



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE
TAKİP EDİLEN SEPSİS HASTALARININ VÜCUT ISISI
YÖRÜNGELERİNE GÖRE FENOTİPİK OLARAK
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem KÜÇÜKOĞLU

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE
TAKİP EDİLEN SEPSİS HASTALARININ VÜCUT ISISI
YÖRÜNGELERİNE GÖRE FENOTİPİK OLARAK
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem KÜÇÜKOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Murat SUNGUR

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Bilimsel yaklaşımı öğreten, kıymetli bilgilerini aktaran ve yoğun bakım bilimini sevdiren değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Murat Sungur’a,

Tezimin tüm aşamalarında bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım, sabrını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yurt dışında olmasına rağmen değerli zamanını tezim için harcayan kıymetli hocam Prof. Dr. Kürşat Gündoğan’a,

İç hastalıkları asistan eğitimi tez süresince, birlikte çalıştığım bana değerli bilgilerini karşılıksız bir şekilde aktaran, eğitimimde emeği geçen ve hocadan öte bir ağabey gibi yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Şahin Temel’e,

Tezimde emeği geçen değerli zamanını ayıran kıymetli ağabeylerim Dr. Öğr. Üyesi Recep Civan Yüksel’e ve Uz. Dr. Birkan Ülger’e,

Eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım ve hekimlik adına ciddi kazanımlar elde ettiğim tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Tez jürimde yer alan ve değerli katkıları olan Prof. Dr. Serdal Korkmaz’a, Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, güzel zamanlar geçirdiğimiz, iyi günde de kötü günde de her zaman yanımda olan, arkadaştan öte kardeşlerim ‘can kardaşlar’ ekibim Dr. Emrullah Doğan’a ve Dr. Salih Güntuğ Özaytürk’e,

Karşılıksız sevgisini benden esirgemeyen, nefes kadar samimiyetini hissettiğim, zor anlarımda hep yanımda olan canım eşim Dr. Sema Nihal Küçükoğlu’na, afacan oğlum Ömer Küçükoğlu’na, şu an bu dünyada aramızda olmayan cennet kuşu oğlum Kerem’e, aramıza güzelliklerle gelen biricik kızıma, gece gündüz fedakârca arkamızda olan Saraç ailesine ve Küçükoğlu ailesine,

Sonsuz ve karşılıksız teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Sepsis	2
2.1.1.Sepsis Tanımı.....	2
2.1.2.Sepsis Epidemiyoloji	4
2.1.3.Sepsis Etiyolojisi.....	5
2.1.4.Sepsis Fizyopatolojisi	7
2.1.5. Sepsiste Klinik Bulgular ve Skorlama	8
2.1.6.Sepsis Yönetimi ve Tedavisi.....	11
2.1.6.1 Sepsiste Antimikrobiyal Seçimi.....	15
2.2.Yoğun Bakım Hastasında Vücut Isısı Kavramı	17
3. GEREÇLER ve YÖNTEM	20
3.1.Çalışma Grubu	20
3.2.Çalışma Planı ve Veri Toplama	20
3.3. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	23
4.1.Demografik ve Klinik Veriler	23
4.2. Laboratuvar Verileri	32
4.3. Vücut Isısı Yörüngesine Ait Veriler	36
5. TARTIŞMA.....	40
5.1. Çalışmanın Limitasyonları.....	50
6.SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendrom
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral Venöz Basınç
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
FİO₂	: İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HD	: Hemodiyaliz
IFN-γ	: İnterferon gama
IL-1	: İnterlökin 1
IL-10	: İnterlökin 10
IL-12	: İnterlökin 12
IL-13	: İnterlökin 13
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IQR	: İnterquartile Range
MAP	: Ortalama Arteriyel Basınç
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PaO₂	: Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
PCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SaO₂	: Arteriyel Oksijen Satürasyonu
ScvO₂	: Santral Venöz Oksihemoglobin Satürasyonunu
SD	: Standart Deviasyon

SOFA	: Sepsis İlişkili/Sekansiyel Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör α
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Sepsis Şüphesi Olan Hastada Tanı Algoritması	4
Şekil 2.	Vücut Isısı Gruplarının Dağılımı Grafiği	25
Şekil 3.	Grupların Sepsis Tanısı Aldığı Yerlerin Dağılımı Grafiği	26
Şekil 4.	Hastaların Sepsis Odağına Göre Dağılımı Grafiği	27
Şekil 5.	Vücut Isısı Yörüngesine Göre Mortalite Grafiği	28
Şekil 6.	Yatış Yerine Göre Mortalite Grafiği	29
Şekil 7.	Sepsis Odağına Göre Mortalite Grafiği	30
Şekil 8.	Vücut Isısı Yörüngelerinin Sepsis Odağına Göre Mortalite Grafiği	31
Şekil 9.	Vücut Isısı Yörüngelerinin Steroid Alma Durumu Grafiği	32
Şekil 10.	Vücut Isısı Yörüngelerinin Kültür Üreme Grafiği	35
Şekil 11.	Tüm Hastaların Noktasal Dağılım Grafiği	36
Şekil 12.	Hipotermik grup ateş dağılım grafiği	37
Şekil 13.	Normotermik grup ateş dağılım grafiği	37
Şekil 14.	Hipertermik hızlı çözünen grup ateş dağılım grafiği	38
Şekil 15.	Hipertermik yavaş çözünen grup ateş dağılım grafiği	38

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Quick-SOFA Kriterleri	3
Tablo 2.	Sepsis İlişkili Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru	3
Tablo 3.	Skorlama Sistemlerinde Kullanılan Hasta Verileri	10
Tablo 4.	Hastaların Demografik ve Klinik Veri Tablosu	26
Tablo 5.	Laboratuvar Veri Tablosu.....	33
Tablo 6.	Etken Mikroorganizma Tablosu	34



İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN SEPSİS HASTALARININ VÜCUT ISISI YÖRÜNGELERİNE GÖRE FENOTİPİK OLARAK İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş: Sepsis, hastaya ve enfeksiyonun bulunduğu yere göre farklı klinik seyir gösteren, mortalitesi yüksek heterojen bir sendromdur. Bu heterojen sendromun alt fenotiplerini belirlemek, terapötik yönetimde esastır.

Amaç: Sepsis tanılı kritik hastalarda vücut ısısı seyrini kullanarak sepsis fenotiplerini ve bu fenotiplerin biyobelirteçler ve klinik sonuçlarla ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya sepsis tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen 18 yaş üstü 150 hasta dahil edildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra 72 saat boyunca tüm vücut ısısı ölçümleri kaydedildi. Hastaların vücut ısısı ölçümleri timpanik yolla ve timpanik termometre ile yapıldı. Çalışma sonunda hastalar vücut sıcaklıklarına göre hipotermik (α), normotermik (β), hipertermik hızlı çözünenler (γ) ve hipertermik yavaş çözünenler (δ) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 150 sepsis hastası dahil edildi. Tüm hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 50-74) olup %49(n: 73)'ü kadın cinsiyetteydi. Hipotermik ve normotermik grubun ortalama yaşı diğer iki gruba göre anlamlı yüksek görülmüştür ($p=0,026$). Hastaların yoğun bakıma yatış nedeni en sık %79 (n: 118) ile sepsis/septik şoktu. Hastaların; %24(n: 36) 'ü hipotermik, %32(n: 49)'ü normotermik, %23(n: 34)'ü hipertermik hızlı çözünen ve %21(n: 31)'i hipertermik yavaş çözünen olarak gruplandırıldı. Hastaların ortalama; SOFA skoru 11 (IQR 7-14) ve APACHE II skoru 24 (IQR 20-29) bulunmuş olup mortalitesi yüksek hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen grupta SOFA skoru ve APACHE II skoru diğer iki gruba göre yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,065$; $p=0,090$). Hipertermik yavaş çözünen ve hipotermik grupta ortalama; mekanik ventilatörde kalma süresi (gün) ve vazopressör aldığı süre (gün) hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; $p=0,028$; $p=0,002$). Hipotermik grupta ortalama renal replasman tedavi süresi (gün) hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,013$). Yoğun bakımda kalış süresi (gün) ortalama; hipotermik grupta 10 (IQR 5-16) ve hipertermik yavaş çözünen grupta 9 (IQR 4-21)

bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,002$). Hastaların %64 (n: 96)'ü mortal seyredip hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen grupta yüksek; hipertermik hızlı çözünen grupta düşük mortalite görülmüştür. Yoğun bakım mortalitesi açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmüştür (sırasıyla; %72 (n: 26); %57 (n: 28); %38 (n: 13); %94 (n: 29); $p<0,05$).

Sonuç: Bu prospektif çalışmanın sonucunda; hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen hasta gruplarında; mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), vazopressör aldığı süre (gün), renal replasman tedavi süresi (gün), yoğun bakım kalış süresi (gün) ve yoğun bakım mortalitesi anlamlı olarak daha yüksektir. Sonuçlar, bu fenotiplendirmenin tedavi etkilerinde heterojenliği anlamada yardımcı olabileceğini gösterdi. Bu fenotiplerin klinik faydasını belirlemek ve hasta sonuçları üzerindeki etkilerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kritik hastalar, sepsis fenotip, sıcaklık

**PHENOTYPICAL INVESTIGATION OF SEPSIS PATIENTS FOLLOWED IN
THE INTERNAL DISEASES INTENSIVE CARE UNIT ACCORDING TO THE
BODY TEMPERATURE TRADITIONS**

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a heterogeneous syndrome with high mortality and a different clinical course depending on the patient and the location of the infection. Identifying the subphenotypes of this heterogeneous syndrome is essential in therapeutic management.

Objective: We aimed to determine the sepsis phenotypes and the relationship of these phenotypes with biomarkers and clinical outcomes in critically ill patients with sepsis using the body temperature course.

Materials and Methods: 150 patients over the age of 18 who were followed up in the intensive care unit with the diagnosis of sepsis were included in the study. All body temperature measurements were recorded for 72 hours after admission to the intensive care unit. Body temperature measurements of the patients were made by the tympanic route and with a tympanic thermometer. At the end of the study, the patients were divided into 4 groups according to their body temperature as hypothermic (α), normothermic (β), hyperthermic fast solutes (γ) and hyperthermic slow solutes (δ).

Results: 150 sepsis patients were included in the study. The median age of all patients was 65 (IQR 50-74), and 49% (n: 73) were female. The median age of the hypothermic and normothermic groups was significantly higher than the other two groups ($p=0.026$). The most common reason for admission to the intensive care unit was sepsis/septic shock with 79% (n: 118). Patients; 24(n: 36%) were hypothermic, 32% (n: 49) normothermic, 23% (n: 34) hyperthermic fast soluble and 21% (n: 31) hyperthermic slow soluble. The median of the patients; SOFA score 11 (IQR 7-14) and APACHE II score 24 (IQR 20-29) were found, and SOFA score and APACHE II score were higher in hypothermic and hyperthermic slow-resolving groups with high mortality compared to the other two groups, but they were not statistically significant (respectively; $p=0.065$; $p=0.090$). The median in the hyperthermic slow dissolving and hypothermic group; The duration of stay on mechanical ventilator (days) and the duration of vasopressor (days) were found to be statistically significantly higher than the hyperthermic rapidly dissolving group (respectively; $p=0.028$; $p=0.002$). The median

duration of renal replacement therapy (days) in the hypothermic group was found to be statistically significantly higher than in the hyperthermic rapidly dissolving group ($p=0.013$). Median length of stay in intensive care (days); 10 (IQR 5-16) in the hypothermic group and 9 (IQR 4-21) in the hyperthermic slow dissolving group were found to be statistically significantly higher ($p=0.002$). 64% (n: 96) of the patients were mortal and high in the hypothermic and hyperthermic slow dissolving groups; low mortality was observed in the hyperthermic rapidly soluble group. There was statistical significance between the 4 groups in terms of intensive care mortality (respectively; 72% (n: 26); 57% (n: 28); 38% (n: 13); 94% (n: 29); $p<0,05$).

Conclusion: As a result of this prospective study; in hypothermic and hyperthermic slowly soluble patient groups; duration of stay on mechanical ventilator (days), duration of vasopressor (days), duration of renal replacement therapy (days), duration of stay in intensive care unit (days), and intensive care mortality were significantly higher. The results showed that this phenotyping can be helpful in understanding the heterogeneity in treatment effects. More research is needed to determine the clinical utility of these phenotypes and their effects on patient outcomes.

Key words: Critically ill, sepsis phenotype, temperature

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, heterojen bir sendromdur(1). Sepsis ile ilgili çoklu parametreler, sınıflandırmalar ve tedavi modaliteleri her geçen gün artmaktadır. Özellikle son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobiyal tedavideki dramatik ilerlemelere, tanısal yöntem ve teknolojideki gelişmelere karşın özellikle şok ve multiorgan yetmezliği geliştiğinde mortalitesi yüksek bir tablodur. Ateş genellikle enfeksiyonun habercisi olarak kabul edilse de birçok hasta normotermi ve hipotermi ile başvurur.

Araştırmalar gösteriyor ki vücut ısısı anormallikleri, enfekte hastalar için prognostik bilgi taşır. Çalışmalarda, hipotermi artmış mortalite, ateşin ise azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(1). Vücut ısısı ayrıca bir hastanın altında yatan immünolojik durumunu ortaya çıkarabilir. İmmünolojik sistem ve özellikle inflamatuvar sitokinler termoregülasyonda önemli bir rol oynar(1).

Bu çalışmanın amacı, enfekte hastaları vücut ısısı yörüngelerine göre yeni alt fenotiplere sınıflandırmaktır. Bu yörüngelerin her birinin farklı demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, fizyolojik özellikleri ve ölüm oranları olacaktır. Vücut ısısı yörüngeleri, tedaviye yanıt veren alt fenotiplerin belirlenmesine yardımcı olup gelecekteki çalışmalarda yeni yaklaşımların oluşturulmasına yol gösterecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis

2.1.1.Sepsis Tanımı

Sepsis, mikroorganizmalar vasıtası ile organik maddelerin yıkılmasıyla ifade edilen bir sözcük kökeninden türetilmiştir. Sepsisin kelime olarak en eski kullanımına, “Çürüdüm” anlamına gelen “sepo’” σῆπω” şeklinde Homeros’un şiirlerinde rastlanmaktadır. Milattan önce 460-370 yıllarında ise Hipokrat tarafından “ağ örgüsünün bozulması, ayrışması” anlamında olan “sepidon” “σηπεδω” kelimesi ile ifade edilmiştir (2).

Sepsis, enfeksiyona bağlı sistemik enflamasyon ile karakterize klinik bir sendromdur. Sepsisten septik şoka kadar değişen bir şiddet değişkenliği vardır. Geniş kapsamlı olmasına ve çalışılan popülasyona bağlı olmasına rağmen, ölüm oranının şok mevcut olduğunda %10-40 olduğu tahmin edilmektedir(3).

Sepsis, enfeksiyon ve sistemik inflamatuvar cevabın klinik bir sonucudur(4).

Enfeksiyona karşı düzensiz bir bağışıklık tepkisi olarak tanımlanan sepsis çoklu organ disfonksiyonuna yol açarak yüksek mortaliteye sahiptir(5).Organ yetmezliği ilk aşamada fark edilemeyip etken mikroorganizmanın sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklemesi sonucunda kardiyovasküler, renal, hematolojik, nöronal, solunumsal ve hepatobiliyer sistemde disregulasyona yol açmaktadır (6). Üçüncü uluslararası konsensüs (Sepsis-3) sepsisi şu şekilde tanımlar: Bir hastalığın neden olduğu hayatı tehdit eden bir organ disfonksiyonu ve enfeksiyona konak yanıtıdır(3).

Sepsis tablosundan şüphelendiğinde uzun süreli yoğun bakımda kalma veya mortalite riskini artırabilen quick SOFA skoru yatak başında hızlı bir şekilde uygulanabilir.

Mental durumdaki değişiklikleri değerlendiren Glaskow Koma Skalası ≤ 13 , sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg veya solunum hızı ≥ 22 /dk 'ya eşittir. Bu kriterlerden en az ikisinin bulunması enfeksiyon şüphesi olan bir hastada sepsis açısından yüksek riske işaret eder(3).

Tablo 1. Quick-SOFA Kriterleri

Solunum sayısı ≥ 22 /dk

Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13

Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

Şüpheli veya belgelenmiş bir enfeksiyon olduğunda Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) Skorundan iki ve daha fazla artış muhtemel sepsisi göstermektedir(3).

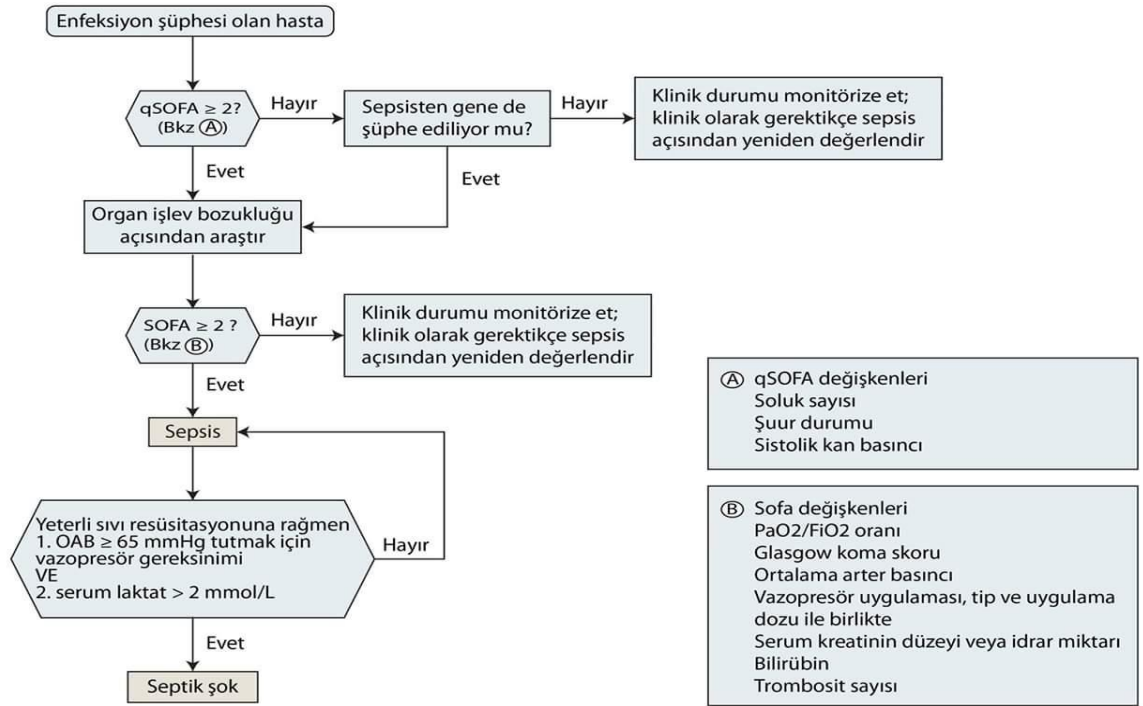
Tablo 2. Sepsis İlişkili Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score					
	Skor				
Sistem	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg	≥400	<400	<300	<200 solunum desteği varlığında	<100 solunum desteği varlığında
Koagülasyon					
Trombosit x10 ³ /µL	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardiyovasküler	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (herhangi) ^b	Dopamine 5.1-15 veya epinephrine ≤0.1 veya norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 veya epinephrine >0.1 veya norepinephrine >0.1 ^b
MSS					
Glasgow Koma Skalası skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrekl					
Creatinine, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
İdrar debisi, mL/d				<500	<200

Vincent et al. Intensive Care Med 1996; 22 (7); 707-10

^b Katekolamin dozları $\mu\text{g/kg/dak}$ 'dır ve en az 1 H uygulanmıştır

Septik şok, sepsisin bir alt kümesidir. Klinik olarak septik şok diyebilmek için hastaya yeterli mayi verilmesine rağmen ortalama arteriyel basınç ≥ 65 mmHg ve serum laktat seviyesi hipovolemi yokluğunda ≤ 2 mmol/L olarak korunması için vazopresör ilaçlar kullanılmasıdır(3).



Şekil 1. Sepsis Şüphesi Olan Hastada Tanı Algoritması (3)

2.1.2.Sepsis Epidemiyoloji

1970'lerin sonlarında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 164.000 sepsis vakasının meydana geldiği tahmin ediliyordu (7). ABD'deki hastanelerden taburculuk kayıtlarının bir ulusal veri tabanı analizi, 1979 ve 2000 yılları arasında yıllık 1.665 000'den fazla sepsis vakası olduğunu tahmin etmiştir (8). Başka bir retrospektif popülasyona dayalı analiz, 1998 ve 2009 yılları arasında 100.000 vakada %13'ten %78'e yükselen sepsis ve septik şok oranları bildirdi (9). Bir başka çalışmada, 2005 ve 2014

yılları arasında belirlenen septik şok oranı 1000 hastaneye yatış başına 12,8'den 18,6'ya yükselmiş ve ölüm oranı %55'ten %51'e düşmüştür (10).

Amerika'da Hastalık Denetim Merkezleri'nde veriler gösteriyor ki, her yıl yaklaşık 1.700 000 kişide sepsis geliyor ve 250-270.000'i sepsise bağlı vefat etmektedir (11). Tüm sepsis vakalarının çoğunluğunu (%60-85) 65 yaş üzeri hastalar oluşturur. Artan yaşlı nüfusla birlikte sepsis insidansının gelecekte de yükselmeye devam etmesi muhtemeldir(7). Ayaktan hastaların yaklaşık %35'inde ölümler sepsis nedeniyledir (12). Erken tespit edilemeyen her sepsis vakasında mortalite, gecikilen saat başına %8'e kadar yükselmektedir. Erken teşhis ve hızlı müdahale ile sepsis vakalarındaki mortalite %80'e kadar önlenebilmektedir(13).

Başka bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda 750.000'den fazla kişide şiddetli sepsis geliyor olup yılda %30'a yakınının hastane başvurusunda öldüğü görülmüştür. Avrupa genelinde yapılan bir araştırma, yoğun bakım hastalarının %35'inden fazlasının sepsis olduğunu kaydetti(4).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 95.000'den fazla hasta üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, eşdeğer SOFA puanlarına sahip Beyaz bireylere kıyasla Siyah bireyler arasında ölüm oranının daha düşük olduğunu bulmuştur(14).

Kanser hastalarında sepsis gelişme olasılığı yaklaşık on kat daha fazladır. Hematolojik maligniteler için risk solid tümörlere kıyasla sekiz kat daha yüksektir. Genel yoğun bakım ünitelerindeki yetişkin popülasyonda, sepsis insidansı %54,7'ye ve septik şok insidansı %15,8 'e ulaşabilir(15).

Her yıl sepsis insidansında %1,5 oranında artış göze çarpmaktadır(3). İnsidanstaki artış sıklıkla popülasyondaki yaşlanmaya bağlanmaktadır. Popülasyonda yaşlanma olması, immün sistemin süpresyonu, cerrahi işlemlerin uzunluğu ve dirençli patojenlere maruziyetin arttığı anlamına gelmektedir(7).

2.1.3.Sepsis Etiyolojisi

1980'lerden önce ön planda mikroorganizma gram negatif bakteriler olmasına rağmen son yıllarda gram pozitif bakteriler göze çarpmaktadır. 1990'lardan sonra ise sepsis etiyojisinde fungal insidans artmıştır(7).

Hastane kaynaklı enfeksiyonların ve girişimsel işlemlerin artması ile sepsiste daha önce gram negatif mikroorganizmalar daha yaygın iken gram pozitif (+) mikroorganizmalar ön plana geçmiştir (16).

Epidemiyolojik bir çalışma, 1979'dan 2000'e kadar olan sürede gram-pozitif enfeksiyonların gram-negatif enfeksiyonları geçtiğini göstermiştir(7).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda sıklıkla tercih edilmeye başlanan geniş spektrumlu antibiyotikler çoklu ilaç direnci içeren mikroorganizmaların artışına neden olmuştur (17).

Gram negatif sepsis vakalarının sayısı önemli olmaya devam etse de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sepsisli hastalarda en sık gram pozitif bakteriler tanımlanır. Fungal sepsis insidansı son on yılda artmıştır, ancak bakteriyel sepsisten daha düşüktür (7). Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında bir organizma tanımlanmamıştır (kültür negatif sepsis) (18).

Başka bir çalışmada, kan kültürleri hastaların yalnız üçte birinde pozitif ve vakaların üçte birinde alınan tüm kültürler negatiftir (3). Alınan kültürlerde; *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* üreyen en yaygın gram-pozitif bakteriler iken *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık üreyen gram-negatif bakterilerdir (19).

Yapılan başka bir çalışmada, sepsis tanısından sonraki 48 saat içinde 117 hastadan alınan 136 örnekten toplam 139 patojenik mikroorganizma kültürü yapılmıştır. Bunların 70'i (%50,4) gram negatif bakteri, 48'i (%34,5) gram pozitif bakteri ve 19'u (%13,7) mantardı. Bu bakterilerin 48'i (%34,5) çoklu ilaca dirençliydi. En yaygın izole edilen bakteriler *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* idi. En yaygın enfeksiyon bölgeleri akciğerler (%65) ve batin içi (%35,4) idi. Üriner ve hematojen kaynaklı enfeksiyonlar sırasıyla vakaların %8,8 ve %6,1'ini oluşturuyordu. Çoklu bölge enfeksiyonları vakaların %24'ünü oluşturuyor. Akciğer enfeksiyonu olan hastaların ölüm oranları daha yüksek olup batin içi enfeksiyon, septik şok grubunda septik şok olmayan gruba göre daha yüksekti (akciğer: %74,4'e karşı %57,5; karın: %57,1'e karşı %36,6)(20).

Sepsise neden olabilen virüslerden bahsederek; bir çalışmada sepsise neden olabilen virüsler arasında influenza A ve B, respiratuar sinsityal virüs, koronavirüs, human

metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü tip 1 ila 3, adenovirüs, enterovirüsler ve rinovirüs bulunur. Yaygın olarak tespit edilen virüslerin yanı sıra, ortaya çıkan yeni virüs enfeksiyonları da sepsise neden olabilir ve küresel tehdit halini aldı; bunlar arasında şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu-koronavirüsü (MERS-CoV) ve 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) patlak vermesine neden olan SARS-CoV-2 yer alır(21).

2.1.4.Sepsis Fizyopatolojisi

Sepsis fizyopatolojisi çok karmaşık mekanizmalar içermektedir. Enfeksiyon ve çeşitli endojen stresörler vücutta birtakım savunma mekanizmalarını aktive eder ve sitokin serbestleşmesine neden olur. Mikroorganizmaların antijenik yapıları ve salgıladıkları toksijenik maddeler vücutta enflamasyonu tetiklemektedir. Bu süreçteki hemodinamik, metabolik ve immünolojik değişiklikler hücreler arası sinyal iletide rol oynayan mediyatörler ve sitokinler vasıtasıyla gelişir(5).

İnflamatuvar süreçte endotoksinler, peptidoglikan, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, süper antijenler ve enzimler görev almaktadır. Bu yapılar mononükleer fagositik hücreler üzerinde bulunan CD14 reseptörüne bağlanır ve sinyal yolağını uyarır. Bu uyarı ile beraber monositlerden tümör nekrozis faktör α (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 12 (IL-12), trombosit aktive edici faktör (PAF), interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinler serbestleşerek kaskat başlar. Lokal inflamatuvar reaksiyonlarda bu kaskatın oluşumu ile enfeksiyon sınırlanırken, sistemik veya ağır reaksiyonlarda yaygın endotelial harabiyet görülmektedir. Endotelial harabiyet sonrasında mikrosirkulatuar disfonksiyon gelişip hemodinamik instabilite gelişir. Lökosit yüzeyindeki adezyon molekülleri TNF- α ile aktive olur. Polimorfonükleer lökositler endotel hücrelerine tutunur ve degranülasyon gerçekleşir. Degranülasyon ile salınan toksik radikaller ve proteazlar ile endotelial harabiyet artar. Endotoksinin etkisi ve sitokinlerin uyarısı ile siklooksijenaz yolağı aktive olup prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler salınır ve bunlar kapiller permeabilitede artışa neden olur. Eş zamanlı kompleman sistemi de aktive olur, bunun sonucunda C3a ve C5a salınarak mast hücrelerini ve bazofilleri aktive eder. Bu aktivasyonlarla beraber hücrelerden salınan nitrik oksit (NO) ve histamin gibi bazı vazodilatatör maddeler hipotansiyon oluşturur (22).

Bu süreçte çeşitli toksijenik maddelerle tetiklenen bir diğer yolak da koagulasyon kaskatıdır. Sitokinlerin serbestleşmesi ile trombin yapımı uyarılır ve ekstrinsik yol, faktör XII'nın aktive olmasıyla intrinsik yol aktive olur. İntravasküler alanda mikrosirkülatuar seviyeden başlayarak fibrin trombüsleri oluşur. Sistemik seviyeye ulaşan bu tablo organların perfüzyonunda bozulmalara yol açar doku iskemisi meydana gelir. Koagulasyon kaskatındaki devamlılık yolak da bulunan proteinlerin tüketimine yol açar ve koagulobilitéye eğilim kanama lehine bozulur. Plazmin enzimiyle oluşan fibrinler fibrinolizise uğrar. Bu tabloya tüketim koagulopatisi ya da DİK denir.

Enfeksiyona ile beraber inflamatuvar yanıtta artışa karşı antienflamatuvar sitokinler ve mediyatörler salgılanır. Bunlar IL4, IL-10, IL-13, TNF- α ve IL-1 reseptör antagonistleridir. Metabolizmada belirgin artış ile kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma, akut faz proteinlerinin artışı, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı ve prostoglandin salınımı da meydana gelir. Sepsiste bir diğer problemde programlanmış lenfosit yıkımıdır (23). Sepsiste genel olarak lenfosit sayısı düşüktür ve CD4 lenfosit alt gruplarında azalma görülmektedir (24).

Hastaların bir kısmında T-hücre yanıtında azalma görülür. Sepsiste görülen bu yanıtsızlık daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetmezliğinin muhtemel sebeplerindendir (25).

2.1.5. Sepsiste Klinik Bulgular ve Skorlama

Sepsisli hastalardaki ateş yanıtı hastadan hastaya değişmesine rağmen çoğunlukla hipertermik seyretmektedir. Bazı hastalarda vücut sıcaklığı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de görülebilir. Hipotermik hastalar kötü prognoz işareti olarak görülmektedir. Hipotansiyon, idrar çıkışında azalma, platelet düşüklüğü ve kanama bozukluğunun gözlenmesi, bu hastalarda sepsis şüphesini uyandırmaktadır (26).

Ateşle beraber hastalarda görülen hiperventilasyon ve kan gazında takipneye sekonder respiratuvar alkaloz sepsisi düşündürmektedir. Hastalarda olası görülebilecek mental durum değişikliği ve bilinç bulanıklığı da sepsis açısından değerlendirilmeyi gerektirmektedir. Özellikle gram (-) bakteriyel sepsislerde hemorajik veziküller, bülloz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (27).

Sepsiste özellikle odak akciğer ise ARDS ve solunum yetmezliği önemli klinik bulgulardandır. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS, gram (-) bakteriyel etkenli sepsislerde daha sık görülür.

Sepsisin en kritik komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir.

Risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemidir.

Sepsiste sıklıkla hipotansiyonu takiben oligüri gözlenir. Oligüri, günlük idrar çıkışının 400 ml'den az olması olarak tanımlanır. Hastanın şoka sekonder renal perfüzyonunun bozulması ile renal replasman tedavisi gerektirecek düzeyde böbrek fonksiyon değişiklikleri görülebilmektedir. Bazen şok tablosu görülmeden de hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebilir(27). Hastaların primer hepatobiliyer sistem etkilenmeden direkt bilirubin hâkim hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz düzeylerinde artış görülebilir (28). Sepsiste mikroorganizmaların salgıladığı toksinler intrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eder ve fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Sepsis en sık görülen DİK nedenlerinden biridir. Sepsisin indüklediği koagülasyon kaskatının uzaması fibrinolizis cevabı ile devam eder. Hastaların girdiği bu kısır döngü tüketim koagülopatisine neden olur. DİK hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriyel sepsislerde görülmekle birlikte, gram negatif sepsislerde daha yaygın bir klinik tablodur.

Sepsiste kardiyovasküler sistemin etkilenmesi kardiyak output ve sistemik vasküler rezistansta instabiliteye neden olmaktadır. Sepsiste sol ventrikül yetersizliği sağ ventriküler yetmezlikle çoğu zaman beraber olduğu için konjestif kalp yetmezliği belirtileri olan dispne, ödem ve yorgunluk ile karakterizedir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır.

Sepsiste hipoglisemi de görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemideki beklenmeyen seyir enfeksiyon gelişmesinde en önemli ipuçları olabilir (29). Hastalarda bulunan kan şekeriindeki disregülasyonda stres cevabı ile salgılanan antiinsülinler hormon sekresyonu etkilidir.

Sepsiste kritik hastaları hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirebilmeyi sağlayan doğru ve güvenilir skorlama sistemleri gerekmektedir. Skorlama sistemleri; hastalığın şiddetini tahmin etmek, hastalıktan sağkalımı öngörmek, organ disfonksiyonunun derecesini

belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Klinisyenler tanı ve tedavi kararı verir iken pek çok zorluklar ile karşılaşmaktadır. Hiçbir skarlama kesin sonuç vermese de önemli yol göstericiler olarak kullanılmaktadır (30).

Tablo 3. Skarlama Sistemlerinde Kullanılan Hasta Verileri

Hasta özelliği
Yaş
Etkilenen anatomik bölge/organ sistemleri
Yatış özelliği
Medikal ya da cerrahi
Acil ya da planlı
Fizyolojik ölçümler
Kardiyovasküler; ortalama kan basıncı, kalp hızı
Solunumsal; FİO ₂ , alveolar arteriyel gradident, solunum hızı
Ateş
GKS
Biyokimyasal/hematolojik göstergeler
Alyuvar/hematokrit, beyaz küre sayısı, koagülasyon, kreatinin, sodyum, potasyum, arteryel PH
Eşlik eden durumlar
Malignite
Renal replasman tedavisi
Steroid/immun supresyon tedavisi
Karaciğer hastalığı
Hematolojik hastalıklar

APACHE II ve SOFA skorları çok sık kullanılan skorlamalardır (31).

APACHE II-1985: Karmaşık olan APACHE sisteminden düzenlenerek, klinik olarak daha basit ve kullanışlı hale getirilmiştir. Knaus ve arkadaşları tarafından yapılandırıldığı 1985 yılından beri kullanılan en yaygın skorlama sistemidir (32).

APACHE II; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere 3 bölümden oluşur. Bu 3 bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Fizyolojik ölçümlerin sayısı sonucu etkilemeyecek şekilde 34’ten 12’ye azaltılmıştır. APACHE II yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71’dir (33).

SOFA-1996: Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsis dışında gelişen organ disfonksiyonlu hastalarda da geçerliliği belirlediğinden “ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi” olarak yeniden revize edilmiştir. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer) toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir. Skor 24 saat içerisindeki en kötü değere göre verilir. Skorun 3’ün üzerinde olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır(31).

2.1.6.Sepsis Yönetimi ve Tedavisi

Hava yolunun güvence altına alınması (gerekirse), hipokseminin düzeltilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişim sağlanması; sepsisteki ve septik şoklu hastaların yönetiminde önceliklerdendir (34).

Oksijenasyon endikasyonu olan tüm sepsis hastalarına oksijen desteği sağlanmalı ve oksijenasyon nabız oksimetresi ile sürekli izlenmelidir. Periferik satürasyon için ideal hedef değerler bilinmemekle birlikte tipik olarak %90 ile 96 arasındaki değerleri hedefliyoruz. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, tipik olarak sepsise eşlik eden artan solunum işini desteklemektedir. Ensefalopati ve depresif bir bilinç düzeyi sıklıkla sepsisi komplike hale getirdiğinden, hava yolunu korumak için bu işlemler gerekli olabilmektedir (35).

Sepsis şüphesi olan hastalarda venöz damar yolu mümkün olan en kısa sürede sağlanmalıdır. Bazı hastalarda, özellikle ilk resüsitasyon için periferik venöz damar yolu yeterli olabilirken, çoğu hastada yönetim sırasında santral venöz damar yolu gerekecektir. Bununla birlikte, santral venöz damar yolunun yerleştirilmesi, resüsitatif sıvıların ve antibiyotiklerin uygulanmasını geciktirmemelidir. Santral venöz kateter; intravenöz sıvıları, antibiyotikleri, vazopresörleri ve kan ürünlerini infüze etmek için kullanılabilir. Santral venöz basınç (CVP) ve santral venöz oksihemoglobin saturasyonunu (ScvO2) ölçerek terapötik yanıtı izlemek için santral venöz katater kullanılmaktadır (36).

İlk 1 saat içinde gerekli sıvı desteği ve antibiyotik yönetiminin yapılması çok elzemdir.

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve d-dimer seviyesi dahil pıhtılaşma çalışmaları sepsisin ciddiyetine yol gösterebilir.

Yüksek serum laktatı (örn. >2 mmol/L veya laboratuvar normal üst sınırından daha yüksek) sepsisin ciddiyetini gösterebilir ve terapötik yanıtı takip etmek için kullanılır(34).

Periferik kan kültürleri (en az iki farklı bölgeden aerobik ve anaerobik kültürler), idrar tahlili ve şüpheli kaynaklardan (örn. balgam, idrar, intravasküler kateter, yara veya cerrahi bölge, vücut sıvıları) kolayca erişilebilen bölgelerden alınan kültürler; sepsis odağı olabilecek mikroorganizmaların izolasyonu açısından önemlidir.

Portlar sıklıkla deri florası ile kolonize olduğundan ve böylece yanlış pozitif kan kültürü olasılığını artırdığından, kalıcı veya santral bir intravasküler kateter yoluyla kültür için kan alınmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Erken kan kültürlerinin önemi, muhtemel enfeksiyon kaynağı, hipotansiyonu veya laktat >4 mmol/L yüksekliği olan 325 hasta üzerinde yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada antimikrobiyal uygulamadan önce kan kültürü almanın önemini vurgulamaktadır. Şiddetli sepsis belirtileri olan hastalarda hem kültürlerin toplanması hem de antimikrobiyal tedavinin başlatılması hızlı olmalıdır (37). Arteriyel kan gazı analizi asidoz, hipoksemi veya hiperkapniyi ortaya çıkarabilir. Şüphelenilen enfeksiyon bölgesi grafi, tomografi ve ultrasonografi gibi yöntemler ile

görüntülenebilir. Sepsisli hastalarda prokalsitoninin tanısal değeri kanıtlarla zayıf bir şekilde desteklense de antibiyotik tedavisini düzenlemedeki değeri, özellikle toplum kökenli pnömoni ve solunum yolu enfeksiyonları olan popülasyonlarda iyi bilinmektedir. Sepsisli popülasyonlarda antibiyotik kullanım süresini belirlemek için prokalsitonin ölçümü uygundur. 5158 kritik hastayı kapsayan bir meta-analizde prokalsitonin kullanımıyla ilişkili mortalite yararı bildirilmiştir (38).

Alt solunum yolu enfeksiyonları, akut piyelonefrit veya primer kan kaynaklı enfeksiyondan sepsisi olan 266 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, prokalsitonin rehberliğinde tedavi, 28 günlük mortalitede (yüzde 28'e karşı yüzde 15) ve antibiyotik tedavi uzunluğunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (5'e karşı 10 gün) (39).

Tedavinin temel taşı, perfüzyonun hızlı sağlanması ve antibiyotiklerin erken uygulanmasıdır. Doku perfüzyonu, ağırlıklı kristaloidlerin (30 mL/kg'dan verilen) agresif uygulamasıyla sağlanır; bir saat ile başlanır ve ilk üç saat içinde tamamlanır.

Ampirik antibiyotik tedavisi, şüphelenilen organizmalar ve enfeksiyon bölgelerini hedef alır. Tercihen ilk saat içinde uygulanır.

Yaklaşımımız, sepsis tedavisi için protokole dayalı bir yaklaşım olarak birkaç büyük randomize çalışmaya dayanmaktadır(36). Protokollerin bileşenleri; genellikle yanıt ölçmek için sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanmasını (bir ila altı saat içinde) içermiştir. Santral venöz oksihemoglobin saturasyonu ($ScvO_2$) $\geq$ yüzde 70, santral venöz basınç (CVP) 8 ila 12 mmHg, ortalama arter basıncı (MAP) $\geq$ 65 mmHg ve idrar çıkışı $\geq$ 0.5 mL/kg/saat olacak şekilde hedeflenmiştir.

Sepsis şüphesi olan 263 hastadan oluşan tek merkezli bir randomize çalışmada, tedavi yönetimi için $ScvO_2$, CVP, MAP ve idrar çıkışı kullanılan hastalarda; sadece CVP, MAP ve idrar çıkışının hedeflendiği hastalara kıyasla daha düşük bir mortalite bildirdi (31 karşı yüzde 47) (36). Her iki grup da altı saat içinde antibiyotikler de dahil olmak üzere tedaviye başladı. Özellikle $ScvO_2$ hedefine ulaşmak için kırmızı hücre transfüzyonu (hedef hematokrit $>$ %30) ve dobutamin kullanımına vurgu yapıldı (36).

1871 Kanadalı hastadan oluşan bir kohorttan yapılan bir başka analiz, sağlık görevlileri tarafından sepsiste hipotansiyonu olan hastalara hastane öncesi sıvı uygulamasının,

hastaneye ulaşımında geçen süre artışına rağmen, hipotansiyonu olmayanlara kıyasla hastane içi mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu bildirdi (40).

Özellikle antibiyotiklerle zamanında tedavinin önemi, tedavi edilen yaklaşık 50.000 sepsis ve septik şok hastasının bir veri tabanı çalışmasında gösterilmiştir(5). Sepsiste ilk üç saatlik yapılan tedavi ikinci üç saatlik zaman çerçevesi içinde tamamlandığında, daha yüksek hastane içi mortalite olarak bildirildi. Artan mortalite, antibiyotiklerin gecikmeli uygulanmasıyla ilişkiliydi.

Sepsisli hastalarda intravasküler hipovolemi tipiktir ve hızlı sıvı resüsitasyonunu gerektirir.

Önemli pulmoner ödem olduğuna dair ikna edici bir kanıt olmadıkça, şiddetli sepsis veya septik şok için hızlı, büyük hacimli mayi infüzyonları (30 mL/kg) başlangıç tedavisi olarak endikedir(36). Sıvı tedavisi, iyi tanımlanmış (örneğin, 500 mL), hızlı infüze edilen boluslarda uygulanmalıdır. Klinik ve hemodinamik yanıt ve pulmoner ödemin varlığı her bolustan önce ve sonra değerlendirilmelidir. Kan basıncı ve doku perfüzyonu yeterli düzeye gelene kadar sıvı resüsitasyonu tekrarlanabilir.

Randomize çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen kanıtlar, sepsis veya septik şok sıvı resüsitasyonunda albümin içerikli solüsyonlar ile kristalloid solüsyonları kullanılabilir fakat hipertonic salin tedavide önerilmemektedir (41).

Albüminin net faydasının olmaması ve daha yüksek maliyeti nedeniyle albümin solüsyonu yerine genellikle dengeli bir kristalloid solüsyon veya normal salin kullanıyoruz. Dengeli kristalloidler (örn., laktatlı ringer), büyük hacimlerde tamponlanmamış kristalloid (örn., normal salin) uygulandığında ortaya çıkan hiperkloremiden kaçınmak veya tedavi etmek için kullanılabilir ancak bu uygulamayı destekleyen veriler zayıf olsa da tamponlanmamış kristalloidler de (örn., normal salin) ilk basamak sıvı resüsitasyonunda tercih edilebilir.

Acil serviste sepsisli 149 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, dengeli tuz solüsyonlarının kullanımı, normal salin ile karşılaştırıldığında daha düşük ölüm oranıyla ilişkilendirildi (42).

Sepsisli hastalar arasında, bir meta-analiz septik şoklu hastalarda fayda önerse de birkaç randomize çalışma ve meta-analiz, albüminin kristaloidlerle karşılaştırıldığında mortalitede hiçbir fark olmadığını bildirmiştir (43). Kristaloidler arasında, birinin diğerinden daha faydalı olduğunu öne süren hiçbir kılavuz yoktur.

2.1.6.1 Sepsiste Antimikrobiyal Seçimi

Antimikrobiyallerin seçimi karmaşık olabilir ve hastanın öyküsünü (örneğin, son alınan antibiyotikler, önceki etken mikroorganizmaları), komorbiditelerini, klinik durumunu dikkate almalıdır. Antimikrobiyal seçiminde; enfeksiyon gelişme yeri (toplum veya hastane kaynaklı), şüpheli enfeksiyon bölgesi, invaziv yabancı madde varlığı, gram boyama sonuçları ve yerel prevalans ile direnç verileri önemlidir (44).

Sepsisli şokta olmayan hastaların çoğu için, tüm olası patojenleri kapsayacak şekilde bir veya daha fazla antimikrobiyal ile ampirik geniş spektrumlu tedavi öneriyoruz. Kullanacağımız tedavi hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere ve gerekliyse mantarlara ve nadiren virüslere yönelik olmalıdır. Septik şoklu birçok hasta, özellikle gram negatif sepsis olduğundan şüphelenilenler, olası patojen olarak kabul edilen organizmalara ve lokal antibiyotik duyarlılıklarına bağlı olarak iki farklı sınıftan en az iki antimikrobiyal ile kombinasyon tedavisi almalıdır. Kombinasyon tedavisi, bilinen veya şüphelenilen bir patojeni birden fazla ajanla kapsamak amacıyla verilen çoklu antibiyotikler olarak tanımlanır.

Sepsisli hastalar için ampirik tedavi, spesifik hasta popülasyonlarında sepsise neden olan en yaygın organizmalara yönelik olmalıdır. Sepsisli hastalardan izole edilen organizmalar arasında en yaygın olanları; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Streptococcus pneumoniae*'dir. Öyle ki bir ajan seçerken bu organizmaların kapsamı akılda tutulmalıdır (45).

Metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) sadece hastanede yatan hastalarda değil, aynı zamanda yakın zamanda hastaneye yatmamış toplum içinde yaşayan bireylerde de sepsis nedeni olduğu konusunda giderek artan bir anlayış vardır(46). Bu nedenlerle, özellikle şoklu veya MRSA riski taşıyanlarda ampirik rejimlere intravenöz vankomisin eklenmesini öneriyoruz. Vankomisine potansiyel alternatif

ajanlar; pulmoner olmayan MRSA için daptomisin ve linezolid olup dirençli MRSA'sı olan veya vankomisine karşı kontrendikasyonu olan hastalarda düşünölmelidir.

Pseudomonas olası olmayan bir patojen ise, vankomisinin aşğıdakilerden biriyle kombine edilmesini tercih ederiz: 3. nesil (örn., seftriakson veya sefotaksim) ya da 4. nesil sefalosporin (sefepim) veya bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (örn., piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) veya bir karbapenem (örn., imipenem veya meropenem) grubudur. *Pseudomonas* olası bir patojen ise, vankomisinin aşğıdakilerden ikisi ile kombine edilmesini tercih ederiz: Antipsödomonal sefalosporin (örn., seftazidim, sefepim) veya antipsödomonal karbapenem (örn., imipenem, meropenem) veya antipsödomonal beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (örn., piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) veya antipsödomonal aktiviteye sahip florokinolon (örn., siprofloksasin) veya aminoglikozid (örn., gentamisin, amikasin) veya monobaktam (örneğin, aztreonam) grubudur.

Psödomonal olmayan gram negatif organizmalar (örn., *E. coli*, *K. pneumoniae*) farklı antibiyotik sınıflarından iki ajanla kapsanmıştır. Birkaç klinik çalışma ve iki meta-analizde, üçüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem ile monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinin etkinliği göstermede başarısız olduğı görölmüştür(47). Ayrıca, bir meta-analiz, aminoglikozid içeren kombinasyonların, artan advers olay insidansı (nefrotoksisite) ile ilişkili olduğunu bulmuştur(47). *Bu nedenle, nötropenik veya sepsis şüphesi bir Pseudomonas enfeksiyonuna bağı olan hastalar dışında gram negatif patojenlerden şüphelenilen hastalarda, etkinliğı kanıtlanmış ve en düşük toksisiteye sahip tek bir ajanın kullanılmasını öneririz(48).*

Nötropenik olmayan kritik hastalarda rutin ampirik antifungal tedavinin uygulanması önerilmez. İnvaziv mantar enfeksiyonlarından, özellikle risk faktörleri (cerrahi, parenteral beslenme, uzun süreli antimikrobiyal tedavi veya hastanede yatış (özellikle yoğun bakım ünitesinde), kemoterapi, transplantasyon, kronik karaciğer veya böbrek yetmezliğı, diyabet, majör abdominal cerrahi, invaziv yabancı cisimler, septik şok veya *Candida* spp ile çok bölgesel kolonizasyon) mevcut olduğunda şüphe edilmektedir.

22 çalışmanın meta-analizinde (çoğunlukla flukonazolü plaseboyla karşılaştıran, ancak aynı zamanda ketokonazol, anidulafungin, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B'nin kullanıldığı durumlar), ampirik antifungal tedavi mantar kolonizasyonunu ve invaziv mantar enfeksiyonu riskini azaltmıştır ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmamıştır(49).

En az beş gün ventilatör desteği ile takip edilen kritik hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ampirik antifungal tedavi (çoğunlukla flukonazol), mortalite riskinde azalma veya invaziv kandidiyaz oluşumu ile ilişkili bulunamamıştır(50).

Candida kolonizasyonu (birden fazla bölgede), çoklu organ yetmezliği ve yoğun bakım ünitesinde edinilmiş sepsisi bulunan, nötroopenik olmayan kritik 260 hastayı kapsayan çok merkezli bir randomize çalışmada, mikafungin ile 14 günlük ampirik tedavi, sağkalımda iyileşme ile sonuçlanmamış olup, sadece yeni mantar enfeksiyonu oranını azaltmıştır(51).

Bununla birlikte, *Candida* veya *Aspergillus*'tan kuvvetle şüpheleniliyorsa veya nötroopeni mevcutsa, ekinokandin (*Candida* için) veya vorikonazol (*Aspergillus* için) genellikle uygundur.

Legionella (makrolid veya florokinolon) gibi spesifik organizmalarda veya tedavisi zor organizmalarda (örneğin *Stenotrophomonas*) antibiyotik duyarlılığına göre tedavi revizyonu yapılmalıdır.

Klinisyenler, sepsiste olan veya septik şoklu hastalarda yükleme dozu kullanarak dozu en üst düzeye çıkarmaya dikkat etmelidir. Bu strateji, sıvı verilmesiyle sepsisli hastalarda oluşabilen artan dağılım hacmine dayanmaktadır(52). Bununla birlikte yüksek antimikrobiyal konsantrasyonları olan hastalarda klinik başarı oranlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir(53). Aralıklı doz rejimleriyle sürekli antibiyotik infüzyonları karşılaştırıldığında etkinlik farkı halen araştırma aşamasındadır (54).

2.2.Yoğun Bakım Hastasında Vücut Isısı Kavramı

Ateşin tanımı (aynı zamanda pireksi olarak da bilinir) değişkendir. Normal vücut ısısı yaklaşık 37°C'dir (98,6°F) ve 36.0 ila 37,5°C (96.8 ila 99,5°F) arasında değişir, ancak

günün saatine (sabahın erken saatlerinde düşük olup akşam geç saatlerde pik yapar) ve yönteme göre de değişir.

American College of Critical Care Medicine ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, ateşi vücut ısısının 38,3°C (101°F) veya daha yüksek olması olarak tanımlamıştır(55).

Hipertermi/hiperpireksi, genellikle 41°C'yi (105,8°F) aşan yüksek ateşle ilişkili sendromları ifade eder. Hipertermi/hiperpireksi sendromları etiyolojide sıklıkla enfeksiyon dışıdır (örn. çevresel, farmakolojik, endokrin), ölümcül olabilir ve tedavileri yoğun bakım ünitesindeki normal klinik tablodan farklıdır.

Vücut ısısı, YBÜ hastasında periferik veya invaziv bölgelerden ölçülebilir. İnvaziv metotlar daha doğru olsa da, periferik bölgeler YBÜ hastalarının vücut ısısını izlemek için daha yaygın olarak kullanılır (56). Önemli olarak, hangi yöntemin seçildiğine bakılmaksızın, seri ölçümleri kolaylaştırmak için aynı yöntem ve ölçüm yeri tekrar tekrar kullanılmalıdır.

İnvaziv ölçümler arasında intravasküler (örneğin, pulmoner arter kateteri), intraveziküler (yani mesane) ve rektal ölçümler yer alır. Periferik ölçümler tipik olarak oral ve aksillerdir, ancak daha az doğru olanlar arasında temporal ve timpanik bölgeler bulunur. Altın standart intravasküler termistör olmasına rağmen, bunlar çoğu YBÜ hastasında kullanılmaz ve kateterin kendisi (örneğin bir pulmoner arter kateteri) hızlı bir şekilde kullanılırsa güvenilir olmayan vücut ısısı değerlerini verebilir (55).

Ateş, tüm YBÜ yatışlarının yüzde 70'ini komplike hale getirir ve genellikle bir enfeksiyon veya başka bir ciddi durumdan kaynaklanır (57).

24,204 yetişkin yoğun bakım hastasıyla ilgili bir gözlemsel çalışmada, $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (103°F) ateş, $39,5^{\circ}\text{C}$ 'nin (103°F) altındaki ateşe kıyasla mortalitede artışla (yüzde 20'ye karşı yüzde 12) ilişkilendirilmiştir(57).

Sepsisli 519 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hipotermik seyreden ($35,5^{\circ}\text{C}$ 'nin altında bir vücut ısısı olarak tanımlanır) hasta grubunda, sepsise bağlı mortalite

hipertermik (38,3°C'nin üzerinde bir vücut ısısı olarak tanımlanır) gruba göre (yüzde 17'ye karşı yüzde 5) daha yüksekti(58).

Ateş ayrıca hastanede kalış süresinin uzaması, bakım maliyetinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Ateş; ateşi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, travmatik kafa travması, subaraknoid kanama veya pankreatitte kötü sonuçlara neden olabilir(59). Ateş, gereksiz araştırmalara yol açabilir ve uygunsuz antimikrobiyal kullanımına yol açabilir.

Patofizyolojik bir süreç olarak ateşin önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir yandan ateş, altta yatan enfektif sürece uygun bir adaptasyon olabilirken, diğer durumlarda farklı hemodinamik mekanizmalar sonucu olabilir.

Bir çalışma, 39 ile 39,4°C arasında yüksek pik vücut ısısına sahip hastaların, 36.5 ve 36.9°C arasında pik vücut ısısına sahip olanlara kıyasla hastane mortalitesinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmiştir; bunun aksine de enfeksiyon dışı ateş vakalarında vücut ısısı yükseldikçe mortalite artmıştır(60).

Yoğun bakım ünitesindeki ateş kaynakları enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olarak ayrılabilir. En yaygın enfeksiyöz etiyolojiler ventilatörle ilişkili pnömoniyi, intravasküler kateterle ilişkili enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonlarını, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarını ve bunlar gibi çeşitli kaynaklardan görülen bakteriyemiye içerir(61). Yoğun bakım ünitesinde bulaşıcı olmayan birçok ateş kaynağı da vardır, bunlar arasında postoperatif ateş, ilaçlar, transfüzyon reaksiyonları ve venöz tromboembolizm en yaygın olanlarıdır.

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih:10.06.2020, karar no:2020/289). Çalışmaya alınan hastalardan veya yasal vasisinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Bu çalışma Eylül 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1.Çalışma Grubu

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük ve yoğun bakım ünitesinde 24 saatten daha uzun süre kalan 150 hasta alındı.

3.2.Çalışma Planı ve Veri Toplama

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde prospektif olarak yapıldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışından bu yana 24-72 saat süre ile tüm vücut ısısı ölçümleri kaydedildi. Hastaların vücut ısısı ölçümleri timpanik yolla Covidien Genius 2 model 303000 timpanik termometre ile yapıldı.

Hastalar vücut ısısına göre çalışma sonunda hipotermik(α), normotermik(β), hipertermik hızlı çözünen(γ), hipertermik yavaş çözünen(δ) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Vücut ısısı; yoğun bakım ünitesine yatışından bu yana 24-72 saat içerisinde en az bir ölçümde 36 C° altında olanlar hipotermik, 36 C°-38 C° arası olanlar normotermik, 38 C° üstü olup 24 saat içinde ateşi normotermik olanlar hipertermik hızlı çözünen ve 38 C° üstü olup 24 saatin üstünde bu değerde sebat edenler hipertermik yavaş çözünen olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri; yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatış nedeni, sepsis tanısı aldığı yer, yoğun bakıma ilk yatışta Charlson komorbidite indeksi, SOFA skoru, mNutric skoru, APACHE II skoru hesaplandı. Hastaların yatış sonrası ilk saat içinde antibiyotik kullanımı kaydedilmiştir. Hastaların uzun dönem gözleminde; renal replasman tedavisi aldı ise gün sayısı, vazopressör aldı ise gün sayısı, invaziv ya da non invaziv mekanik ventilatör desteği aldı ise gün sayısı, yoğun bakımda kaldığı gün sayısı, hastanede kaldığı gün sayısı ve mortalite durumu kaydedildi. Muhtemel sepsis odağı ve steroid kullanımı kaydedildi. Sepsis ve Septik Şok değerlendirilmesi için Üçüncü Uluslararası Uzlaş Tanımları (Sepsis-3) kullanıldı(3).

Yoğun bakıma yatışında 24 saat içinde kaydedilen vital ve laboratuvar bulguları; ortalama arteriyel basınç, kalp hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, kan gazı (başlangıç laktat değeri, 6 saat sonraki laktat değeri, pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃, PaO₂/FİO₂ oranı), plazma glikozu, beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit yüzdesi, nötrofil sayısı ve platelet sayısı kayıt edildi. Üreyen mikroorganizmalar gruplar arasında sıklıklarına göre sınıflandırılarak kayıt edildi. Her hastanın 24-72 saat boyunca en az 20 ölçüm olmak üzere vücut ısısı seyirleri kayıt edildi. En düşük ve en yüksek vücut ısısı ölçüm değerleri baz alınarak kayıt oluşturulmuştur.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, bilgisayar ortamında SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki oranlarda anlamlı farklılıklar belirlemek için χ^2 testi kullanıldı. Veriler normal dağılım gösteren parametreler için ortalama (standart sapma, SD) veya normal dağılım göstermeyenler için medyan (range) olarak rapor edildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılmayan birbiri ile ilişkisiz 3 ya da daha fazla değişkende parametrik olmayan test olarak Kruskal-Wallis analizi kullanıldı ve bağımsız grupların kendi arasındaki istatistiksel analizinde post-hoc testleri

kullanıldı. Normal dağılan birbiri ile ilişkisiz 3 ya da daha fazla değışkenden parametrik test olarak One way ANOVA analizi kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmaya 150 sepsis hastası dahil edildi. Tüm hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 50-74) olup %49 (n: 74)'u kadın cinsiyetteydi. Hipotermik grubun ve normotermik grubun ortalama yaşı diğer iki gruba göre anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 70 (IQR 59-76), 70 (IQR 54-77), $p=0,026$).

Hastaların yoğun bakıma yatış nedeni en sık %79 (n: 118) ile sepsis/septik şok olup %7 (n: 11) solunum yetmezliği, %4 (n: 6) nörolojik sebepler, %3 (n: 4) renal sebepler, %1 (n: 2) kardiyovasküler sebepler, %2 (n: 3) postoperatif sebepler ve %4 (n: 6) 'sı diğer nedenler olarak görüldü. Hastaların; %32 (n: 49)'si normotermik ve %24 (n: 36) 'ü hipotermik olarak gruplandırıldı.

Charlson komorbidite indeksi ortalama; hipotermik hasta grubunda 8 ± 3 ve normotermik hasta grubunda 7 ± 3 olup diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,006$).

Hastaların ortalama SOFA skoru 11 (IQR 7-14) ve ortalama APACHE II skoru 24 (IQR 20-29) olarak bulunmuş olup mortalitesi yüksek hipertermik yavaş çözülen grupta ve hipotermik grupta SOFA skoru ve APACHE II skoru diğer iki gruba göre yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,065$, $p=0,090$).

Çalışmamızda; tüm hastaların ortanca mNutric skoru 6 (IQR 5-7) olup hipotermik grupta hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 7 (IQR 6-8), 5 (IQR 4-7), $p=0,008$).

Çalışmamızda; hastaların %62(n:93) 'si ilk saat antibiyotik almış, %38(n:57)'i ilk saat antibiyotik almamış ancak gruplar arasında ilk saatte antibiyotik alma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,602$). Tüm hastalar incelendiğinde ilk saat antibiyotik alanların mortalitesi %62(n:58) ve ilk saatte antibiyotik almayanların mortalitesi %67(n:38) olarak bulunmuştur ancak istatistiksel fark saptanamamıştır ($p=0,594$).

Hastaların ortanca mekanik ventilatörde kalma süresi (gün); hem hipotermik grupta hem de hipertermik yavaş çözünen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 4 (IQR 2-10), 4 (IQR 2-16), $p=0,028$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre; hipertermik yavaş çözünen grup, hipertermik hızlı çözünen gruba ve normotermik gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,021$; $p=0,003$; $p=0,026$).

Hastaların ortanca vazopressör aldığı süre (gün); hipotermik grupta ve hipertermik yavaş çözünen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 4 (IQR 2-9), 6 (IQR 3-15), $p=0,002$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre; hipertermik yavaş çözünen grup, hipertermik hızlı çözünen ve normotermik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,005$; $p=0,009$).

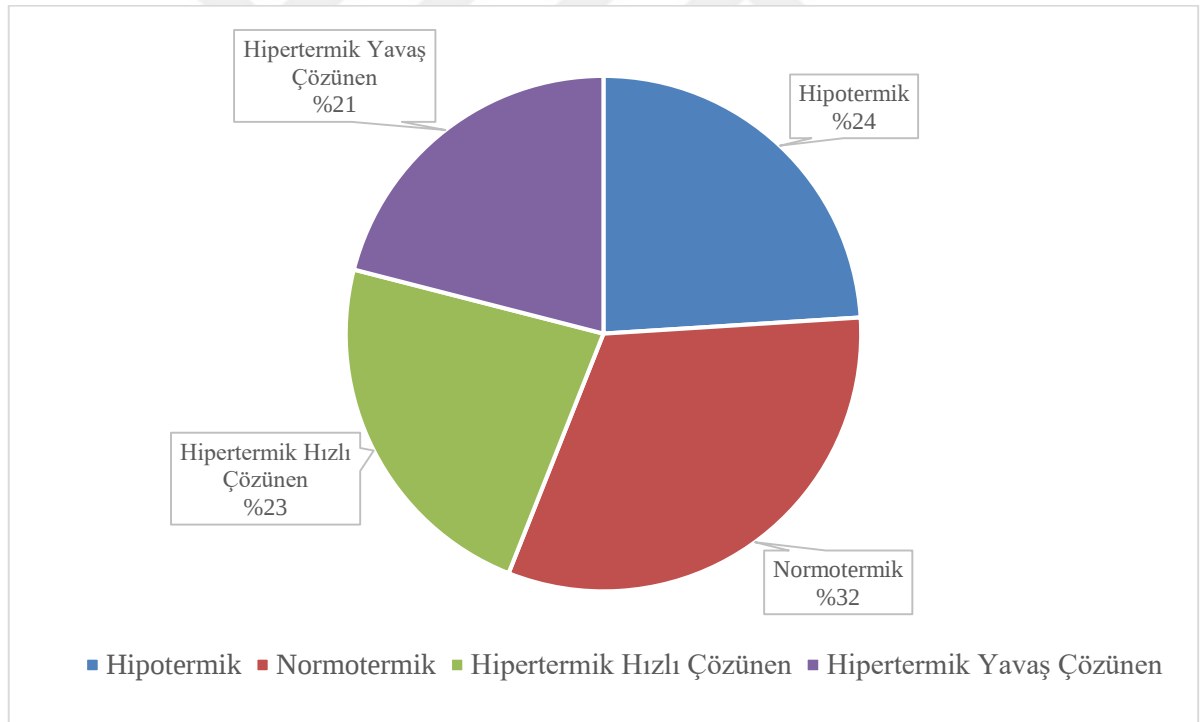
Hastaların ortanca renal replasman tedavi süresi (gün), gruplar arasında hipotermik grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 2 (IQR 0-3), $p=0,013$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 2 (IQR 0-3), 0 (IQR 0-0), $p=0,004$).

Hastaların ortanca yoğun bakımda kalış süresi (gün); hipotermik grupta ve hipertermik yavaş çözünen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 10 (IQR 5-16), 9 (IQR 4-21), $p=0,002$). Hipotermik grupta ve hipertermik yavaş çözünen grupta; hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla $p=0,030$; $p=0,036$).

Tüm hastaların ortalama hastane kalış süresi (gün) 14 (IQR 8-26) olup hipertermik yavaş çözünen grupta ortalama hastane kalış süresi (gün) en yüksek görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; 22 (IQR 9-37) $p=0,150$).

Vücut ısısı yörüngesine göre yoğun bakım mortalite durumunda; tüm hastaların %64(n: 96)'ü mortal seyredip hipertermik yavaş çözünen grup ve hipotermik grup en yüksek mortaliteye sahiptir. Hipertermik hızlı çözünen grup ise en düşük mortaliteye sahiptir. Hipotermik, normotermik ve hipertermik yavaş çözünen gruplar hipertermik hızlı çözünen gruba göre daha mortal; ayrıca hipertermik yavaş çözünen grup hipotermik ve normotermik gruba göre daha mortal olup istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla; %72(n: 26), %57(n: 28), %38(n: 13), %94(n: 29), $p<0,05$).

Vücut ısısı yörüngelerine göre ayrıntılı demografik ve klinik veriler şekil-2'de ve tablo-4'te verilmiştir.

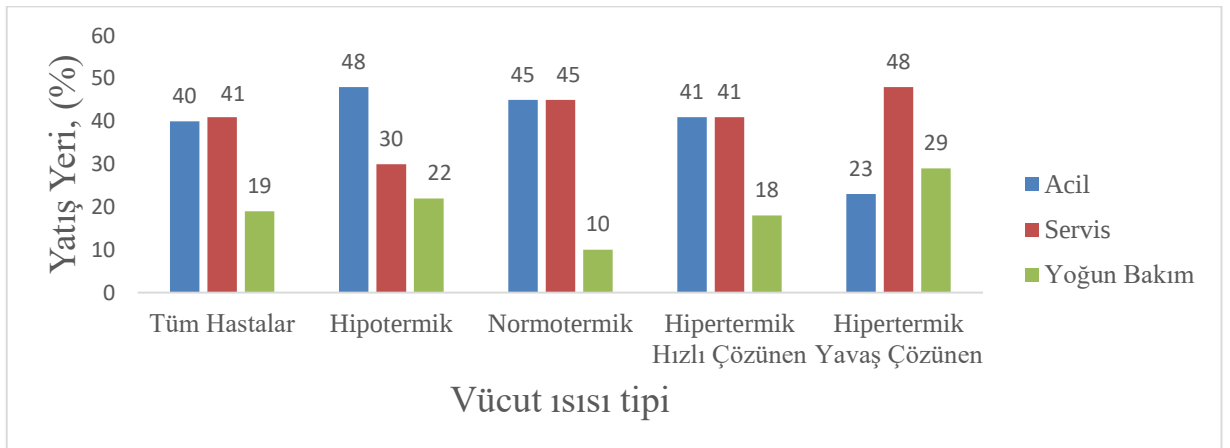


Şekil 2. Vücut Isısı Gruplarının Dağılımı Grafiği

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Veri Tablosu

	Tüm Hastalar n:150	Hipotermik (α) n:36	Normotermik (β) n:49	Hipertermik, hızlı çözünenler (γ) n:34	Hipertermik, yavaş çözünenler (δ) n:31	P
Yaş, yıl medyan (IQR)	65 (50-74)	70 (59-76)	70 (54-77)	64 (41-73)	57 (48-66)	0.026
Cinsiyet, n (%)						
Erkek	73(49)	16 (44)	26 (53)	18 (53)	13 (42)	0.695
Kadın						
CCI, $\pm$ SD	6 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	7$\pm$3	5 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3	0.006
SOFA, medyan (IQR)	11 (7-14)	12 (9-15)	11 (5-15)	8 (3-13)	12 (8-14)	0.065
APACHE-II, medyan (IQR)	24 (20-29)	28 (22-32)	23 (18-29)	23 (17-29)	25 (21-29)	0.090
mNutric Skor, medyan (IQR)	6 (5-7)	7 (6-8)	6 (5-8)	5 (4-7)	6 (5-7)	0.008
İlk saat antibiyotik alma durumu, n (%)	93 (62)	21 (58)	28 (57)	22 (65)	22 (71)	0.602
Mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), medyan (IQR)	3 (0-7)	4 (2-10)	2 (0-6)	1 (0-5)	4 (2-16)	0.028
Vazopressör aldığı süre (gün), medyan (IQR)	3 (2-6)	4 (2-9)	3 (2-4)	2 (1-4)	6 (3-15)	0.002
Renal replasman tedavi süresi (gün), medyan (IQR)	0 (0-2)	2 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.013
Yoğun bakım kalış süresi (gün), medyan (IQR)	7 (4-13)	10 (5-16)	7 (4-10)	5 (4-8)	9 (4-21)	0.002
Hastane kalış süresi (gün), medyan (IQR)	14 (8-26)	14 (8-21)	11 (8-23)	14 (7-25)	22 (9-37)	0.150
Yoğun bakım mortalitesi, n (%)	96 (64)	26 (72)	28 (57)	13 (38)	29 (94)	<0,05

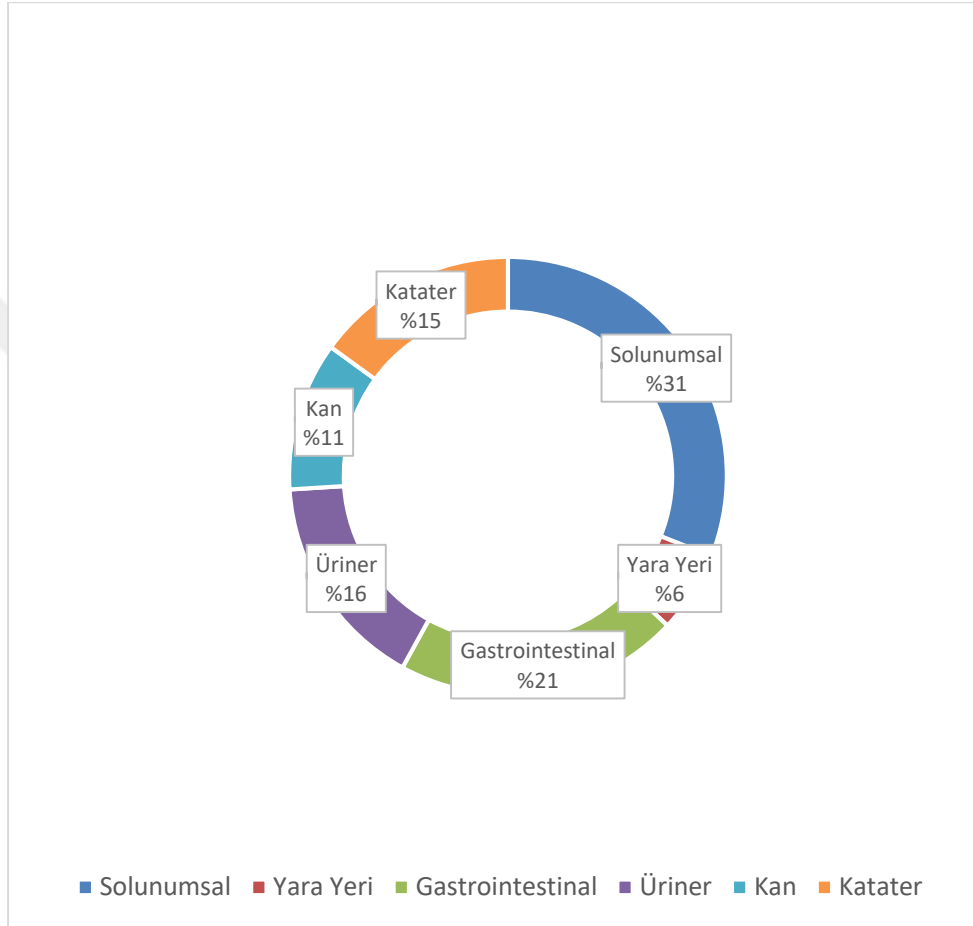
Tüm hastaların %40 (n: 60)'ı acil, %41 (n: 62)' i servis ve %19 (n: 28)'u yoğun bakımda sepsis tanısı almıştır. Ayrıntılı veriler şekil-3 'te verilmiştir.

Şekil 3. Grupların Sepsis Tanısı Aldığı Yerlerin Dağılımı Grafiği

Hastaların sepsis odağına göre dağılımı; %31 (47)'i solunumsal, %21 (31)'i gastrointestinal ve %16(24) üriner kaynaklı görülmüştür.

Ayrıntılı veriler şekil-4'te verilmiştir.

Şekil 4. Hastaların Sepsis Odağına Göre Dağılımı Grafiği

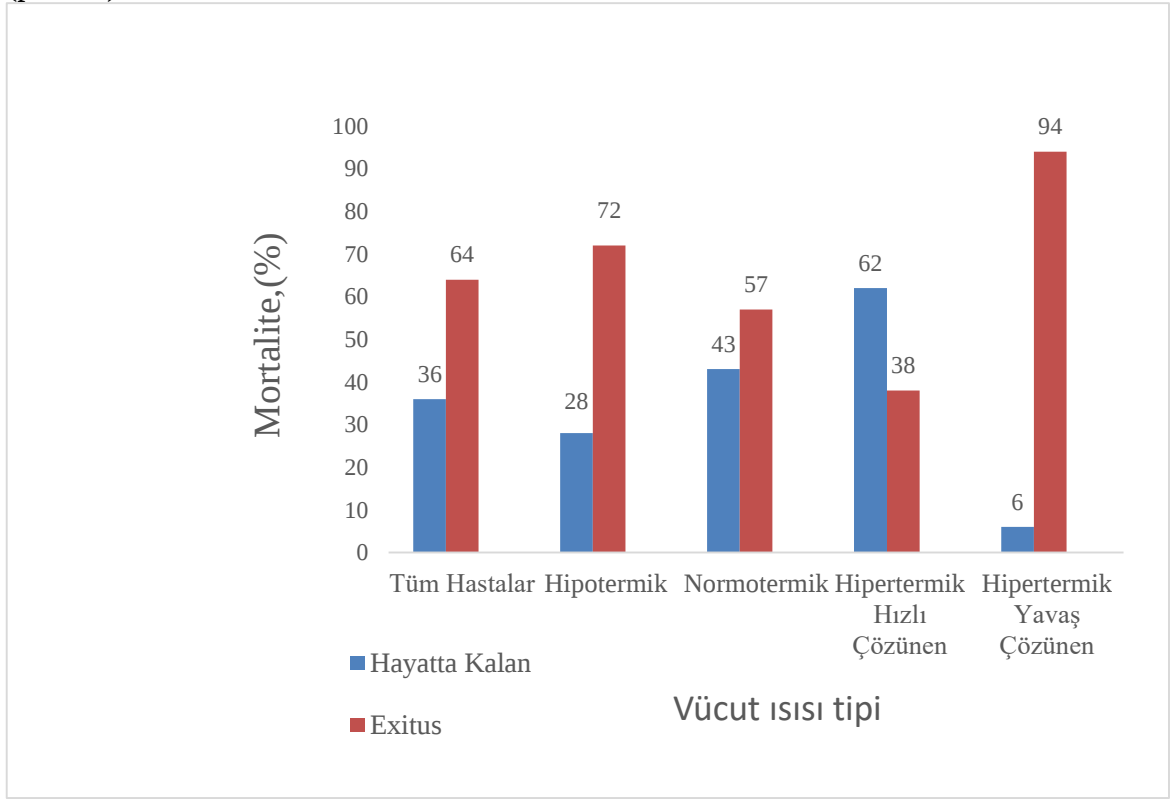


Vücut ısısı yörüngesine göre yoğun bakım mortalite durumunda; hipertermik yavaş çözünen grup ve hipotermik grup en yüksek mortaliteye sahiptir. Hipertermik hızlı çözünen grup ise en düşük mortaliteye sahiptir. Hipotermik, normotermik ve hipertermik yavaş çözünen gruplar hipertermik hızlı çözünen gruba göre daha mortal; ayrıca hipertermik yavaş çözünen grup hipotermik ve normotermik gruba göre daha mortal olup istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla; %72(n: 26), %57 (n: 28), %38(n: 13), %94(n: 29), $p<0,05$).

Ayrıntılı veriler şekil-5' te şematize edilmiştir.

Şekil 5. Vücut Isısı Yörüngesine Göre Mortalite Grafiği

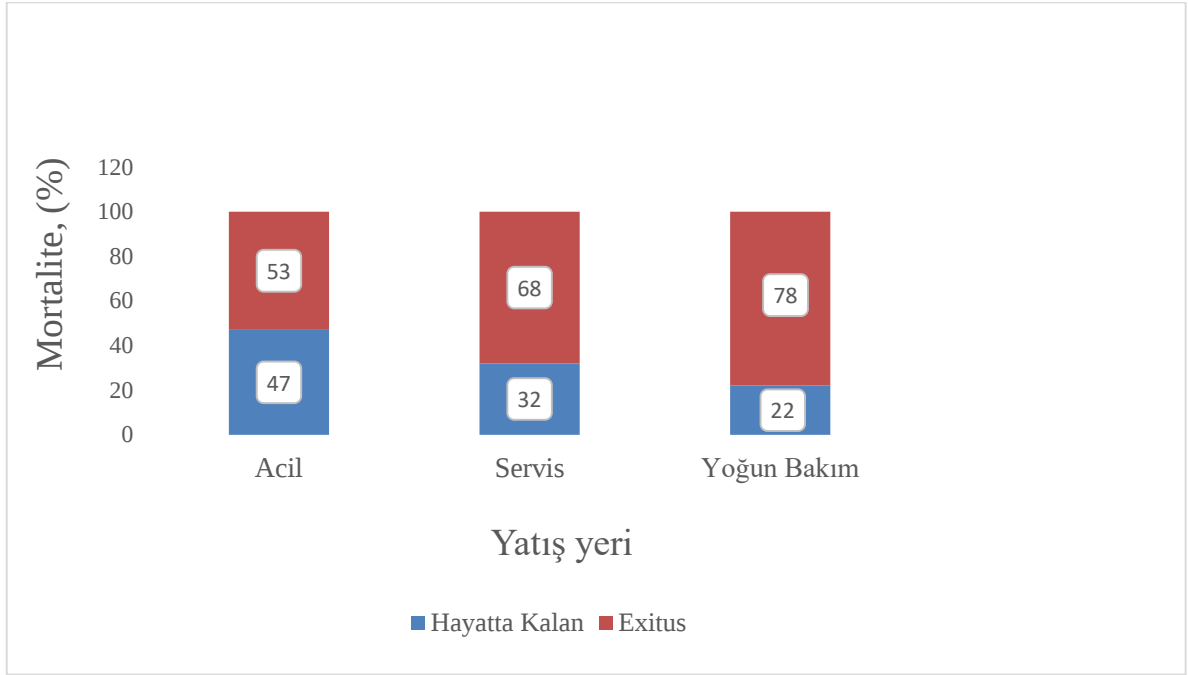
(p<0.05)



Hastaların sepsis tanısı aldığı yere göre mortalite dağılımı; acil %53, servis %68 ve yoğun bakım %78 olarak görülmüştür.

Ayrıntılı veriler şekil-6'da gösterilmiştir.

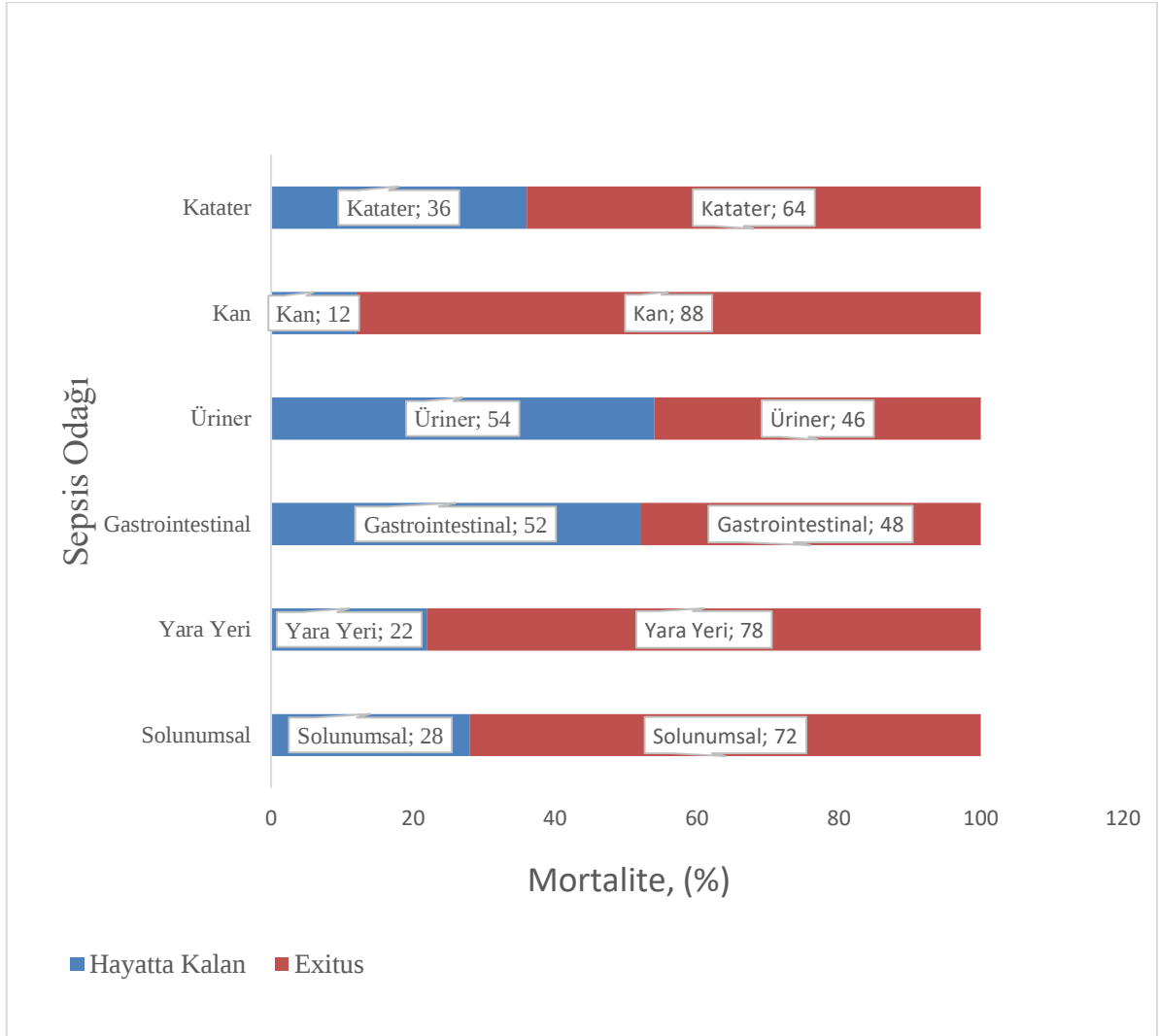
Şekil 6. Yatış Yerine Göre Mortalite Grafiği



Sepsis odağına göre mortalite incelendiğinde; %72(34 hastada 24)’si solunumsal, %78(9 hastada 7)’i yara yeri, %48(31 hastada 15)’i gastrointestinal, %46(24 hastada 11)’sı üriner, %88(17 hastada 15)’i kan ve %64(22 hastada 14)’ü katater kaynaklıdır. En yüksek mortalite %88 ile kan kaynaklı olup en düşük mortalite %46 ile üriner kaynaklıdır. Sepsis odakları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır(p=0,099).

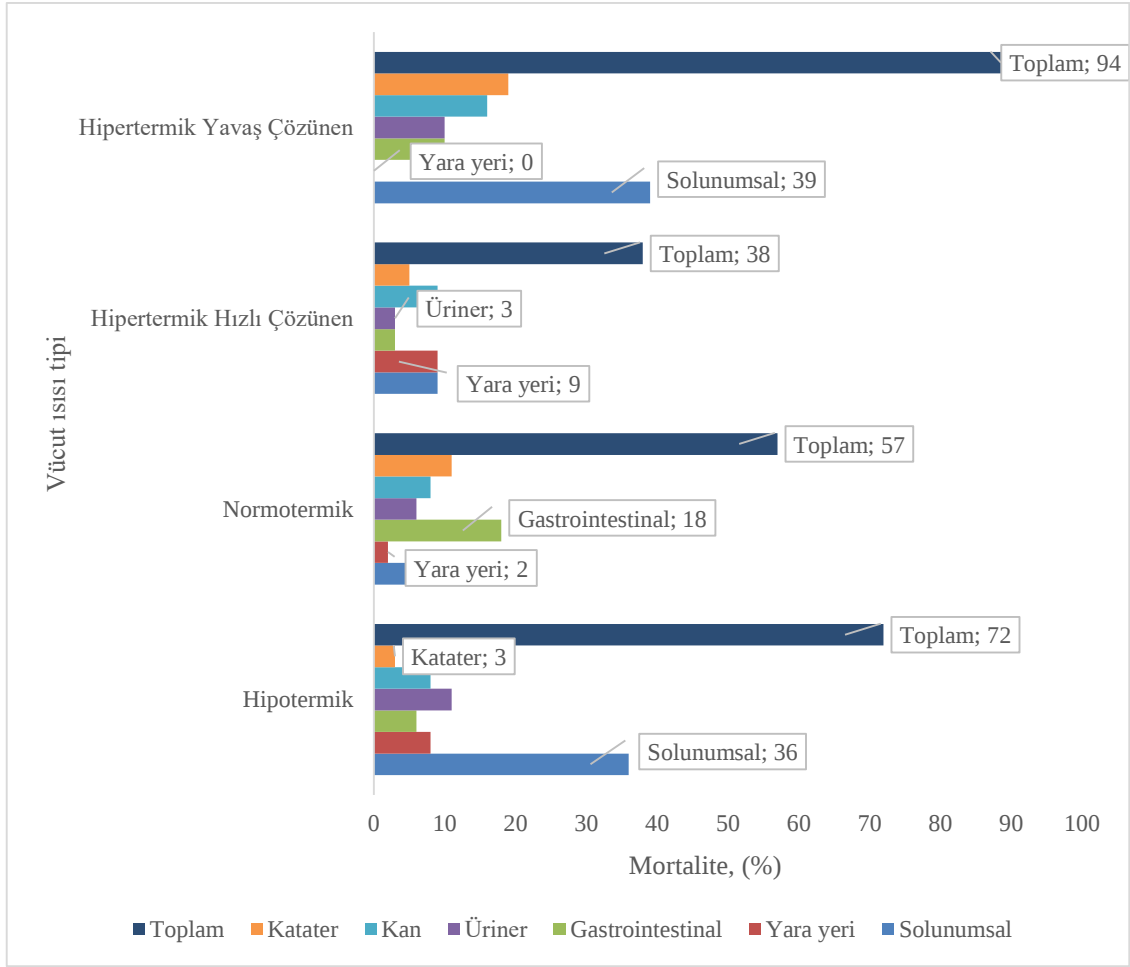
Ayrıntılı veriler şekil-7’de gösterilmiştir.

Şekil 7. Sepsis Odağına Göre Mortalite Grafiği



Hastalardan hipertermik yavaş çözünen grubun %94(31 hastada 29)'ü mortal seyredip sepsis odağına göre mortalite analizinde solunumsal kaynaklı mortalite %39(31 hastada 12) olarak en yüksektir. Hastalardan hipotermik grubun %72(36 hastada 26)'si mortal seyredip sepsis odağına göre mortalite analizinde solunumsal kaynaklı mortalite %36(36 hastada 13) olarak en yüksektir.

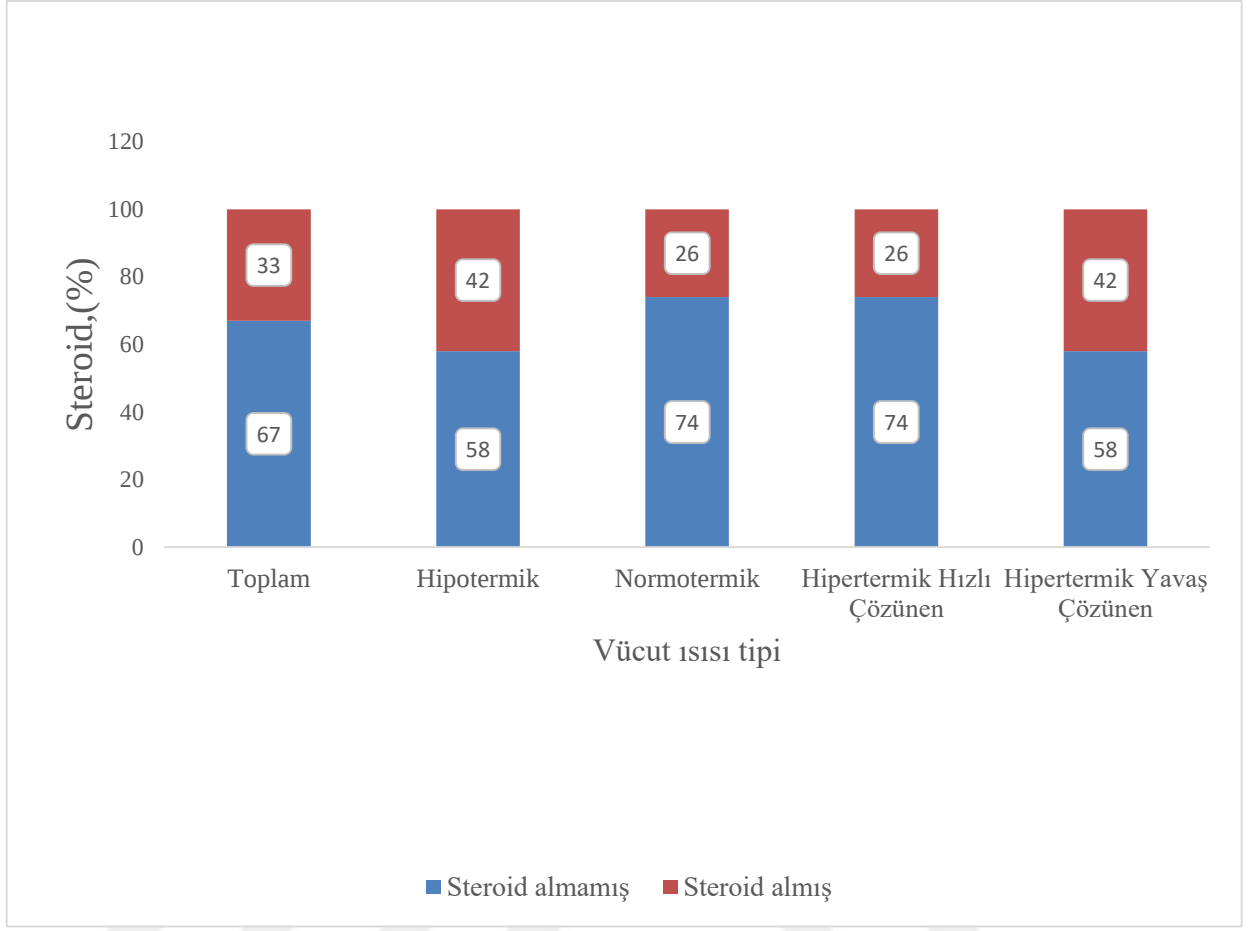
Ayrıntılı veriler şekil-8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Vücut Isısı Yörüngelerinin Sepsis Odağına Göre Mortalite Grafiği

Hastaların toplam %33(50)'ü steroid almış olup hipertermik yavaş çözünen grupta %42(15) ve hipotermik grupta %42(13) ile daha yüksek oranda steroid kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır($p=0,476$).

Ayrıntılı grafik şekil-9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Vücut ısısı Yörüngelerinin Steroid Alma Durumu Grafiği

4.2. Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan hastaların ortanca; ortalama arteriyel kan basıncı 59 (IQR 54-70) mmHg, kalp hızı 112 (IQR 99-121) atım/dk, CRP değeri 143 (IQR 76-245) mg/L ve prokalsitonin değeri 3,7 (IQR 1,2-18,57) mg/ml idi.

Hastaların başlangıç laktat düzeyi ortanca 3 (IQR 2-4) mmol/L olup 6 saat sonra görülen kontrol laktat düzeyi ortanca 2 (IQR 1-4) mmol/L olarak görüldü. Hastaların ortanca; başlangıç laktat ve 6 saat sonraki laktat düzeyi vücut ısısı yörüngelerine göre karşılaştırıldığında anlamlılık bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,990$; $p=0,860$).

Ortalama arteriyel kan basıncı, kalp hızı, CRP, prokalsitonin, kan gazı, glikoz ve tam kan sayısı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Ayrıntılı laboratuvar verileri tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 5. Laboratuvar Veri Tablosu

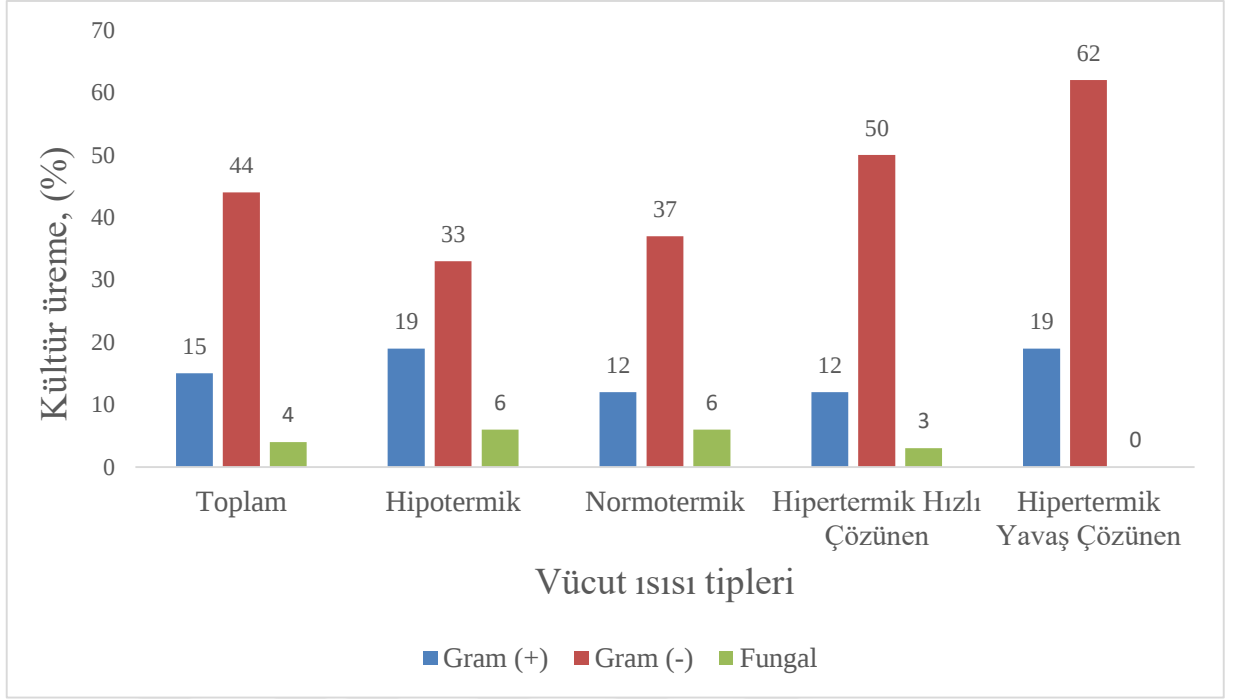
	Tüm Hastalar n:150	Hipotermik (α) n:36	Normotermik (β) n:49	Hipertermik, hızlı çözünenler (γ) n:34	Hipertermik, yavaş çözünenler (δ) n:31	P
Ortalama arteriyel kan basınç, mmHg, medyan (IQR)	59 (54-70)	58 (55-73)	57 (54-65)	59 (53-70)	65 (55-78)	0.427
Kalp hızı, atım/dk, medyan (IQR)	112 (99-121)	106 (92-118)	103 (91-116)	113 (106-124)	117 (110-131)	0.062
CRP, mg/L, medyan (IQR)	143 (76-245)	145 (102-248)	110 (56-209)	169 (107-264)	146 (76-245)	0.213
Prokalsitonin, ng/mL, medyan (IQR)	3.7 (1.2- 18.57)	2.66 (1.06-15.27)	3.67 (1.26-17.10)	4.18 (1.45-46.10)	7.72 (1.13-24.30)	0.832
Başlangıç laktat düzeyi, mmol/L, medyan (IQR)	3 (2-4)	6 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.990
6 saat sonraki laktat düzeyi, mmol/L, medyan (IQR)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)	0.860
Kan gazında pH, medyan (IQR)	7.4 (7.3-7.5)	7.4 (7.3-7.5)	7.4 (7.3-7.5)	7.45 (7.4-7.5)	7.45 (7.4-7.5)	0.19
Kan gazında PaO ₂ , medyan (IQR)	82 (70-108)	82 (66-120)	81 (71-110)	85 (77-107)	77 (69-108)	0.675
Kan gazında PaCO ₂ , medyan (IQR)	28 (23-36)	32 (22-41)	28 (23-36)	28 (23-32)	27 (23-36)	0.536
Kan gazında SaO ₂ , medyan (IQR)	95 (92-97)	95 (90-98)	95 (92-98)	95 (93-97)	94 (92-97)	0.731
Kan gazında HCO ₃ , medyan (IQR)	18 (14-22)	18 (13-22)	18 (13-22)	17 (16-22)	19 (16-23)	0.990
Kan gazında PaO ₂ /FiO ₂ , medyan (IQR)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.860
Kan glikozu, medyan (IQR)	128 (100-185)	145 (110-206)	112 (95-173)	125 (106-200)	141 (95-173)	0.351
Beyaz küre, 10 ³ /μL, medyan (IQR)	12 (6-21)	13 (7-25)	11 (7-18)	12 (6-21)	11 (0-22)	0.351
Nötrofil, 10 ³ /μL, medyan (IQR)	10 (4-15)	11 (5-22)	10 (5-15)	10 (3-16)	6 (0-12)	0.190
Hematokrit, %, medyan (IQR)	29 (25-37)	33 (26-39)	28 (25-36)	33 (26-40)	29 (24-33)	0.675
Hemoglobin, g/dL, medyan (IQR)	10 (8-12)	11 (8-12)	9 (8-12)	11 (8-13)	9 (8-10)	0.536
Platelet, 10 ³ /μL, medyan (IQR)	127 (57-266)	123 (57-295)	139 (59-287)	155 (82-258)	89 (25-253)	0.731

Hastaların kültür üremelerinde %44(n: 66) gr (-), %15(n: 23) gr (+), %4(n: 6) te fungal etken görülmüş olup kültür negatiflik oranı ise %37(n: 55) olarak görüldü. Hipotermik grupta %33(n: 12) gr (-), %19(n: 7) gr (+) ve %6(n: 2) fungal; normotermik grupta %37(n: 18) gr (-), %12(n: 6) gr (+) ve %6(n: 3) fungal; hipertermik hızlı çözünen grupta %50(n: 17) gr (-), %12(n: 4) gr (+) ve %3(n: 1) fungal; hipertermik yavaş çözünen grupta %62(n: 19) gr (-) ve %19(n: 6) gr (+) üreme görülmüştür. Gram negatif en sık mikroorganizma *Escherichia coli* ve gram pozitif en sık mikroorganizma *Staphylococcus haemolyticus* olarak görülmüş olup *Candida albicans* en sık üreyen fungal etkindir.

Etken mikroorganizma tablo-6'da ve kültür üreme grafiği şekil-10'da verilmiştir.

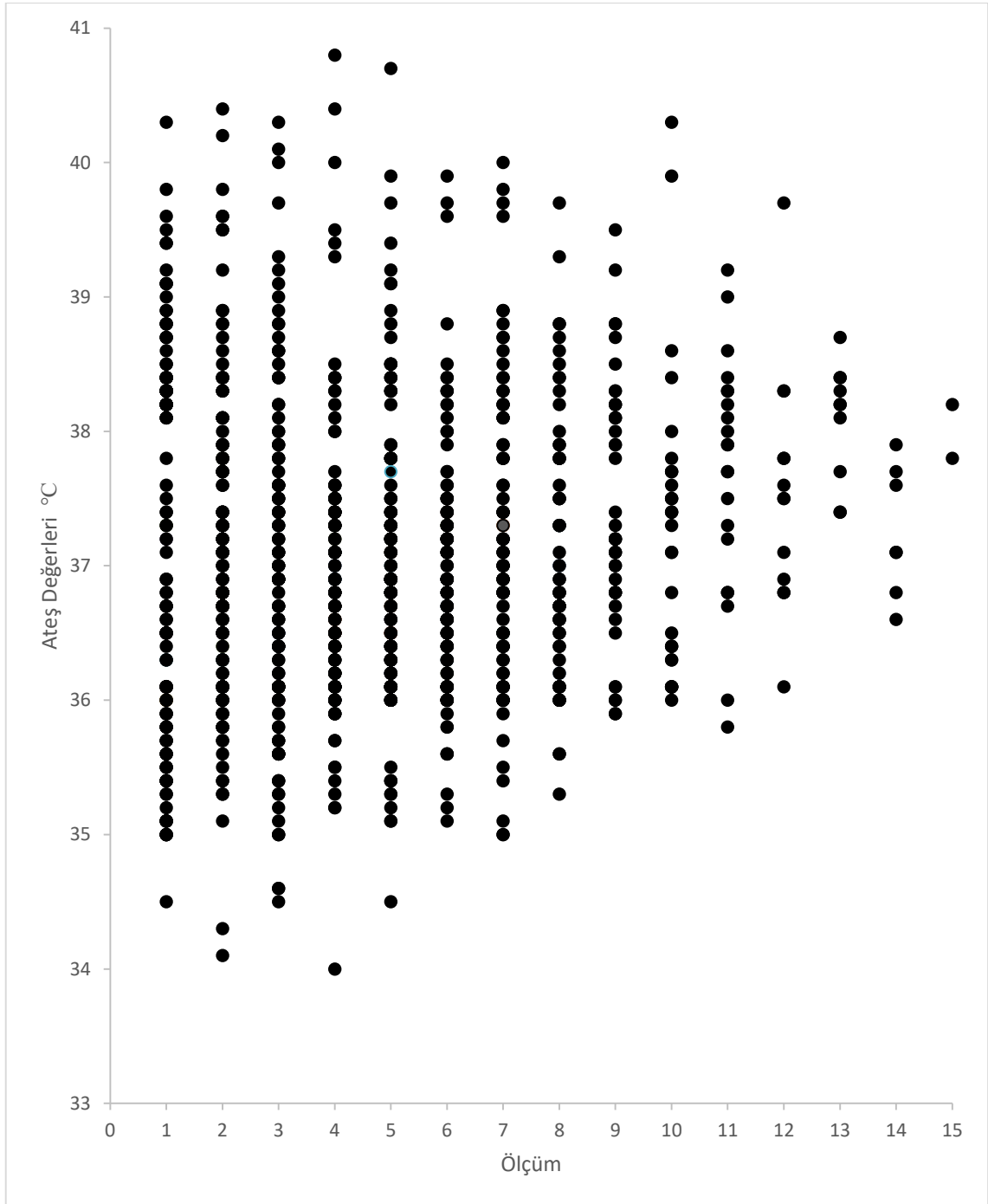
Tablo 6. Etken Mikroorganizma Tablosu

Etken Mikroorganizma	n	%
Gram negatif bakteriler	66	44
<i>Escherichia coli</i>	24	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	
<i>Serratia marcescens</i>	2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	
<i>Enterobacter spp.</i>	1	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	
Gram pozitif bakteriler	23	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	
<i>Streptococcus viridans</i>	1	
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	
<i>Enterococcus faecium</i>	2	
Mantar	6	4
<i>Candida albicans</i>	3	
<i>Candida glabrata</i>	2	
<i>Rhizopus spp.</i>	1	



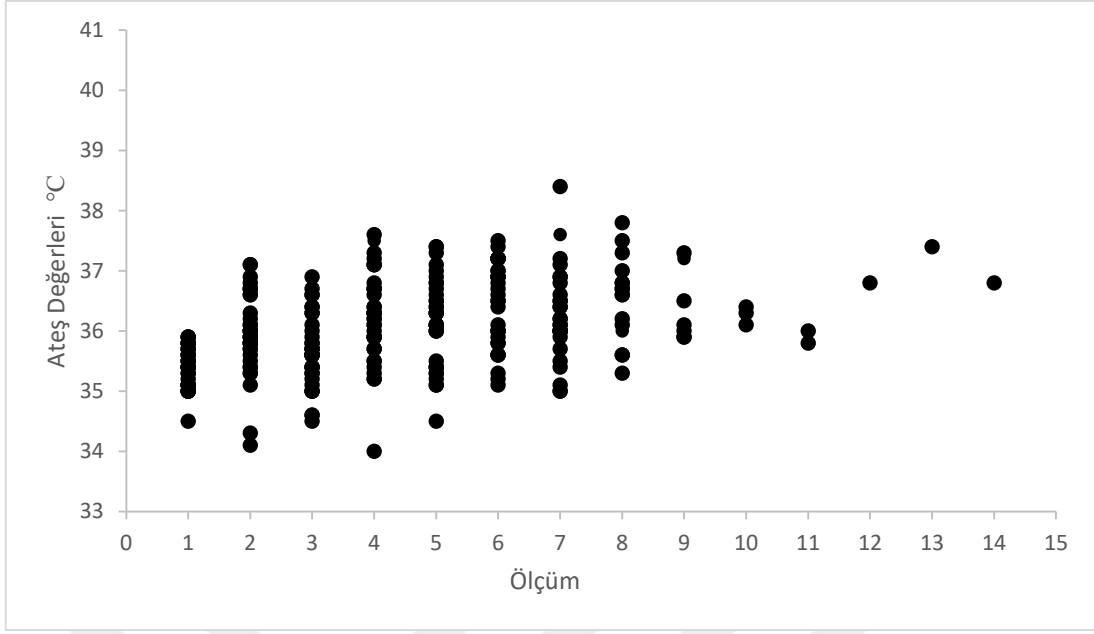
Şekil 10. Vücut Isısı Yörüngelerinin Kültür Üreme Grafiği

4.3. Vücut Isısı Yörüngesine Ait Veriler



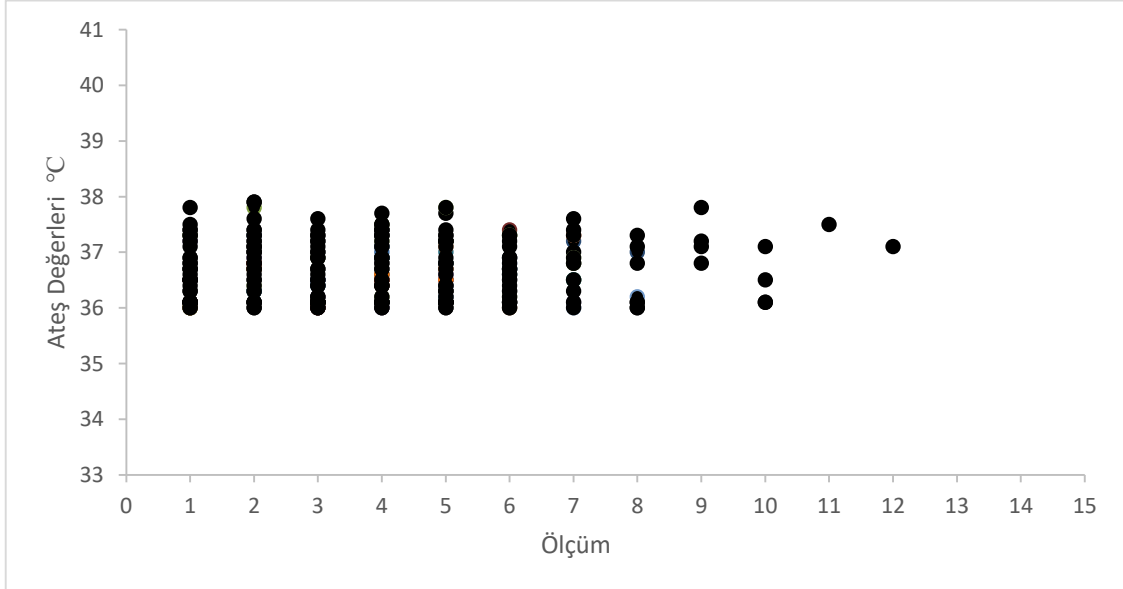
Şekil 11. Tüm Hastaların Noktasal Dağılım Grafiği

72 saat boyunca yakın ateş takibi yapılan 150 hastanın 1058 ateş ölçümü verileri kullanılarak yapılan noktasal dağılım grafiği yukarıdaki gibidir. Hastaların minimum ve maksimum ateş ölçüm değeri 34 ila 40,8 °C’dir



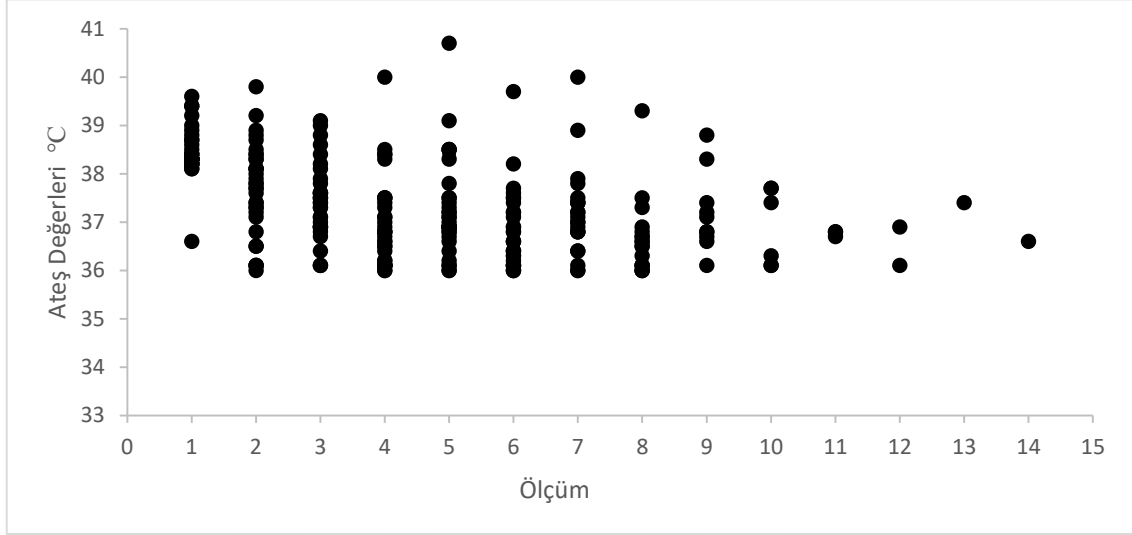
Şekil 12. Hipotermik grup ateş dağılım grafiği

Hipotermik gruptaki hastaların 72 saatlik ateş takibi boyunca ölçülen sıcaklık değerleri minimum ve maksimum 34 ila 38.4 °C'dir. Mortalitesi yüksek olup ateş ölçüm değerleri hipotermik, normotermik ve hipertermik seyretmiştir. En düşük ve en yüksek ateş ölçüm değerleri baz alınarak kayıt oluşturulmuştur.



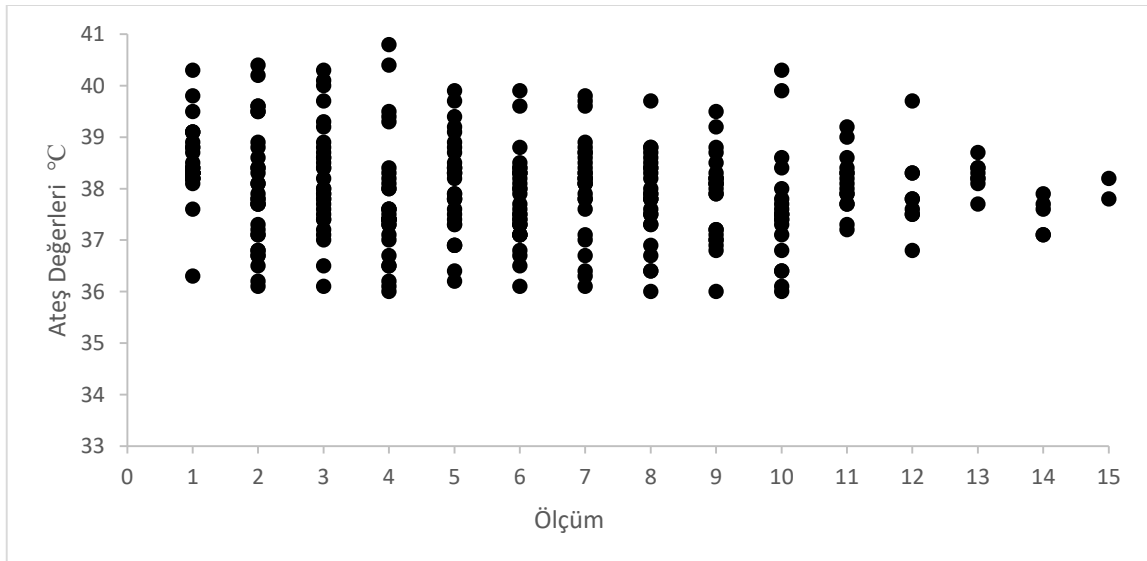
Şekil 13. Normotermik grup ateş dağılım grafiği

Normotermik grupta hastaların 72 saatlik ateş takibi boyunca ölçülen sıcaklık değerleri minimum ve maksimum 36 °C- 37,9 °C ‘dir. Bu hastalarda hipotermi ve hipertermi görülmemiştir. En düşük ve en yüksek ateş ölçüm değerleri baz alınarak kayıt oluşturulmuştur.



Şekil 14. Hipertermik hızlı çözünen grup ateş dağılım grafiği

Hipertermik hızlı çözünen grupta hastaların 72 saatlik takipleri boyunca ölçülen sıcaklık değerlerinde 36 °C altında ateş ölçülmemiştir. Minimum ve maksimum sıcaklık değeri 36 °C ila 40,7 °C ‘dir. En düşük ve en yüksek ateş ölçüm değerleri baz alınarak kayıt oluşturulmuştur.



Şekil 15. Hipertermik yavaş çözünen grup ateş dağılım grafiği

Hipertermik yavaş çözünen gruptaki hastaların 72 saatlik takipleri boyunca ölçülen sıcaklık değerlerinde 36 °C altında ateş ölçümü olmamıştır. Minimum ve maksimum sıcaklık değeri 36 °C ila 40,8°C 'dir. En düşük ve en yüksek ateş ölçüm değerleri baz alınarak kayıt oluşturulmuştur.



5. TARTIŞMA

Enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, heterojen bir sendromdur(1). Sepsis tablosunun içerdiği çoklu parametrik çalışmalar, gruplandırmalar ve tedavi yaklaşımları her geçen gün artarak devam etmektedir. Sepsis, akut organ disfonksiyonuna yol açan enfeksiyona karşı düzensiz bir bağışıklık tepkisi olarak tanımlanmış ve her yıl milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Konağın immün yanıtının anlaşılmasında önemli ölçüde ilerlemeler kaydedilmiştir ancak tedavi yanıtları açısından aynı derecede ilerleme kaydedilememiştir. Sepsis hastalarını tedavilere yanıt verebilen önceden tanımlanmamış alt kümeler veya fenotiplere ayırabilmemiz bizim hasta yönetimimizi daha elverişli hale getirecektir(5).

Ateş genellikle enfeksiyonun verdiği bir klinik yanıt olarak kabul edilse de birçok hasta normotermi ve hipotermi ile başvurabilmektedir. Çalışmalar gösteriyor ki vücut ısısı anormallikleri, enfekte hastalar için prognostik bilgi taşır. Bhavani SV. ve arkadaşlarının 3.basamak bir hastanede 12.413 kişi üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; hipotermimin artmış mortalite, ateşin ise azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(1). Vücut ısısı ayrıca bir hastanın altında yatan immünolojik durumunu ortaya çıkarabilir. İmmünolojik sistem ve özellikle inflamatuvar sitokinler termoregülasyonda önemli bir rol oynar(1).

Bizim çalışmamızda, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis tanısı ile takip edilen hastaların vücut ısısı yörüngelerine göre prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Sepsis tanılı hastalar vücut ısısı yörüngelerine göre yeni alt fenotiplere ayrıldı. Vücut ısısı yörüngelerinin her biri farklı demografik özelliklere, laboratuvar parametrelerine, fizyolojik özelliklere ve ölüm oranlarına sahipti. Vücut ısısı yörüngeleri, tedaviye yanıt veren alt fenotiplerin belirlenmesine yardımcı olup gelecekteki çalışmalarda yeni yaklaşımların oluşturulmasına rehberlik edecektir.

Hastanemizde daha önce bu konuyu içeren bir çalışma yapılmamış olup çalışmamız ileriki çalışmalar için de bir temel teşkil edecektir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bu prospektif çalışmaya sepsis tanılı 18 yaş ve üzeri 150 hasta alındı. Çalışmamızda, tüm hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 50-74) olup %49 (n: 73)'ü kadın cinsiyetteydi. Hastalar; %24(n: 36) 'ü hipotermik, %32(n: 49)'si normotermik, %23 (n: 34)'ü hipertermik hızlı çözünen ve %21(n: 31)'i hipertermik yavaş çözünen olarak 4 gruba ayrıldı. Hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen hasta gruplarında; mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), vazopressör aldığı süre (gün), renal replasman tedavi süresi (gün) ve yoğun bakım kalış süresi (gün) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Tüm hastaların ortalama hastane kalış süresi (gün) 14 (IQR 8-26) olup hipertermik yavaş çözünen grupta ortalama hastane kalış süresi (gün) en yüksek görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; 22 (IQR 9-37) $p=0,150$). Tüm hastaların yoğun bakım mortalitesi %64(n: 96) olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamızda; hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 50-74) olup hipotermik seyreden hasta grubunun ortalama yaşı, hipertermik hızlı çözünen gruba göre yüksek saptandı (sırasıyla; 70 (IQR 59-76), 64 (IQR 41-73), $p=0,026$). Tüm hastaların %40 (n: 60)'ı acil, %41 (n: 62)' i servis ve %19 (n: 28)'u yoğun bakımda sepsis tanısı almıştır. Bhavani SV. ve arkadaşlarının 3.basamak bir hastanede 12.413 kişi üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; hipotermik grup yaşı en yüksek grup olup ortalama yaş hayatta olanlarda 59 (IQR 45-71), hayatta olmayanlarda 66 (IQR 55-88) olarak görüldü ($p<0,001$)(1). Nobuhiro Asai ve arkadaşlarının 70 hasta üzerinde retrospektif tek merkezli kandidemi ilişkili enfeksiyon çalışmasında; tüm hastaların ortalama yaşı

72,4±12,1 olup hayatta olan grupta 71,9±11,4; hayatta olmayan grupta 73,2±13,5 olarak bulundu (62). Daniel O. Thomas-Ruddel ve arkadaşlarının sepsis hastalarında ateş ve hipotermi ile ilgili 6542 hastada yaptığı tek merkezli retrospektif bir çalışmada; tüm hastaların ortalama yaşını 70(IQR 59-77), hipotermik grubun ortalama yaşını 72(IQR 60-78) ve normotermik grubun ortalama yaşını 77(IQR 61-79) bulup hipertermik gruba göre anlamlı yüksek buldu ($p<0,001$) (63). Alaa Abood Najim Al-Wadees ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde takip edilen 100 sepsis hastasını içeren tek merkezli retrospektif çalışmada %36'sı acil, %62'si servis ve %2'si yoğun bakımda sepsis tanısı almıştır(4). Çalışmamız diğer yapılan çalışmalarla örtüşerek gösteriyor ki sepsiste vücut ısısının normal ve/veya normalden düşük seyretmesi artan yaş ile ilişkilidir. Sepsis nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı; acil servis başvurularında ve diğer yatan hasta servislerinde yoğun bakımda izole görülen sepsislere göre daha yüksek görülmektedir.

Çalışmamızda; ortalama Charlson komorbidite indeksi, hipotermik hasta grubunda 8 ± 3 ve normotermik hasta grubunda 7 ± 3 olup diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,006$). Bhavani SV. ve arkadaşlarının 3.basamak bir hastanede 12.413 kişi üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; hipotermik grup en fazla komorbiditeye sahip olup bu durum mortalite ile ilişkilendirilmiştir ($p<0,001$)(1). Nobuhiro Asai ve arkadaşlarının 70 hasta üzerinde retrospektif tek merkezli kandidemi ilişkili enfeksiyon çalışmasında; Charlson komorbidite indeksi; tüm hastalarda ortalama $3,5 \pm 2,7$ olup hayatta olan grupta ortalama $3,0 \pm 2,7$ ve hayatta olmayan grupta ortalama $4,6 \pm 2,4$ bulunmuştur. Hayatta olmayan grupta anlamlı yüksek görülmüştür ($p=0,012$) (62). Mokart D. ve arkadaşlarının postoperatif sepsis gelişen 93 malignite hastasında yaptığı tek merkezli prospektif kohort çalışmasında; ortalama Charlson komorbidite indeksi sepsis hastalarında $6,7 \pm 3$ ve sepsiste olmayan hastalarda 5 ± 3 olup Charlson komorbidite indeksi yüksek olan grupta prognoz istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü seyretmiştir ($p=0,015$)(64).

Seyed Hassan Emami-Razavi ve arkadaşlarının onkolojik cerrahi geçiren 223 hastada yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; sepsis gelişen hastalarda yaş ortalaması $53,7 \pm 8,5$ ve ortalama Charlson skoru $4,1 \pm 1,1$ olup sepsis gelişmeyen olgularda yaş ortalaması 49 ± 10 ve ortalama Charlson skoru $2,7 \pm 1,3$ bulunmuştur. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılık görülmüştür ($p<0,001$)(65). Siegbert Rieg

ve arkadaşlarının 459 asplenik hastada sepsis değerlendirilmesi için yaptığı tek merkezli prospektif kohort çalışmasında; Charlson komorbidite skoru ortanca <2, 2-3 ve >3 olarak gruplandırılmış olup yüksek Charlson komorbidite indeksi skoru, postplenektomi olan hastalarda ciddi sepsis/septik şok ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p<0,002$)(66). Bizim çalışmamızda; diğer gruplara göre mortalitesi yüksek olan hipotermik hasta grubunda Charlson komorbidite indeksinin de yüksek olması bu skorlamanın prognoz ve mortaliteye etkisini diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde göstermektedir. Charlson komorbidite indeksinin hipotermik ve normotermik grupta yüksekliği bu gruplarda ortanca yaşın da aynı şekilde daha yüksek olması ile ilişkilidir. Artan yaş komorbid hastalıkları özellikle de kardiyovasküler hastalık ve malignite sıklığını da beraberinde getirmektedir bu durum Charlson komorbidite indeks yüksekliğine direk etki etmiştir. Bir diğer nokta da sepsis hastalarının Charlson komorbidite indeksinin sepsiste olmayan hastalara göre yüksek bulunması; komorbidite yükünün immun disfonksiyona yol açarak hastanın baskılanmış enfeksiyon cevabına bağlanabilir.

Çalışmamızda; hastaların ortanca SOFA skoru 11 (IQR 7-14) ve ortanca APACHE II skoru 24 (IQR 20-29) olarak bulunmuş olup mortalitesi yüksek hipertermik yavaş çözülen ve hipotermik grupta SOFA skoru ve APACHE II skoru diğer iki gruba göre yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,065$, $p=0,090$). Seymour CW. ve arkadaşlarının sepsiste klinik fenotiplendirme amacıyla yaptığı 20.189 hastada çok merkezli prospektif kohort çalışmasında; tüm hasta gruplarının ortalama SOFA skoru $3,9\pm2,4$ olup mortalitesi yüksek olan sepsis hasta gruplarında ortalama SOFA skoru $6,6\pm3,7$ ile istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(5). Wei-Ke Kuo ve arkadaşlarının onkolojik malignitesi olan sepsis tanılı 279 hastada yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada; 180 günlük mortalite analizinde hayatta kalanlarda ortanca APACHE II skoru 19 (IQR 8-37) ve hayatta kalmayanlarda ortanca APACHE II skoru 22 (IQR 9-45) olarak bulunmuş olup hayatta kalmayanlarda APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,029$)(21). Seong Geon Lee ve arkadaşlarının 363 sepsis/septik şok hastasında yaptığı 3.basamak hastanede tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında; tüm hastaların ortanca SOFA skoru 9 (IQR 6-11) olup hayatta olan 215 hastanın ortanca SOFA skoru 7 (IQR 5-9) ve hayatta olmayan 148 hastanın ortanca SOFA skoru 11 (IQR 9-12) olarak bulunmuştur. SOFA skorunu hayatta olmayan hastalarda anlamlı yüksek

bulmuştur ($p<0,05$)(67). Sukyo Lee ve arkadaşlarının yaptığı prospektif tek merkezli gözlemsel çalışmada; organ yetmezliği olan 420 hastanın 142'si enfeksiyon dışı, 141'i sepsis ve 137'si septik şok olarak ayrılmış olup hastaların ortanca SOFA skoru sırasıyla 6 (IQR 3–8), 6 (IQR 5–8), 10 (IQR 8–12); hastaların ortanca APACHE II skoru sırasıyla 23 (IQR 18–29), 26 (IQR 22–32), 29 (IQR 25–33) bulunmuş. SOFA ve APACHE II skorları sepsis ve septik şok tablosundaki hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(68). Çalışmamız ile diğer çalışmalar karşılaştırıldığında SOFA ve APACHE II skoru sepsiste prognoz tayini ve mortalite açısından öngörücü skorlamalardır. Ancak bizim çalışmamızda SOFA ve APACHE II skorunun mortalitesi yüksek olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması yoğun bakım ünitesinde takip edilen sepsis hastalarında hematolojik malignite tablosu ile yatanlarda tam kan sayımında problemler, son dönem böbrek yetmezliği ile yatanlarda böbrek fonksiyon testlerinde ciddi problemler ve solunum yetmezliği ile yatanlarda da kan gazında oksijenizasyon problemleri gruplar arasında SOFA ve APACHE II skorlarında ciddi dalgalanmalara ve hesaplama noksanlıklarına sebep olmuştur.

Çalışmamızda; hastaların ortanca mNutric skoru 6 (IQR 5-7) olup mortalitesi yüksek hipotermik grubun ortanca mNutric skoru, mortalitesi düşük hipertermik hızlı çözünen grubun ortanca mNutric skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 7 (IQR 6-8), 5 (IQR 4-7), $p=0,008$). Manon CH. de Vries ve arkadaşlarının mekanik ventilatör destekli 475 kritik hastanın beslenme değerlendirilmesini içeren retrospektif tek merkezli kohort çalışmasında; hayatta olanlarda mNutric skor ortanca 5 (IQR 3-6) ve hayatta olmayanlarda ortanca 6 (IQR 5-7) olarak bulunmuş olup hayatta olmayanlarda anlamlı yüksek görülmüştür ($p<0,001$) (69). Amartya Mukhopadhyay ve arkadaşlarının 401 kritik hastada mNutric skorun 28 günlük mortaliteye etkisini içeren tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmasında; hayatta olanlarda ortalama mNutric skor $4,67\pm2,01$ ve hayatta olmayanlarda ortalama mNutric skor $6,16\pm1,56$ olarak bulunmuş olup hayatta olmayanlarda mNutric skor anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(70) (70). Çalışmamız ile diğer çalışmalar gösteriyor ki mNutric skor yüksekliği prognoz ve mortalite ile ilişkilidir. mNutric skor hipotermik hasta grubumuzda daha yüksek olması; bu grupta yaş, SOFA skoru, APACHE II skoru ve yoğun bakım kalış gün sayısı yüksek olması ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda IL-6

düzeyi ölçülemediği için Nutric skor yerine mNutric skor kullanılması maliyet etkinlik için daha kullanışlı olmuştur.

Çalışmamızda; hastaların %62(n:93) 'si ilk saat antibiyotik almış, %38(n:57)'i ilk saat antibiyotik almamış ancak gruplar arasında ilk saatte antibiyotik alma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,602$). Tüm hastalar incelendiğinde ilk saat antibiyotik alanların mortalitesi %62(n:58) ve ilk saatte antibiyotik almayanların mortalitesi %67(n:38) olarak bulunmuştur ancak istatistiksel fark saptanamamıştır ($p=0,594$).

Laura Evans ve arkadaşlarının 2021 yılı sepsis ve septik şok yönetimi uluslararası sağkalım klavuzunda; tedavi ve resüsitasyonun hemen başlamasını önermiştir. Olası septik şoku olan veya sepsis olasılığı yüksek olan yetişkinler için, antimikrobiyalleri ideal olarak 1 saat içinde uygulamalarını önermiştir. Şok olmaksızın olası sepsisi olan yetişkinler için, sepsisin ilk tanındığı zamandan itibaren 3 saat içinde antimikrobiyallerin verilmesini önermiştir(34). Seymour CW. ve arkadaşlarının 49.331 hastada sepsiste tedavi süresi ve mortalite analizi için yaptığı çok merkezli prospektif kohort çalışmasında; antibiyotik ve sıvı tedavisi ilk 3 saat içinde başlanan ve 3-12 saate kadar tedavisi geciken hastaların mortalitesi karşılaştırıldığında tedavisi geciken hasta grubunun mortalitesi %14 daha yüksek görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(71). Daniel O. Thomas-Ruddel ve arkadaşlarının sepsis hastalarında ateş ve hipotermi ile ilgili 6.542 hastada yaptığı tek merkezli retrospektif bir çalışmada; tüm hastaların ortanca antibiyotik başlanma zamanı(dk) 98 (IQR 15-305) olup hipotermik grubun ortanca antibiyotik başlanma zamanı(dk) 115 (IQR 20-305) olarak en yüksek bulunmuş. Mortalite antibiyotik başlanma zamanında gecikme ile korele anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,02$) (63). Çalışmamız diğer çalışmalarla benzer sonuçlar göstermesine rağmen istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Bunun sebebi; çalışmamızın tek merkez ve hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastaların sepsis odağına göre dağılımı; en sık %31 (47) solunumsal, %21 (31) gastrointestinal ve %16(24) üriner kaynaklı görülmüştür. Hastaların kültür üremelerinde %44(66) gr (-), %15(23) gr (+), %4(6) te fungal etken görülmüş olup kültür negatiflik oranı ise %37(55) olarak görüldü. Gram negatif en sık mikroorganizma Escherichia coli ve gram pozitif en sık mikroorganizma Staphylococcus haemolyticus

olarak görülmüş olup *Candida albicans* en sık üreyen fungal etkindir. Long Yang ve arkadaşlarının 640 hastada pozitif ve negatif kan kültürünün karşılaştırılmalı analizini içeren tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında; 640 sepsis hastanın 592 çalışmaya dahil edilmiş olup 274'ü (%46,3) kültür pozitif sepsis hastası, 318'i (%53,7) kültür negatif sepsis hastası olarak belirlendi (72). Byoung Soo Kwon ve arkadaşlarının pnömoni tanılı sepsis ve septik şok ile gelen 659 hasta üzerinde yaptığı tek merkezli retrospektif analizinde; 659 hastanın 376'sı sepsis tanısıyla yoğun bakıma kabul edilmiş olup 245 (%65) kültür pozitif ve 131 (%35) kültür negatif pnömoni olarak değerlendirilmiştir (73). Daniel O. Thomas-Ruddel ve arkadaşlarının sepsis hastalarında ateş ve hipotermi ile ilgili 6542 hastada yaptığı tek merkezli retrospektif bir çalışmada; %40,9 solunumsal ve %37 gastrointestinal kaynaklı sepsis odağı görülmüştür (63). Akira Komori ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptığı sepsis tanısı ile takip edilen 1184 hastayı içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada; kan kültür pozitifliği olan hastaların sepsis odağı en sık %25,2 üriner, %24,2 gastrointestinal ve %20,9 solunumsal kaynaklı bulunmuş olup kan kültür negatif olan hastaların sepsis odağı en sık %43,1 solunumsal, %28,4 gastrointestinal ve %10,5 üriner kaynaklı olarak bulunmuştur (74). Harm-Jan de Grooth ve arkadaşlarının yoğun bakımda septik şoklu hastalarda yaptığı 2006-2018 yılları arasında randomize kontrollü çalışmaların sistematik analizini içeren çalışmada; birden fazla enfeksiyon odağını içerecek şekilde %53 solunumsal %51 gastrointestinal %41 üriner olarak bulunmuş yine birden fazla mikroorganizma odağı etken olarak değerlendirilerek %25 gr (-), %22 gr (+) ve %18 kültür negatif olarak bulunmuştur (75). Lianghai Cao ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitelerinde sepsis tanılı 1604 hastada yaptığı çok merkezli prospektif bir çalışmada; sepsis odağı etkeni %50,4 gr (-), %34,5 gr (+) ve %13,7 fungal olarak görülmüştür. Etken mikroorganizmalar en sık gr (-) olarak %18 *Klebsiella pneumoniae* ve %15 *Escherichia coli*; en sık gr (+) olarak %5 *Metisiline* duyarlı *Staphylococcus aureus* ve %5 *Enterococcus* ve de en sık fungal etken olarak %7 *Candida* üremesi görülmüştür (20). Çalışmamız ile diğer çalışmalar karşılaştırıldığında sepsis odağı olarak en sık solunumsal, gastrointestinal ve üriner odaklar görülmektedir. Etken mikroorganizmalar olarak sepsis hastalarında en sık gr (-) etkenler görülmektedir. Üreyen mikroorganizmalara bakıldığında çeşitli farklılıklar görülmektedir. Bunun sebebini hasta, hastane ve yoğun bakım flora değişikliği açıklarken kültür alan kişilerde ve

kültürün çalışıldığı laboratuvarlardaki standardizasyon farklılığı da muhtemel sebeplerdendir. Kültür negatif sepsis sıklığı da ciddi sıklıkta göze çarpmakta olup antibiyotik başlama zamanı ve kültür alma zamanı uyumsuzluğu da bu konuda sıklığı artırmıştır. Kültür alınırken yapılan hatalar da kültür de üreme sıklığını etkilemektedir.

Çalışmamızda hastaların toplam %33(50)'ü steroid almış olup mortalitesi yüksek olan hipertermik yavaş çözünen grupta %42(15) ve hipotermik grupta %42(13) ile daha yüksek oranda steroid kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır($p=0,476$). Laura Evans ve arkadaşlarının 2021 yılı sepsis ve septik şok yönetimi uluslararası sağkalım klavuzunda; septik şoku olan ve vazopressör tedavisine belirli dozda sebat eden gereksinimi olan yetişkinler için intravenöz kortikosteroidlerin kullanılmasını önermiştir (34). Bhavani SV. ve arkadaşlarının 3.basamak bir hastanede 12.413 kişi üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; sepsis hastaları vücut ısısı yörüngesine göre 4 gruba ayrılmış olup hastane içi ölüm oranı en yüksek olan hipotermik hasta grubunda en yüksek steroid kullanımı görülmüş ve diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. ($p<0,001$)(1). Djillali Annane ve arkadaşlarının sepsis tedavisinde kortikosteroidleri içeren 4268 hastayı kapsayan çok merkezli toplam 33 randomize kontrollü çalışmanın analizinde; steroidler 28 günlük mortaliteyi %13 oranında azaltmıştır. Hem yoğun bakım ünitesi hem de hastane içi ölümler azalmıştır(10). Emily A. Vail ve arkadaşlarının 3.574 hastayı içeren septik şokta hidrokortizon, tiamin ve askorbik asit kullanımının etkilerine ait tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında; erken septik şoklu hastalarda hidrokortizon, tiamin ve askorbik asit alınması mortalitede düşüş ile ilişkili bulunamamıştır (76). Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar gösteriyor ki sepsiste steroid kullanımının mortaliteye etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma olup mortalitede düşüş verileri çelişkili bulunmuştur. Hastalarda sepsis tanısında rutin steroid kullanımı uygun olmayıp hastaların belirli dozda vazopressör kullanımı altında hipotansiyonu sebat ediyor ve dirençli septik şok tablosu var ise steroid kullanılması uygundur(34). Sepsiste hipotermik grupta ve hipertermik yavaş çözünen grupta yüksek steroid kullanımının nedeni net anlaşılmassa da immünolojik cevap ile sitokin düzeyinde değişiklik lehine yorumlanabilir. Çalışmalar, sepsisin, aynı anda hem proenflamatuar hem de antienflamatuar yanıtlarla karakterize olduğunu gösterirken; hastaların bireysel immünolojik karakterizasyonu belirsizliğini sürdürmektedir (1). Hipotermik grupta yüksek steroid ihtiyacını; o

popülasyonda vazopressör ihtiyacı sebat eden şok tablosu ve steroid gerektirecek ek hastalık oranının yüksekliğine bağlayabiliriz. Hipertermik yavaş çözünen gruptaki yüksek steroid kullanım oranını; o popülasyonda vazopressör ihtiyacı sebat eden şok tablosu sıklığı ve hiperinflamatuvar mekanizma hakimiyeti lehine yorumlayabiliriz. Bizim çalışmamızda steroid kullanımının oranının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasının sebebi olarak farklı etiyolojiler için de hastalarda steroid kullanılması (ateş, malignite, anti inflamatuvar etki ve adrenal yetmezlik gibi) mevcuttur. Steroid tercih zamanlamasında ve dozajlamada hasta bazlı karar vermedeki heterojenite de gruplar arasında anlamlılık olmaması sebepleri arasında sayılabilir.

Çalışmamızda hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen hasta gruplarında; mekanik ventilatörde kalma süresi (gün), vazopressör aldığı süre (gün), renal replasman tedavi süresi (gün) ve yoğun bakım kalış süresi (gün) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Vücut ısısı yörüngesine göre yoğun bakım mortalite durumunda; hipertermik yavaş çözünen grup ve hipotermik grup en yüksek mortaliteye sahipti. Hipertermik hızlı çözünen grup ise en düşük mortaliteye sahipti. Hipotermik, normotermik ve hipertermik yavaş çözünen gruplar hipertermik hızlı çözünen gruba göre daha mortal; ayrıca hipertermik yavaş çözünen grup hipotermik ve normotermik gruba göre daha mortal olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; %72(n: 26), %57(n: 28), %38(n: 13), %94(n: 29), $p<0,05$).

Bhavani SV. ve arkadaşlarının 3.basamak bir hastanede 12.413 kişi üzerinde yaptığı tek merkezli prospektif sepsis çalışmasında; sepsis hastaları vücut ısısı yörüngesine göre 4 gruba ayrılmış olup vazopressör ihtiyacı ve mortalite hipotermik grupta anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$)(1). Daniel O. Thomas-Ruddel ve arkadaşlarının sepsis hastalarında ateş ve hipotermi ile ilgili 6542 hastada yaptığı tek merkezli retrospektif bir çalışmada; hastalar vücut ısısı seyrine göre 4 gruba ayrılmış olup hipotermik gruptaki hastaların renal replasman ihtiyacı, yoğun bakım mortalitesi, hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalitesi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (63). Paul Jeffrey Young ve arkadaşlarının ateş yanıtının yoğun bakım mortalitesi ile ilişkisini gösteren çalışmasında ilk 24 saatte yükselen ateşin azalmış mortalite ile ilişkisini göstermiştir. Hastaların hipotermik ve hipertermik sebat eden ateşlerinin de mortalite artışına katkısını göstermiştir (60). Seymour CW. ve arkadaşlarının 49.331 hastada sepsiste tedavi süresi

ve mortalite analizi için yaptığı çok merkezli prospektif kohort çalışmasında; sepsis hastaları hemodinamik durumları, laboratuvar parametreleri, klinik seyirleri ve ek hastalıklarına göre α , β , γ ve δ olarak 4 gruba ayrılmış. Gruplardan δ grubu hemodinamik durum, laboratuvar parametreleri ve klinik seyir olarak prognozu en kötü grup olup mekanik ventilatör desteği gün sayısı, vazopressör aldığı gün sayısı, yoğun bakım ihtiyacı yüzdesi ve hastane mortalitesi en yüksek grup olarak bulunmuştur (5). Sepsis hastalarını fenotipik olarak sınıflandırırken vücut ısısı yörüngesi kullanımı hasta uyumu, maliyet ve klinik pratiklik açısından ciddi avantajlar sağlamaktadır. Vücut ısısı düzeyleri sepsis için ciddi öngörücü parametreler olup immünolojik fenotiplendirmede rol oynayabilir (77). Tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β ve IL-6 ateş cevabının altında yatan araçlardır ve IL-10'un da ateş termoregülasyonunda rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır. Sıcaklık yörüngesi gruplarının kendi içinde ne düzeyde sitokin cevaplarına sahip olduğu tespit edilirse, bu gruplar septik hastalarını karakterize etmede kolayca erişilebilir bir yol olabilir ve bu da hedefe yönelik tedaviye yol gösterebilir. Sıcaklık yörünge grupları sepsiste immünsüpresif ve immünstimülatör tedavi arasındaki kararı yönlendirmek amacıyla hiper ve hipoinflamatuar durumları ayırt etmek için kullanılabilir(1).

Çalışmamız ile sepsiste fenotipik sınıflandırma içeren diğer çalışmalar değerlendirildiğinde; sepsiste hipotermik seyreden hasta gruplarında mekanik ventilatör ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, renal replasman ihtiyacı ve yoğun bakım kalış süresi yüksektir. Ancak çalışmamız ile diğer çalışmalar arasında farklılık olarak öncelikle hipertermik yavaş çözünen yani vücut ısısı seyri tedavi dirençli olarak yüksek sebat eden hastaların çalışmamızda prognozu hipotermik hasta grubu gibi seyretmesi sayılabilir. Bu durum diğer çalışmalarda görülmemiştir. Bunun sebebi olarak hastalar fenotipik sınıflandırılırken çalışılan hasta popülasyonlarında yaş, ek hastalık, SOFA skoru, APACHE II skoru ve tedavi yaklaşımları arasında çeşitli farklılıklar olması gösterilebilir. Ayrıca sebebi net olarak açıklanamasa da çalışmamızın yapıldığı hasta popülasyonlarında ileri yaşlı ve son dönem malignitesi olan hastaların her grupta heterojen olarak bulunması da sağ kalımı ciddi olarak etkilemiştir.

Sonuç olarak; bu fenotiplerin klinik faydasını belirlemek ve hasta sonuçları üzerine etkilerini saptamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1. Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmanın tek merkezli olması ve power analizinin yapılmaması kısıtlılıkların başında gelmektedir.

Sepsis tanısıyla acil servis ve/veya kliniklerden yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların vücut ısısı yanıtına göre sınıflandırılması, öncesinde uygulanan antipiretik tedavi ve vital bulguların takibindeki uyumsuzluklar nedeniyle standardizasyon açısından problemler içermektedir. Bu fenotipler için immünolojik temeli doğrulamak adına sitokin seviyeleri gibi immünolojik belirteçlere sahip değiliz. Yörünge grupları ve immünolojik belirteçlerin birlikteliğinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Farklı sıcaklık yörüngelerine katkıda bulunabilecek olan enfeksiyon bölgesini ve patojeni gösterdik ancak antibiyotiklerin yeterliliğinin kontrolü çalışmamızdaki eksikliklerdendir. Antibiyotiklerin rolü konusunda daha fazla araştırma yapılması ve sıcaklık yörüngesinde asetaminofen gibi ilaçların fenotipleri nasıl etkilediğini belirlemek gereklidir. Vücut ısısı yörüngeleri fenotipik olarak ayrılırken sadece sıcaklık seyri kullanılması; komorbiditesi fazla, ileri yaşlı ve son dönem malignitesi olan hastaların her grupta ihtiva ederek homojenizasyonunu etkilemiştir.

6.SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları YBÜ'nde 1 yılda (Eylül 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında) sepsis tanısıyla takip edilen hastaların yoğun bakım ünitesindeki klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek amacıyla yapılan prospektif çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1.Çalışmaya 150 sepsis hastası dahil edildi
2. Hastaların %49(74)'u kadın cinsiyetteydi. Tüm hastaların ortalama yaşı 65 (IQR 50-74) olarak bulundu. Hipotermik ve normotermik grubun ortalama yaşı diğer iki gruba göre anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla; 70 (IQR 59-76), 70 (IQR 54-77), $p=0,026$).
3. Hastaların yoğun bakıma yatış nedeni en sık %79 (118) ile sepsis/septik şok olup %7 (11) solunum yetmezliği, %4 (6) nörolojik sebepler, %3 (4) renal sebepler, %1 (2) kardiyovasküler sebepler, %2 (3) postoperatif sebepler ve %4 (6) 'sı diğer nedenler olarak görüldü.
4. Hastalar; %24(36) 'ü hipotermik, %32(49)'ü normotermik, %23(34)'ü hipertermik hızlı çözünen ve %21(31)'i hipertermik yavaş çözünen olarak 4 gruba ayrıldı.
5. Charlson komorbidite indeksi; hipotermik hasta grubunda 8 ± 3 ve normotermik hasta grubunda 7 ± 3 olup diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($\pm SD$; $p=0,006$).
6. Hastaların ortalama SOFA skoru 11 (IQR 7-14) ve ortalama APACHE II skoru 24 (IQR 20-29) olarak bulunmuş olup mortalitesi yüksek hipertermik yavaş çözünen ve hipotermik grupta SOFA skoru ve APACHE II skoru diğer iki gruba göre yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,065$, $p=0.090$).

7. Çalışmamızda; hastaların ortanca mNutric skoru 6 (IQR 5-7) olup hipotermik grupta ortanca 7 (IQR 6-8) ile hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,008$).

8. Çalışmamızda; hastaların %62(n:93) 'si ilk saat antibiyotik almış, %38(n:57)'i ilk saat ab almamış ancak gruplar arasında ilk saatte antibiyotik alma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p=0,602$). Tüm hastalar incelendiğinde ilk saat antibiyotik alanların mortalitesi %62(n:58) ve ilk saatte antibiyotik almayanların mortalitesi %67(n:38) olarak bulunmuştur ancak istatistiksel fark saptanamamıştır ($p=0,594$).

9. Hastaların sepsis odağına göre dağılımı; %31 (47)'i solunumsal, %21 (31)'i gastrointestinal ve %16(24) üriner kaynaklı görülmüştür.

10. Hastaların kültür üremelerinde %44(66) gr (-), %15(23) gr (+), %4(6) te fungal etken görülmüş olup kültür negatiflik oranı ise %37(55) olarak görüldü. Gram negatif en sık mikroorganizma Escherichia coli ve gram pozitif en sık mikroorganizma Staphylococcus haemolyticus olarak görülmüş olup Candida albicans en sık üreyen fungal etkindir.

11. Hastaların toplam %33(50)'ü steroid almış olup hipertermik yavaş çözünen grupta %42(15) ve hipotermik grupta %42(13) ile daha yüksek oranda steroid kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır($p=0,476$).

12. Çalışmaya alınan hastaların ortanca; ortalama arteriyel kan basıncı 59 (IQR 54-70) mmHg, kalp hızı 112 (IQR 99-121) atım/dk, CRP değeri 143 (IQR 76-245) mg/L ve prokalsitonin değeri 3,7 (IQR 1,2-18,57) mg/ml idi. Hastaların başlangıç laktat düzeyi ortanca 3 (IQR 2-4) mmol/L olup 6 saat sonra görülen kontrol laktat düzeyi ortanca 2 (IQR 1-4) olarak görüldü. Hastaların ortanca; başlangıç laktat ve 6 saat sonraki laktat düzeyi vücut ısısı yörüngelerine göre karşılaştırıldığında anlamlılık bulunamamıştır (sırasıyla; $p=0,990$; $p=0,860$). Ortalama arteriyel kan basıncı, kalp hızı, CRP, prokalsitonin, kan gazı, glikoz ve tam kan sayısı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p>0,05$).

13. Mekanik ventilatörde kalma süresi (gün) ortanca; hem hipotermik grupta 4 (IQR 2-10) hem de hipertermik yavaş çözünen grupta 4 (IQR 2-16) olarak istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,028$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre; hipertermik yavaş çözünen grup, hipertermik hızlı çözünen ve normotermik gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,021$; $p=0,003$; $p=0,026$).

14. Vazopressör aldığı süre (gün) ortanca; hipotermik grupta 4 (IQR 2-9) ve hipertermik yavaş çözünen grupta 6 (IQR 3-15) olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,002$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre; hipertermik yavaş çözünen grup, hipertermik hızlı çözünen ve normotermik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,005$; $p=0,009$).

15. Renal replasman tedavi süresi (gün) ortanca, hipotermik grupta 2 (IQR 0-3) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,013$). Hipotermik grup, hipertermik hızlı çözünen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,004$).

16. Yoğun bakımda kalış süresi (gün) ortanca; hipotermik grupta 10 (IQR 5-16) ve hipertermik yavaş çözünen grupta 9 (IQR 4-21) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür($p=0,002$). Hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen grup; hipertermik hızlı çözünen gruba göre ortanca yoğun bakım kalış süresi (gün) olarak istatistiksel anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla $p=0,030$; $p=0,036$).

17. Tüm hastaların hastane kalış süresi (gün) ortanca 14 (IQR 8-26) olup hipertermik yavaş çözünen grupta ortanca 22 (IQR 9-37) ile en yüksek görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır($p=0,150$).

18. Hastaların %64 (n: 96)'ü mortal seyredip hipotermik ve hipertermik yavaş çözünen grupta yüksek; hipertermik hızlı çözünen grupta düşük mortalite görülmüştür. Yoğun bakım mortalitesi açısından 4 grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmüştür (sırasıyla; %72 (n: 26); %57 (n: 28); %38(n: 13); %94 (n: 29); $p<0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327-35.
2. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077.
3. 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;315(8):801-10.
4. Al-Wadees AAN, Al-Khayyat AN, Yaqoob QA. The Outcome of Sepsis Patients Admitted to the Intensive Care Unit: Experience of 100 Cases. *Med Arch*. 2021;75(1):35-40.
5. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-17.
6. Dartiguelongue JB. Systemic inflammation and sepsis. Part II: Functional consequences of the storm. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):e1-e10.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
8. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009: Statistical Brief #122. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD)2006.
9. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1450-7.
10. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD002243.
11. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241-9.

12. Buchman TG, Simpson SQ, Sciarretta KL, Finne KP, Sowers N, Collier M, et al. Sepsis Among Medicare Beneficiaries: 3. The Methods, Models, and Forecasts of Sepsis, 2012-2018. *Crit Care Med.* 2020;48(3):302-18.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
14. Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the Microbiome: A Vicious Cycle. *J Infect Dis.* 2021;223(12 Suppl 2):S264-S9.
15. Silva MMM, Oliveira-Figueiredo DST, Cavalcanti ADC. Prevalence and factors associated with sepsis and septic shock in oncological patients in intensive therapy. *Rev Bras Enferm.* 2021;75(1):e20201338.
16. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998;26(12):2078-86.
17. Reacher MH, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ.* 2000;320(7229):213-6.
18. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest.* 2016;150(6):1251-9.
19. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-64.
20. Cao L, Xiao M, Wan Y, Zhang C, Gao X, Chen X, et al. Epidemiology and Mortality of Sepsis in Intensive Care Units in Prefecture-Level Cities in Sichuan, China: A Prospective Multicenter Study. *Med Sci Monit.* 2021;27:e932227.
21. Kuo WK, Hua CC, Yu CC, Liu YC, Huang CY. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(1 Pt 2):276-81.
22. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-69.

23. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-51.
24. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmieg RE, Jr., Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J Immunol*. 2001;166(11):6952-63.
25. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):98-104.
26. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. 2009;35(7):1255-60.
27. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2302-8.
28. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*. 2000;28(8):3019-24.
29. Jackson AC, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci*. 1985;12(4):303-7.
30. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(4):220-8.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
33. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Crit Care Med*. 1982;10(2):86-95.

34. 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;47(11):1181-247.
35. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest.* 1987;91(6):883-8.
36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
37. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):547-54.
38. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, 3rd, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2019;155(6):1109-18.
39. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):202-10.
40. Lane DJ, Wunsch H, Saskin R, Cheskes S, Lin S, Morrison LJ, et al. Association Between Early Intravenous Fluids Provided by Paramedics and Subsequent In-Hospital Mortality Among Patients With Sepsis. *JAMA Netw Open.* 2018;1(8):e185845.
41. Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, Charpentier J, Guerot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):180-90.
42. Sethi M, Owyang CG, Meyers C, Parekh R, Shah KH, Manini AF. Choice of resuscitative fluids and mortality in emergency department patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):625-9.

43. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21.
44. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1859-65.
45. Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *CMAJ Open*. 2016;4(4):E569-E77.
46. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1445-53.
47. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(5):1127-33.
48. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):519-27.
49. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, Attanasio M, Naro AR, Raineri SM, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):CD004920.
50. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, Orgeas MG, Adrie C, Souweine B, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1139-46.
51. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(15):1555-64.

52. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):979-83.
53. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(3):255-60.
54. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681-91.
55. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1330-49.
56. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Koulenti D, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey. *Crit Care.* 2013;17(6):R289.
57. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1531-5.
58. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1656-62.
59. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):668-73.
60. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med.* 2012.
61. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest.* 2000;117(3):855-69.
62. Asai N, Ohashi W, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, et al. Combination of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score and Charlson Comorbidity Index (CCI) could predict the severity and prognosis of

- candidemia more accurately than the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):77.
63. Thomas-Ruddel DO, Hoffmann P, Schwarzkopf D, Scheer C, Bach F, Komann M, et al. Fever and hypothermia represent two populations of sepsis patients and are associated with outside temperature. *Crit Care.* 2021;25(1):368.
 64. Mokart D, Leone M, Sannini A, Brun JP, Tison A, Delperro JR, et al. Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;95(6):776-81.
 65. Emami-Razavi SH, Mohammadi A, Alibakhshi A, Jalali M, Ghajarzadeh M. Incidence of Post-Operative Sepsis and Role of Charlson Co-Morbidity Score for Predicting Postoperative Sepsis. *Acta Med Iran.* 2016;54(5):318-22.
 66. Rieg S, Bechet L, Naujoks K, Hromek J, Lange B, Juzek-Kupper MF, et al. A Single-Center Prospective Cohort Study on Postsplenectomy Sepsis and its Prevention. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa050.
 67. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24835.
 68. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):8.
 69. de Vries MC, Koekkoek WK, Opdam MH, van Blokland D, van Zanten AR. Nutritional assessment of critically ill patients: validation of the modified NUTRIC score. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(3):428-35.
 70. Mukhopadhyay A, Henry J, Ong V, Leong CS, Teh AL, van Dam RM, et al. Association of modified NUTRIC score with 28-day mortality in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1143-8.
 71. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-44.

72. Yang L, Lin Y, Wang J, Song J, Wei B, Zhang X, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between Positive and Negative Blood Culture Septic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist.* 2021;14:4191-205.
73. Byoung Soo K, Sang Ho C, Younsuck K, Jin-Won H, Sang-Bum H, Chae-Man L. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia. *J Crit Care.* 2019;54:14-9.
74. Komori A, Abe T, Kushimoto S, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, et al. Characteristics and outcomes of bacteremia among ICU-admitted patients with severe sepsis. *Sci Rep.* 2020;10(1):2983.
75. 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.
76. Vail EA, Wunsch H, Pinto R, Bosch NA, Walkey AJ, Lindenauer PK, et al. Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine in Adults with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(11):1531-9.
77. Drewry AM, Fuller BM, Bailey TC, Hotchkiss RS. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. *Crit Care.* 2013;17(5):R200.