunun 0. gün değerinin sensitivitesi % 65, spesifitesi % 75 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).

Tablo 10. SOFA skorlarının sağ kalım ile ilişkisi

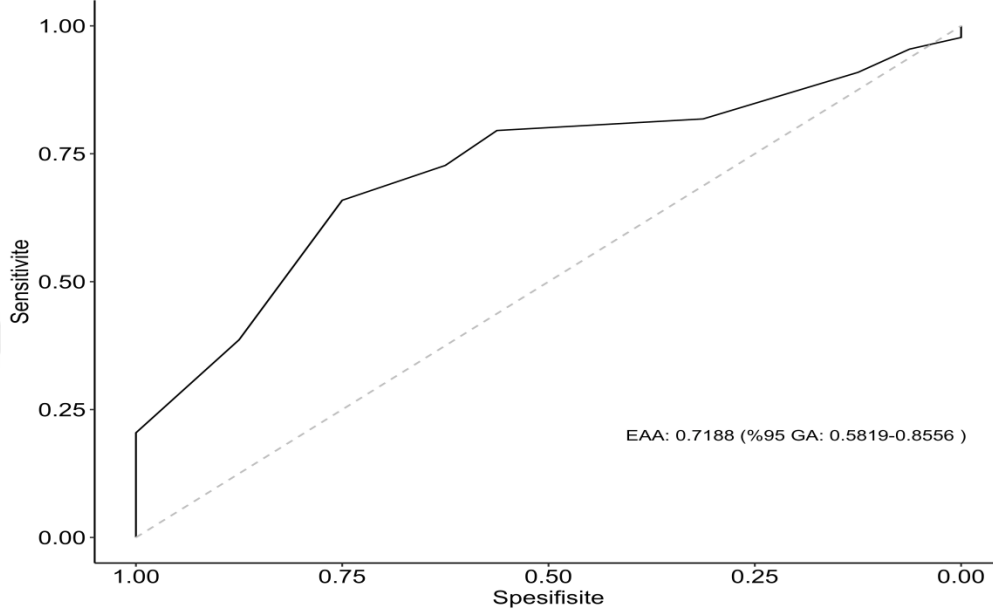
| | ÖLENLER | SAĞ KALANLAR | p | n |
|------------|------------------|------------------|------------------|----|
| | <i>N=16</i> | <i>N=44</i> | | |
| 0.gün SOFA | 10.1 (2.42) | 7.86 (3.14) | 0.006 | 60 |
| 3.gün SOFA | 9.50 [8.00;11.0] | 6.00 [4.00;8.00] | <0.001 | 60 |

Tablo 11. Sıfırncı gün SOFA skoru, prokalsitonin ve CRP değerlerinin mortaliteye etkisi

| Risk Faktörü | HR (% 95 GA) * | p |
|---------------------|---------------------|--------------|
| SOFA (0.gün) | 1.225 (1.044-1.438) | 0.013 |
| PRC (0.gün) | 0.988 (0.964-1.012) | 0.317 |
| CRP (0.gün) | 1.000 (0.995-1.006) | 0.877 |

*HR: Hazard ratio (tehlike oranı), güven aralığı (GA %95)

Şekil 4. SOFA skorunun ROC eğrisi



Hastaların tanı anındaki akut faz reaktanlarının sağ kalım ile ilişkisi incelendiğinde CRP ve prokalsitonin değerleri ölenlerle sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Bununla birlikte ölen hastalarda D-dimer değerleri sağ kalan hastalardan daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların tanı anındaki trombosit değerleri ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Hastaların tanı anındaki akut faz reaktanları, lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemogloblin ve INR değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların tanı anındaki akut faz reaktanları, lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemoglobin ve INR değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki

| | ÖLENLER | SAĞ KALANLAR | p | n |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|----|
| CRP (mg/L) | 162 [112;240] | 159 [123;219] | 0.947 | 60 |
| Prokalsitonin (ng/ml) | 2.30 [1.03;11.9] | 2.19 [0.38;19.6] | 0.713 | 60 |
| D-dimer (ng/mL) | 2106 [1396;3320] | 1007 [522;2237] | 0.032 | 60 |
| Albümin (g/L) | 2.06 (±0.47) | 2.49 (±0.50) | 0.005 | 59 |
| Ferritin (ug/L) | 772 [528;1284] | 595 [305;1098] | 0.225 | 60 |
| Lökosit (µL) | 13873 (±8058) | 16602 (±8845) | 0.268 | 60 |
| Nötrofil (µL) | 10545 [6690;17520] | 12350 [7038;20062] | 0.376 | 60 |
| Lenfosit (µL) | 935 [412;1505] | 1020 [722;1740] | 0.229 | 60 |
| Monosit (µL) | 610 [332;992] | 760 [380;1105] | 0.701 | 60 |
| Trombosit (µL) | 185000 [85250;224250] | 234500 [172750;356500] | 0.008 | 60 |
| Hemoglobin (g/dL) | 8.86 (±1.28) | 9.44 (±1.64) | 0.160 | 60 |
| INR | 1.30 [1.10;1.72] | 1.30 [1.11;1.40] | 0.661 | 58 |

Hastaların sepsis veya septik şokta olma durumları ve başlangıç akut faz reaktanları, başlangıç lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemoglobin ve INR değerleri arasında Tablo 13’te de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 13. Sepsis/septik şokta olma durumlarına göre hastaların tanı anındaki akut faz reaktanları arasındaki ilişki

| | Sepsis | Septik Şok | p | n |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|----|
| CRP (mg/L) | 170 [128;212] | 151 [96.0;236] | 0.628 | 60 |
| Prokalsitonin (ng/mL) | 2.30 [0.42;19.1] | 1.90 [0.43;15.8] | 0.858 | 60 |
| D-dimer (ng/mL) | 1024 [594;2109] | 1716 [630;2764] | 0.355 | 60 |
| Albümin (g/L) | 2.40 (±0.43) | 2.36 (±0.59) | 0.751 | 59 |
| Ferritin (ug/L) | 697 [336;1141] | 600 [348;1119] | 0.765 | 60 |

| | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|----|
| Lökosit (μL) | 15126 (± 9136) | 16447 (± 8372) | 0.568 | 60 |
| Nötrofil (μL) | 10745 [6608;17028] | 12130 [7555;20602] | 0.493 | 60 |
| Lenfosit (μL) | 880 [685;1358] | 1055 [742;1858] | 0.254 | 60 |
| Monosit (μL) | 580 [342;988] | 765 [470;1150] | 0.451 | 60 |
| Trombosit (μL) | 215000 [168250;390500] | 224500 [141000;278750] | 0.412 | 60 |
| Hemoglobin (g/dL) | 9.01 (± 1.44) | 9.50 (± 1.64) | 0.226 | 60 |
| INR | 1.30 [1.20;1.40] | 1.25 [1.10;1.60] | 0.611 | 58 |

Hastaların, Tablo 14’te gösterildiği gibi, sıfıncı gün ve 3,7,10 ve 14. günlerdeki; CRP, prokalsitonin, D-dimer, albümin, ferritin lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin ve INR değerlerinin seyri ve sağ kalım ile ilişkileri incelendiğinde, CRP ve ferritin düzeylerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki ortalama ve ortanca değerlerinde ölen hastalar ve sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p < 0.05$). Hastaların D-dimer değerleri sağ kalan hastalara kıyasla ölen hastalarda daha yüksektir. Bu yükseklik 0, 7. ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Negatif akut faz reaktanı olan albümin değerleri ise ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla daha düşüktür. Aradaki fark 7. ve 10. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 14. Hastaların 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Albümin, Ferritin değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki

| | | ÖLENLER | SAĞ KALANLAR | p | n (Ölen/Sağ kalan) |
|--------|-----------------------|---------------------|------------------------|-------|-----------------------|
| 0.gün | CRP (mg/L) | 162 [112;240] | 159 [123;219] | 0.947 | 16/44 |
| 3.gün | CRP (mg/L) | 146 [102;176] | 128 [86.5;212] | 0.316 | 16/44 |
| 7.gün | CRP (mg/L) | 136 [67.8;225] | 93.0 [51.2;169] | 0.355 | 10/44 |
| 10.gün | CRP (mg/L) | 142 [49.5;190] | 90.5 [42.8;145] | 0.568 | 7/42 |
| 14.gün | CRP (mg/L) | 83.0 (.) | 98.2 (± 69.5) | . | 1/41 |
| 0.gün | Prokalsitonin (ng/mL) | 2.30 [1.03;11.9] | 2.19 [0.38;19.6] | 0.713 | 16/44 |
| 3.gün | Prokalsitonin (ng/mL) | 5.20 [0.78;30.8] | 1.27 [0.28;6.03] | 0.059 | 16/44 |

| | | | | | |
|--------|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------|-------|
| 7.gün | Prokalsitonin (ng/mL) | 1.70 [1.14;7.82] | 0.40 [0.20;2.00] | 0.021 | 10/44 |
| 10.gün | Prokalsitonin (ng/mL) | 1.39 [0.62;3.17] | 0.30 [0.20;1.12] | 0.051 | 7/42 |
| 14.gün | Prokalsitonin (ng/mL) | 11.0 [11.0;11.0] | 0.20 [0.10;0.80] | 0.105 | 1/41 |
| 0.gün | D-dimer (ng/mL) | 2106 [1396;3320] | 1007 [522;2237] | 0.032 | 16/44 |
| 3.gün | D-dimer (ng/mL) | 2000 [1062;4126] | 1039 [672;2187] | 0.055 | 16/44 |
| 7.gün | D-dimer (ng/mL) | 3203 [2236;3768] | 968 [684;2491] | 0.006 | 10/44 |
| 10.gün | D-dimer (ng/mL) | 2700 [2343;3216] | 828 [646;2556] | 0.046 | 7/42 |
| 14.gün | D-dimer (ng/mL) | 2712 [2712;2712] | 763 [574;2243] | 0.265 | 1/41 |
| 0.gün | Albümin (g/L) | 2.06 (±0.47) | 2.49 (±0.50) | 0.005 | 16/43 |
| 3.gün | Albümin (g/L) | 2.05 [1.70;2.42] | 2.40 [2.18;2.70] | 0.047 | 16/44 |
| 7.gün | Albümin (g/L) | 1.83 (±0.48) | 2.37 (±0.47) | 0.006 | 10/44 |
| 10.gün | Albümin (g/L) | 1.50 [1.30;2.00] | 2.50 [2.02;2.70] | 0.003 | 7/42 |
| 14.gün | Albümin (g/L) | 1.90 [1.90;1.90] | 2.30 [2.00;2.60] | 0.342 | 1/41 |
| 0.gün | Ferritin (ug/L) | 772 [528;1284] | 595 [305;1098] | 0.225 | 16/44 |
| 3.gün | Ferritin (ug/L) | 693 [498;1256] | 510 [292;1169] | 0.229 | 16/44 |
| 7.gün | Ferritin (ug/L) | 651 [552;1140] | 641 [257;884] | 0.456 | 10/44 |
| 10.gün | Ferritin (ug/L) | 719 [465;834] | 630 [307;992] | 0.627 | 7/42 |
| 14.gün | Ferritin (ug/L) | 678 [678;678] | 555 [334;923] | 0.773 | 1/41 |

Prokalsitonin değerleri 0, 3, 10 ve 14. günlerde ölenler ve sağ kalanlar arasında anlamlı bir fark göstermezken; 7. gündeki prokalsitoninin ölen hastalardaki medyan değeri 1.70 [1.14;7.82] ng/mL, sağ kalan hastalardaki medyan değeri ise 0.40 [0.20;2.00] ng/mL idir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 14). Hastalar, prokalsitonin seviyesi 7. günde %80' den fazla azalanlar ve azalmayanlar olarak ikiye ayrılmış ve sağ kalım durumları karşılaştırılmıştır. Prokalsitonin seviyesi %80' den fazla azalan hastalarda sağ kalım azalmayanlara göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Prokalsitoninin 7.gün değerindeki %80 azalmaya göre sağ kalım ilişkisi

| | PROKALSİTONİNİ %80'DEN FAZLA AZALANLAR | PROKALSİTONİNİ %80'DEN FAZLA AZALMAYANLAR | n | p |
|-------------------------|---|--|----------|--------------|
| ÖLENLER | 1 (%10) | 9(%90) | 10 | 0.000 |
| SAğ KALANLAR | 37 (%84.1) | 7 (% 15.9) | 44 | |

Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobın düzeylerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki ortalama ve ortanca değerleri incelendiğinde ölen hastalar ve sağ kalanlar arasında istatıksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0.05$). Monositin 7. ve 10. günlerdeki ortanca ve ortalama değerleri ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha düşüktür ve aradaki fark istatıksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Trombosit değerleri ise ölen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla daha düşüktür. Aradaki fark 0. ve 3. günlerde istatıksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). INR değerlerine bakıldığında ölen hastalarda sağ kalanlara göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Bu fark 3. günde istatıksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobın düzeylerinin 0, 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki ortalama ve ortanca değerleri ile sağ kalım arasındaki ilişki

| | | ÖLENLER | SAğ KALANLAR | p | n (len/Sağ kalan) |
|--------|------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|-----------------------------------|
| 0.gün | Lökosit (μ L) | 13873 (8058) | 16602 (8845) | 0.268 | 16/44 |
| 3.gün | Lökosit (μ L) | 12325 [9250;17420] | 10390 [7812;15355] | 0.328 | 16/44 |
| 7.gün | Lökosit (μ L) | 9980 [9102;18915] | 11535 [7970;15145] | 0.490 | 10/44 |
| 10.gün | Lökosit (μ L) | 9960 [8250;19645] | 10170 [7678;14205] | 0.530 | 7/42 |
| 14.gün | Lökosit (μ L) | 12430 (.) | 10841 (4665) | . | 1/41 |
| 0.gün | Nötrofil (μ L) | 10545 [6690;17520] | 12350 [7038;20062] | 0.376 | 16/44 |
| 3.gün | Nötrofil (μ L) | 10280 [6665;14165] | 8750 [5780;12320] | 0.308 | 16/44 |

| | | | | | |
|--------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|-------|
| 7.gün | Nötrofil (μ L) | 8500 [7980;16380] | 8230 [5775;12802] | 0.256 | 10/44 |
| 10.gün | Nötrofil (μ L) | 7640 [6760;18280] | 6840 [5888;11035] | 0.304 | 7/42 |
| 14.gün | Nötrofil (μ L) | 11830 [11830;11830] | 6950 [5470;10250] | 0.364 | 1/41 |
| 0.gün | Lenfosit (μ L) | 935 [412;1505] | 1020 [722;1740] | 0.229 | 16/44 |
| 3.gün | Lenfosit (μ L) | 1250 [852;1618] | 1120 [865;1810] | 0.815 | 16/44 |
| 7.gün | Lenfosit (μ L) | 1050 [660;1532] | 1320 [928;1912] | 0.102 | 10/44 |
| 10.gün | Lenfosit (μ L) | 1090 [910;1555] | 1360 [1018;1698] | 0.376 | 7/42 |
| 14.gün | Lenfosit (μ L) | 420 [420;420] | 1320 [920;2190] | 0.108 | /141 |
| 0.gün | Monosit (μ L) | 610 [332;992] | 760 [380;1105] | 0.701 | 16/44 |
| 3.gün | Monosit (μ L) | 740 [382;1225] | 700 [455;945] | 0.848 | 16/44 |
| 7.gün | Monosit (μ L) | 460 [332;715] | 705 [488;1072] | 0.046 | 10/44 |
| 10.gün | Monosit (μ L) | 464 (300) | 773 (381) | 0.037 | 7/42 |
| 14.gün | Monosit (μ L) | 140 (.) | 756 (385) | . | 1/41 |
| 0.gün | Trombosit (μ L) | 185000 [85250;224250] | 234500 [172750;356500] | 0.008 | 16/44 |
| 3.gün | Trombosit (μ L) | 108500 [82000;202750] | 221000 [135000;283750] | 0.016 | 16/44 |
| 7.gün | Trombosit (μ L) | 186400 (218347) | 288614 (114937) | 0.181 | 10/44 |
| 10.gün | Trombosit (μ L) | 191429 (177334) | 323190 (152523) | 0.103 | 7/42 |
| 14.gün | Trombosit (μ L) | 20000 (.) | 330561 (151311) | . | 1/41 |
| 0.gün | Hemoglobin (g/dL) | 8.86 (1.28) | 9.44 (1.64) | 0.160 | 16/44 |
| 3.gün | Hemoglobin (g/dL) | 9.24 (1.15) | 8.86 (1.15) | 0.275 | 16/44 |
| 7.gün | Hemoglobin (g/dL) | 9.20 [8.20;9.78] | 8.65 [7.88;9.90] | 0.815 | 10/44 |
| 10.gün | Hemoglobin (g/dL) | 7.99 (1.15) | 8.77 (1.07) | 0.133 | 7/42 |
| 14.gün | Hemoglobin (g/dL) | 9.40 (.) | 8.63 (1.04) | . | 1/41 |
| 0.gün | INR | 1.30 [1.10;1.72] | 1.30 [1.11;1.40] | 0.661 | 16/42 |
| 3.gün | INR | 1.30 [1.20;1.65] | 1.20 [1.10;1.30] | 0.019 | 16/42 |
| 7.gün | INR | 1.35 [1.12;1.60] | 1.20 [1.10;1.37] | 0.437 | 10/42 |
| 10.gün | INR | 1.30 [1.20;1.60] | 1.20 [1.15;1.40] | 0.457 | 7/40 |
| 14.gün | INR | 1.20 [1.20;1.20] | 1.20 [1.15;1.30] | 0.756 | 1/39 |

5. TARTIŞMA

Nozokomiyal sepsisin gidişatının daha kötü ve yönetiminin daha zor olmasının yanında sepsis, genel olarak erken tanı ve doğru yaklaşımlarla tedavi edilebilen bir hastalıktır. Sepsiste sağ kalımı belirleyen en önemli faktörler erken tanı ve etkili tedavidir. Erken tanının yanı sıra hastalığın seyri sırasında ucuz ve kolay ulaşılabilen belirteçler, hastalığın klinik izleminde yararlı olabilir. 2016 yılında düzenlenen Sepsis 3 toplantısında sepsis şüphesi olan ve yoğun bakımda takip edilen hastaları değerlendirmede SOFA skorunun rutin kullanılması önerilmiştir. Biz çalışmamızda nozokomiyal sepsis seyrinde klinisyene yardımcı olabilecek demografik bilgiler ve nispeten ucuz ve kolay ulaşılabilen laboratuvar parametreleri ile kolay hesaplanabilen skorlamaların sepsis hastalarında sağ kalım üzerindeki etkilerini araştırdık.

Çalışmamızdaki hastaların %45' i erkek, %55' i kadın hastadır ve ortanca yaş 72.0 [56.0;80.0]' dir. Ölen hastaların ortanca yaşı 77.5 [67.0;82.0] iken, sağ kalan hastalarda ortanca yaş 68.0[55.5;80.0] ' dir. Hastaların yaş ve cinsiyetleri ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Gai ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ölen hastaların ortalama yaşı 71,45±6,89, yaşayan hastaların ise ortalama yaşı 71.07±7.52 olarak belirtilmiş ve yaşla sağ kalım arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Aynı çalışmada ölen hastaların %32'sinin kadın, %69' unun erkek hasta olduğu belirtilmiş, cinsiyet ve sağ kalım arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)(45). Çalışmamızda her ne kadar ölen ve yaşayan hastaların yaşları arasında istatistiksel bir fark saptanmıyorsa da her iki hasta grubunda da ortanca yaşın 65' in üzerinde olması dikkati çekmektedir. Kingren ve ark. ise 65 yaşından büyük hastalarda sepsis sıklığının ve ölüm oranlarının giderek arttığını bildirmişlerdir($p<0.05$) (46).

Çalışmamızda hastaların eşlik eden kronik hastalıkları ve hastalık yükünü ölçmekte yol gösteren mCKI skorları sağ kalım açısından değerlendirilmiştir. Hastalarımızın %76' sına en az bir kronik hastalık eşlik etmektedir. En sık görülen

kronik hastalık hipertansiyon (%48,3), ikinci sıklıkta diabetes mellitustur (%36,7). Hastaların altta yatan kronik hastalıkları ile sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Hesaplanan mCKI skorları, ölenler ve sağ kalanlar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$). Schuetz ve ark. yapmış oldukları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%63.3), ikinci sıklıkta ise diabetes mellitus (%33.7) tur ve hastaların altta yatan kronik hastalıkları ile sağ kalımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (47). Grooth ve ark. yaptıkları çalışmada hastalara en sık eşlik eden kronik hastalıklar konjestif kalp yetmezliği (%26), kronik pulmoner akciğer hastalığı (%25) ve diabetes mellitustur (%23) ve çalışmamızla benzer şekilde hastaların altta yatan hastalıkları ve mCKI skorları ile sağ kalım arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)(48). Bizim çalışmamızdan farklı olarak literatürde mCKI skorunun sepsiste sağ kalımı öngörmede faydalı olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (49–51). Hastalarımızın yoğun bakıma kabul edilme gerekçelerinin cerrahi veya medikal olması da sağ kalım açısından istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Zheng ve ark. 1335 sepsis hastası ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde, hastaların yoğun bakıma kabul edilme gerekçelerinin sağ kalımla ilişkisi saptanmamıştır ($p>0.05$)(52). Benzer şekilde Liu ve ark. da retrospektif olarak 1865 sepsis hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların yoğun bakıma kabul edilme gerekçelerinin sağ kalım üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir ($p>0.05$)(53).

Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki SOFA skorları sağ kalan hastalarda ortalama 7.86 (± 3.14) iken, ölen hastalarda ortalama 10.1 (± 2.42) olup ölen hasta grubunda SOFA skorunun yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Lee ve ark. 363 sepsis hastası ile yaptıkları restrospektif kohort çalışmasında ölen hastaların ortanca SOFA skoru 11 [9.00;12.0] iken, sağ kalan hastalarda ortanca SOFA skoru 7 [5.00;9.0] saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$)(54). Seymour CW ve ark. 20.189 hasta ile yaptıkları çok merkezli, prospektif kohort çalışmasında, tüm hasta gruplarında SOFA skorunun ortalaması 3,9 \pm 2,4 iken, ölüm oranı yüksek hasta gruplarında SOFA skorunun ortalaması 6,6 \pm 3,7' dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$)(55). Çalışmamızda ölen hastaların üçüncü gündeki SOFA skorlarının ortanca değerleride

(9.50 [8.00;11.0]) sağ kalan hastaların SOFA skorlarının ortanca değerlerine (6.00 [4.00;8.00]) göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızla benzer şekilde Devran ve ark. yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı ile izlenen ve solunum yetmezliği olan 314 hasta ile yaptıkları gözlemsel çalışmada, hastaların tanı anındaki ve 3. gündeki SOFA skorları ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (56). Azevedo ve ark. yaptıkları gözlemsel çalışmada ise hastaların başlangıç SOFA skorlarının ve 48. saatte SOFA skorundaki değişimin sepsis hastalarının yoğun bakımdaki ölüm oranı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57). Karakike ve ark yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada 7. gündeki SOFA değerinde başlangıca göre %25 azalma görülmeyen hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.01$) (58). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde, organ disfonksiyonun güvenilir bir göstergesi olan SOFA skorunun sepsis hastalarında günlük olarak değerlendirilmesi, hastalığın gidişatını değerlendirmede yarar sağlayabilir.

Literatürde CRP ve PRC' nin tanı anındaki değerinin sepsisin tanısı ve prognozunda önemini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Lee ve ark.yaptıkları yoğun bakımda izlenen sepsis hastalarının dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında, çalışmamızla benzer olarak tanı anındaki CRP ve PRC' nin hastaların sağ kalımları üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (54)($p>0.01$). Tian ve ark. sepsis tanısı alan 194 hastayı inceledikleri retrospektif kohort çalışmasında tanı anındaki CRP ve PRC düzeylerindeki yüksekliğin kötü prognoz ve yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirmiştir ($p<0.01$)(59). CRP ve prokalsitonin seri ölçümlerinin prognozu belirlemede yerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Devran ve ark. tanı anındaki CRP' nin sağ kalım üzerinde belirleyici olmadığını ancak 3. gün CRP >100 mg/L (nefelometrik test, normal aralık 0-5 mg/L) olmasının mortalite için belirleyici olduğunu belirtmiştir($p<0.01$)(56). Gutiérrez-Gutiérrez ve ark. Gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile izlenen 71 hasta ile yaptıkları çalışmada ikinci günde tanı anına göre CRP' de ≥ 10 düşüş ve PRC' de ≥ 30 düşüşün erken klinik iyileşme ve 30 günlük sağ kalımı belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmıştır ($p<0.01$)(60). Hillas ve ark. yoğun bakımda ventilatör ilişkili pnömoninin neden olduğu sepsis tanısı ile izlenen hastalarda prospektif yaptıkları çalışmada CRP düzeylerinde ölenler ve sağ

kalanlar arasında fark saptamazken, ölen hastaların PRC düzeylerinin tanı anında ve 7. günde anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir ($p<0.05$) (61). Suberviola ve ark. septik şok tanısı alan 88 hasta ile yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada, CRP düzeylerinde ölenler ve sağ kalanlar arasında fark saptanmadığı ancak 72. saatteki PRC düzeyinde $\geq\%70$ azalmanın sağ kalım için $\%94.7$ özgüllük ve $\%53$ duyarlılık gösterdiği raporlanmıştır ($p<0.01$) (62). Tschaikowsky ve ark. postoperatif sepsis tanısı ile izlenen hastalarda yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada tanı anındaki değeri ile karşılaştırıldığında, sağ kalan hastalarda ikinci haftada medyan PRC değeri anlamlı şekilde azalırken, ölen hastalarda PRC düzeyindeki artışın 10. ve 14. günlerde sağ kalanlara kıyasla anlamlı olduğu belirtilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca bu çalışmada 7. gündeki PRC değerinde başlangıca göre $\%50$ 'lik bir düşüşün veya 7. gündeki PRC değerinde başlangıca göre $\%25$ 'lik bir düşüşle birlikte CRP' deki $\%75$ ' lik bir düşüşün birlikte değerlendirilmesinin sağ kalımı ön görmede yararlı olabileceği raporlanmıştır (sensitivite $\%67$, spesifite $\%86$) (63). Schuetz ve ark. sepsis ile izlenen 646 hasta ile çok merkezli, prospektif olarak yürüttükleri çalışmada ise 4.gündeki PRC düzeyinde başlangıca göre $\%80$ 'den fazla azalma olmamasının mortalite açısından anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0.01$) (47). Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, incelenen hasta popülasyonu, çalışmanın materyal metodu ve kullanılan ve istatistiksel yöntemle bağlı olarak değişkenlik göstermiş olabilir. Ancak CRP ve prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste tanı ve hasta takibinde en sık kullanılan biyobelirteçler olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ve 3, 7, 10 ve 14. günlerdeki ortalama ve ortanca CRP değerleri sağ kalan ve ölenler arasında farklı bulunmazken ($p>0.05$), 7. gündeki ortanca PRC değerleri ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Daha çarpıcı bir bulgu olarak yedinci gün prokalsitonin değerleri sıfıncı gün prokalsitonin değerine göre $\%80$ ' den az düşüş gösteren hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal sepsis gelişen hastalarda yedinci gündeki PRC düzeyinde başlangıç PRC düzeyine göre $\%80$ ' den fazla düşüşü hedeflemenin sağkalımı arttıracacağını düşünmekteyiz. Bu açıdan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal sepsis gelişen hastalarda PRC düzeyinin haftada bir kez değerlendirilmesinin prognozu belirlemede yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Sepsis hastalarının yaklaşık %80' nine değişik derecelerde koagülopati eşlik etmektedir (64). Bu koagülopatilerin en ölümcül şekli ise hem tromboz hem de hemorajinin görüldüğü DİK' tir. Bu nedenle septik hastalarda DİK' i erken tanımak için koagülasyon faktörleri ve D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin septik hastalarda sağkalım üzerindeki etkisi çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (65,66). Ancak D-dimerin bakterilere bağı sepsis olgularında prognostik değerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Han ve ark. 358 sepsis hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada D-dimer değerleri hastanede kalış sırasında ölen hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$)(67). Semerero ve ark prospektif yaptıkları çalışmada sepsiste trombin ve plazmin oluşumu için düzeltilmiş D-dimer'in yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$)(68). Çalışmamızdaki hastaların 7. ve 10. gün D-dimer değerleri ölen hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Yakın zamanda deneyimlediğimiz Covid-19 pandemisine bağı olgularda D-dimer takibinin yararlı olduğu iyi bilinmektedir (69–72). D-dimer bakteriyel sepsis olgularında da prognozu tayin etmede az bilinen ama yararlı bir gösterge olabilir. Laboratuvarlar arası standartlaştırılmış bir parametre olarak PT/INR' nin ve trombosit değerlerinin de sağ kalımı belirlemede yararlı olduğu bilinmektedir (73–77). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Karaciğer sentez yeterliliğini göstermede kullanılan non invaziv yöntemlerden biri de serum albümin düzeyi ölçümüdür (78). Albümin düşüklüğünün birçok akut ve kronik hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir ancak sepsiste prognozu öngörmeye değeri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda karaciğerde albümin sentezinin azalması ile proteoliz sonucu albümin atılımında artışın hipoalbüminemiye derinleştirdiği sonucuna varılmıştır (79). Frenkel ve ark. sepsis hastalarında retrospektif yaptıkları çalışmada, serum albüminin tanı anındaki değerleri sağ kalım açısından fark göstermezken, çalışmamızla benzer şekilde 7. gün serum albümin değerleri ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı şekilde daha düşüktür ($p<0.01$)(80). Kendall ve ark. 577 sepsis hastası ile retrospektif yaptıkları başka bir çalışmada ise tanı anındaki albümin değeri ve hastanın yatışı sırasındaki en düşük albümin değeri mortalite açısından

anlamli bulunmuştur ($p<0.05$)(81). Bizim çalışmamızda, sepsis tanısı alan hastalarda seri albümin ölçümlerinin yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızdaki 60 hastanın %43.3' ü sepsis, %56.7' si septik şok olarak değerlendirilmiştir. On dört günlük izlem süresince septik şoktaki hastaların %41.2' si ölürken, sepsisteki hastalar %7.69' u ölmüştür. Literatürle uyumlu olarak, septik şokun, sepsisten daha yüksek ölüm oranları ile ilişkili olduğu görülmektedir (82).

Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar sırasıyla; pnömoni (%66), intraabdominal enfeksiyonlar (%15) ve santral venöz katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonudur (%15). Hastaların enfeksiyon odakları ile sağ kalımları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0.05$). Kültür üremeleri incelendiğinde Gram negatif etkenlerin (%84.6), Gram pozitif etkenler (7.69) ve fungal etkenlerden (7.69) fazla olduğu dikkati çekmektedir. En sık izole edilen etkenler ise *K. pneumoniae* (%41), *A. baumannii* (%20.5) ve *Pseudomonans spp.* (%10.2)' dir. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) 2021 raporunda, ülkemizde 2021 yılında en çok görülen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sırasıyla kan dolaşımı enfeksiyonu, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonudur. İzole edilen etkenler incelendiğinde ise çalışmamızla benzer şekilde Gram negatif etkenlerin oranının (%72.3), Gram pozitif etkenlerin (%20.6) ve fungal etkenlerin (%7.1) oranından fazla olduğu görülmektedir. En sık izole edilen etkenler ise sırasıyla; *K.pneumoniae* (%21.5), *A. baumannii* (%19.8) ve *Pseudomonans spp.* (%9) olarak bildirilmiştir (83). Gerek ulusal gerekse uluslararası veriler incelendiğinde sağlık hizmeti veren merkeze göre en sık rastlanan enfeksiyon odağı ve sıklıkla izole edilen bakteriler değişkenlik göstermekte olup her merkez kendi sürveyans verilerini takip etmelidir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada elde edilen sonuçları değerlendirdiğimizde; SOFA skoru, trombosit sayıları ve INR değerlerinin hastalığın ilk 7 günlük döneminde, albümin ve monosit değerlerinin hastalığın 7-14 günlük döneminde mortaliteyi tahmin etmede kullanılmasını önermekteyiz. D-dimer ise çalışmamızdaki bulgulara göre hem başlangıçta hem de sonraki dönemlerde mortaliteyi öngörmeye kullanılabilir. Yoğun bakım hastalarında sıklıkla takip edilen biyobelirteçlerden olan CRP düzeylerinin nozokomiyal sepsis hastalarında hastalığın gidişatını tahmin etmede kullanılmasını önermemekteyiz. Ancak PRC değerlerinin 7.gündeki yüksekliğinin, bu yüksekliğin objektif bir kanıtı olarak da 7. gündeki PRC düzeyinde başlangıca göre %80'lik bir düşüş olmamasının mortaliteyi tahmin etmede önemli bir veri olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yönleri, yoğun bakımda nozokomiyal sepsis tanısı izlenen hastalarda akut faz reaktanlarının ve hemogram değerlerinin seyrini ve mortalite ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Bu konudaki araştırmaların çoğu CRP ve PRC ile yapılmakta iken bizim çalışmamızda D-dimer, ferritin ve albümin gibi nozokomiyal sepsis ile ilişkisi daha az sıklıkla incelenen biyobelirteçler yer almaktadır. Çalışmamızın prospektif yapılmış olması da çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Bu çalışma COVID pandemisi döneminde prospektif olarak yürütüldüğünden ve hastanemiz yoğun bakım üniteleri zaman zaman COVID yoğun bakım ünitesi olarak hizmet verdiğinden, hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
2. Zhao G ju, Li D, Zhao Q, Song J xing, Chen X rong, Hong G liang, et al. Incidence, risk factors and impact on outcomes of secondary infection in patients with septic shock: an 8-year retrospective study. *Sci Rep*. 2016 Dec 7;6:38361.
3. Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar S¼rveyans Rehberi [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Ulusal_Saglik_Hizmeti_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Rehberi_Versiyon_1.pdf
4. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1536–51.
5. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin*. 2009 Jan;25(1):83–101.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644–55.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov 1;47(11):1181–247.

9. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200–11.
10. World Health Organization (2017) World Health Assembly 70, Resolution 70.7: improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf
11. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552–62.
12. Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. 2015;28.
13. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Dec 22;2(1):16045.
14. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*. 2020 May 1;132(5):1238–45.
15. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med*. 2021 May 14;8:628302.
16. Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, Ekdahl KN, Huber-Lang M. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis. *Semin Immunopathol*. 2021;43(6):773–88.
17. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *Jama*. 2011 Dec 21;306(23):2594–605.
18. Krautz C, Maier SL, Brunner M, Langheinrich M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gogos C, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis - A meta-analysis. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:71–5.
19. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohé J, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med*. 2010 Nov;36(11):1859–66.

20. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 1];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831555/>
21. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74.
22. Sônego F, Castanheira FV e S, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CAVG, Nascimento DC, et al. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:155.
23. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):63.
24. Caraballo C, Jaimes F. Focus: Death: Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019 Dec;92(4):629.
25. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Feb;26(2):151–7.
26. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021 Aug 26;25:307.
27. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018 Apr 16;22:93.
28. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018 Jun 1;44(6):925–8.
29. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med*. 1930 Sep 30;52(4):561–71.
30. Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res*. 2019 Oct;68(10):815–23.
31. Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol*. 2020 Sep 10;11:2126.
32. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754.

33. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clin Chim Acta*. 2019 Sep;496:7–12.
34. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis*. 2020 Feb;12(Suppl 1):S5–15.
35. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
36. Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making: *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Apr;32(2):130–5.
37. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(19):2411–20.
38. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. d-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1991–9.
39. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol*. 2019 Feb;123:979–90.
40. Hoogenboezem EN, Duvall CL. Harnessing Albumin as a Carrier for Cancer Therapies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 May;130:73–89.
41. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18(4):231.
42. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 15;12(12):e1005973.
43. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022 Jan;126:102778.
44. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15;173(6):676–82.
45. Gai X, Wang Y, Gao D, Ma J, Zhang C, Wang Q. Risk factors for the prognosis of patients with sepsis in intensive care units. *PLoS ONE*. 2022 Sep 6;17(9):e0273377.
46. Kingren MS, Starr ME, Saito H. Divergent Sepsis Pathophysiology in Older Adults. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Dec 1;35(16):1358–75.

47. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):781–9.
48. de Grooth HJ, Postema J, Loer SA, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM, Girbes AR. Unexplained mortality differences between septic shock trials: a systematic analysis of population characteristics and control-group mortality rates. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):311–22.
49. Jouffroy R, Parfait PA, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Relationship between prehospital modified Charlson Comorbidity Index and septic shock 30-day mortality. *Am J Emerg Med*. 2022 Oct;60:128–33.
50. Cui Y, Wang T, Bao J, Tian Z, Lin Z, Chen D. Comparison of Charlson’s weighted index of comorbidities with the chronic health score for the prediction of mortality in septic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(14):2623–7.
51. Zhang X, Wang Q, Luo X, Lei Y, Huang X. [Prognostic value of Charlson weighted index of comorbidities combined with sequential organ failure assessment score and procalcitonin in patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019 Nov;31(11):1335–9.
52. Zheng YJ, Zhu XJ, Chen YW, Zheng YZ, Zhou Y, Chen WJ, et al. Establishment of a novel risk score for in-hospital mortality in adult sepsis patients. *Ann Transl Med*. 2022 Jul;10(14):781.
53. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Apr 30;27:51.
54. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho H jin, Kim JY, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24835.
55. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2003–17.
56. Devran Ö, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin ÖY, Balcı MK, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):47.
57. de Azevedo JRA, Torres OJM, Beraldi RA, Ribas CAPM, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. 2015 Feb;30(1):219.e9-219.e12.

58. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019 Nov 29;23(1):387.
59. Tian T, Wei B, Wang J. Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis. *BMC Emerg Med*. 2021 Jul 7;21:81.
60. Gutiérrez-Gutiérrez B, Morales I, Pérez-Galera S, Fernández-Riejos P, Retamar P, de Cueto M, et al. Predictive value of the kinetics of procalcitonin and C-reactive protein for early clinical stability in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Jan 1;93(1):63–8.
61. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010 Apr 1;35(4):805–11.
62. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012 Apr;36(3):177–84.
63. Tschalkowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):54–64.
64. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10):2200.
65. Giustozzi M, Ehrlinder H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev*. 2021 Nov 1;50:100864.
66. Scarlatescu E, Juffermans NP, Thachil J. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy. *Thromb Res*. 2019 Nov 1;183:146–52.
67. Han YQ, Yan L, Zhang L, Ouyang PH, Li P, Lippi G, et al. Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. *Biochem Medica*. 2021 Jun 15;31(2):020709.
68. Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, Masson S, Latini R, Panigada M, et al. D-dimer corrected for thrombin and plasmin generation is a strong predictor of mortality in patients with sepsis. *Blood Transfus*. 2020 Jul;18(4):304–11.

69. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45–57.
70. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033–40.
71. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar 1;46(3):100742.
72. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb*. 2021 Apr 29;27:10760296211010976.
73. Claushuis TAM, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):3062–72.
74. Zhao L, Zhao L, Wang Y ying, Yang F, Chen Z, Yu Q, et al. Platelets as a prognostic marker for sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 6;99(45):e23151.
75. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. Diagnostic and prognostic role of platelets in patients with sepsis and septic shock. *Platelets*. 2023 Dec 31;34(1):2131753.
76. Liu J, Bai C, Li B, Shan A, Shi F, Yao C, et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11:1275.
77. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock. *Clin Appl Thromb*. 2022 Dec 12;28:10760296221137892.
78. De Feo P, Lucidi P. Liver protein synthesis in physiology and in disease states: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 Jan;5(1):47–50.
79. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2018 Dec;33(12):687–94.
80. Frenkel A, Novack V, Bichovsky Y, Klein M, Dreiherr J. Serum Albumin Levels as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis: A Multicenter Study. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2022 Jul;24(7):454–9.
81. Kendall H, Abreu E, Cheng AL. Serum Albumin Trend Is a Predictor of Mortality in ICU Patients With Sepsis. *Biol Res Nurs*. 2019 May;21(3):237–44.

82.Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP... : Critical Care Medicine [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2006/02000/Sepsis_in_European_intensive_care_un
its__Results.10.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2006/02000/Sepsis_in_European_intensive_care_units__Results.10.aspx)

83.Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼ G. ULUSAL SAğLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR S¼RVEYANS AğI (USHİESA) ETKEN DAğILIMI ve ANTİBİYOTİK DİRENÇ RAPORU 2021. 2022 Jun; Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-
db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf)

