

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE SEPTİK ŞOK HASTALARININ
İZLEMİNDE DİYASTOLİK ŞOK İNDEKSİ VE
VİTAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. HAVVA ŞEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE SEPTİK ŞOK HASTALARININ
İZLEMİNDE DİYASTOLİK ŞOK İNDEKSİ VE
VİTAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAVVA ŞEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. BAŞAK BAYRAM

Teşekkürler

Bu günlere gelebilmemde emeği olan, beni büyüten, yetiştiren ve sevgileriyle her daim yanımda olan aileme;

Bu uzun ve zorlu asistanlık sürecince desteğini esirgemeyen, hayatımı güzelleştiren, kıymetli yol arkadaşım Dr. Taner Ekinci'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca yeri geldiğinde bir abla yeri geldiğinde bir hoca olan, her daim rol model olarak alacağım, mesleki bilgi ve tecrübeleriyle sonsuz katkısı olan, uzman olmamda ve tez çalışmamda büyük emeği bulunan Doç. Dr. Başak Bayram'a;

Bilgi, tecrübe, yöneticilik deneyimleri ile örnek olan, asistanlığım boyunca desteği ve katkısını esirgemeyen Acil Tıp ABD. Başkanımız Prof. Dr. Figen Coşkun'a;

Uzmanlık sürecimin ilk gününden itibaren akademik bilgi, beceri ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, hekimliğine ve akademik bilgisine hayran olduğum Prof.Dr. Ersin AKSAY'a;

Klinik tecrübeleri ile yol gösteren, uzmanlık sürecimde güler yüzünü esirgemeyen, sosyal alanlarda da ne kadar iyi olabileceğini gösteren Prof.Dr. Sedat YANTURALI'ya;

Etik ve sosyal konularda tecrübelerini esirgemeyen, hekimlikte insan ilişkilerinin ne kadar önemli olduğunu öğreten Prof.Dr. Gürkan ERSOY'a;

Uzmanlık sürecimde mesleki bilgi ve birikimleri ile katkısı bulunan; olaylara her zaman bardağın dolu tarafından bakarak pozitif düşünmeyi öğreten, renkli, sevecen kişiliği ile bir abla ve bir hoca olarak her daim desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Neşe ÇOLAK'a;

Kararlı duruşu ve mesleki disiplini ile hekimlik hayatıma katkısı bulunan, adalet duygusu ve hakkaniyet konusunda ödün vermeden örnek bir duruş sergileyen, hekimlik hayatımda bilimin ışığında gitmenin en doğru yol gösterici olduğunu kendisinden öğrendiğim, uzmanlık sürecimde desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Rıdvan ATILLA'ya;

Acil serviste geçirdiğim anları güzel kılan, ekip ruhuyla gece gündüz çalıştığım başta eşkıdemlerim Dr. Recep Murat Mert, Dr. Tamer Ceylan'a; uzman olarak aramızdan ayrılan her daim desteklerinin hissettiği Uzm. Dr. Ali Ünal, Uzm. Dr. Erdem Sivas, Uzm. Dr. Yağız Kağan Ergün, Uzm. Dr. Servan Küçük'e; tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Ayşen Aydın, Dr. Şeyma Özaslan, Dr. Ömer Yasir Boz ve Dr. Alanur Tarhan'a ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım hemşire, paramedik, sekreter, personel ve güvenlik görevliklerine;

en içten dileklerimle sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Havva Şen
İZMİR- Mart 2022



İÇİNDEKİLER

I. TABLO DİZİNİ.....	V
II. ŞEKİL DİZİNİ.....	VI
III. KISALTMALAR.....	VII
IV. ÖZET	IX
V. SUMMARY	XI
VI. GİRİŞ VE AMAÇ	1
VII. GENEL BİLGİLER	3
A. SEPSİS VE TANIMLAR	3
<i>Enfeksiyon ve Bakteriyemi</i>	<i>3</i>
<i>Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)</i>	<i>3</i>
<i>Sepsis-1</i>	<i>4</i>
<i>Ağır (Şiddetli) Sepsis</i>	<i>4</i>
<i>Sepsis-3</i>	<i>6</i>
<i>SOFA Skoru</i>	<i>7</i>
<i>Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)</i>	<i>10</i>
<i>Sistolik Şok İndeksi (SŞİ)</i>	<i>11</i>
<i>Diastolik Şok İndeksi (DŞİ)</i>	<i>12</i>
<i>Ortalama Şok İndeksi (OŞİ)</i>	<i>12</i>
B. ETİYOLOJİ.....	12
C. PATOFİZYOLOJİ	13
D. KLİNİK BULGULAR.....	15
E. SEPSİS YÖNETİMİ.....	16
<i>Tarama ve erken tedavi.....</i>	<i>18</i>
<i>Enfeksiyon.....</i>	<i>19</i>
<i>Hemodinamik yönetim</i>	<i>22</i>
<i>Ventilasyon</i>	<i>23</i>
<i>Ek tedaviler.....</i>	<i>25</i>
<i>Bakım hedefleri ve uzun vadeli sonuçları</i>	<i>26</i>
VIII. GEREÇ VE YÖNTEM	28
ÇALIŞMANIN TÜRÜ	28
ÇALIŞMANIN EVRENİ.....	28
DAHİL ETME/DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	28
YÖNTEM VE VERİLERİN TOPLANMASI	29
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
IX. BULGULAR	32

X. TARTIŞMA.....	43
A. KISITLILIKLAR.....	50
XI. SONUÇ	51
XII. KAYNAKÇA.....	52



I. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Sepsis'te sık görülen belirti ve bulgular (Sepsis-2).....	5
Tablo 2. Sepsis ve septik şok tanımları.....	7
Tablo 3. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)	8
Tablo 4. Puanlara göre SOFA skorunun mortaliteyi öngörmedeki oranları	8
Tablo 5. Charlson Komorbidite İndeksi.....	11
Tablo 6. SSC güncellemelerinde yıllara göre tedavi değişimi.....	20
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların enfeksiyon odakları	33
Tablo 8. Enfeksiyon odakları ile kan kültürü sonuçları arasındaki ilişki.	33
Tablo 9. Kültür alınması ile sağkalımın ilişkisi	34
Tablo 10. Hastaların acil servisteki sonlanımı	34
Tablo 11. Acil serviste verilen tedaviler	35
Tablo 12. Hastalara uygulanan tedaviler ile 28 günlük mortalite ilişkisi	36
Tablo 13. Hastaların başvuru özellikleri ile mortalite karşılaştırma.....	36
Tablo 14. Hastaların başvuru özelliklerinin tek değişkenli lojistik regresyonla analizi	37
Tablo 15. Laktat düzeyleri ile vital bulgular arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	37
Tablo 16. Laktat klerensi ve vital bulgulardaki klerenslerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 17. Vazopresör tedaviye bağlı olan vital bulgulardaki değişiminin mortalite ile ilişkisi	39
Tablo 18. Vazopresör öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin mortalite için ROC eğrisi değerleri	41
Tablo 19. Çalışmamızdaki VP öncesi ROC eğrisi değerleri ile Ospina ve ark.'nın çalışmasının ROC eğrisi değerleri.....	48
Tablo 20. Çalışmamızdaki VP sonrası 4. saat ROC eğrisi değerleri ile Ospina ve ark.'nın çalışmasının ROC eğrisi değerleri.....	49

II. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Sepsis tetikleyicileri (Şekil (45) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır).	14
Şekil 2. Çalışma Akış Şeması	32
Şekil 3. Q1-Q2-Q3-Q4'te ölçülen parametrelerin mortalite için ROC eğrisi	40
Şekil 4. İlk hipotansiyon-Q1-Q2-Q3 ve Q4 zaman dilimlerinde OAB, OŞİ, SŞİ ve DŞİ'nin değişimleri (VP öncesi (Q1), VP tedavisinin 1. saati (Q2), VP tedavisinin 2. saati (Q3) ve VP tedavisinin 4. saati (Q4))	42



III. KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ACCP/SCCM:	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
APACHE II:	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II
ARDS:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
DAMPs:	Hasarla İlişkili Moleküler Paternler
DIC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DŞİ:	Diastolik Şok İndeksi
DVT:	Derin Ven Trombozu
ECMO:	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EGDT:	Early Goal-Directed Therapy
ESICM:	Avrupa Yoğun Bakım Derneği
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GKS:	Glaskow Koma Skoru
HFNO:	Yüksek Akımlı Nazal Oksijen
MEDS:	Acil Serviste Sepsis Mortalite Skoru
MEWS:	Modifiye Erken Uyarı Skoru
MOY:	Çoklu Organ Yetmezlik
MRSA:	Metisilin Dirençli Staf. Aureus
MV:	Mekanik Ventilator
NE:	Norepinefrin
NEWS:	Ulusal Erken Uyarı Skoru
NIV:	Non İnvaziv Ventilator
NMBA:	Nöromusküler Blokaj Ajanları
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
OŞİ:	Ortalama Şok İndeksi
PAMPs:	Patojen İlişkili Moleküler Paternler

PEEP:	Ekspiryum Sonu Basıncı
PIRO:	Yatkınlık-Enfeksiyon-Yanıt-Organ Disfonksiyonu
P _{plato} :	Plato Basıncı
PRRs:	Patern Tanımlama Reseptörleri
PTE:	Pulmoner Tromboemboli
RL:	Ringer Laktat
qSOFA:	Sepsis İlişkili Organ Yetmezliğini Hızlı Değerlendirme Skoru
RBC:	Kırmızı Kan Hücresi
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SCCM:	The Society of Critical Care Medicine-Amerikan YB Derneği
SF:	Serum Fizyolojik
SIRS:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
SOFA:	Sepsis İlişkili Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru
SSC:	Sepsiste Sağkalım Kampanyası
SŞİ:	Sistolik Şok İndeksi
VP	Vazopresör
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi

IV. ÖZET

Acil Serviste Septik Şok Hastalarının İzleminde Diyastolik Şok İndeksi ve Vital Bulguların Karşılaştırılması

Havva Şen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Giriş: Şokun ciddiyetinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde şok indeksinin etkin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte septik şokta temel patoloji periferik vazodilatasyondur ve diyastolik kan basıncının sistolik kan basıncından daha fazla etkilenmesi beklenir. Bu çalışmada sepsis ve septik şok hastalarında sonlanımı öngörmede ve tedavi yanıtının izleminde diyastolik şok indeksinin [DŞİ, kalp hızı/ diyastolik kan basıncı] etkinliğini değerlendirilmeyi, diğer vital bulgular ve şok indeksleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01.07.2019-01.07.2021 tarihleri arasında acil servisimize başvuran ve vazopresör tedavi alan Sepsis-3 tanı kriterlerine göre sepsis ve septik şok tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuruda yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, sepsis odağı, antibiyotik ve 2 L intravenöz sıvı verilme süreleri, intravenöz sıvı tedavisi sonrası ve vazopresör tedavisi öncesi ile sonrasındaki vital bulguları, kan gazı ve biyokimyasal sonuçları kayıt altına alındı. Diyastolik, sistolik ve ortalama şok indeksleri, SOFA skoru, Charlson komorbidite indeksleri hesaplandı. Birincil sonlanım noktası olarak hastaların 28 günlük sağkalımları değerlendirildi. Sağkalımı etkileyen faktörler, vital bulguların ve şok indekslerinin takip süresinde değişimi ve mortaliteyi öngörmede performansları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya sepsis ve septik şok tanısı ile norepinefrin tedavisi başlanan 343 hasta dahil edildi. Hastaların 181'i (%52,8) erkekti ve yaşlarının ortancası 76 (min:20-maks:101) idi. Hastaların 28 günlük mortalitesi %73,5 (n=252) olarak belirlendi. Mekanik ventilatör uygulanan (OR: 7,87 [%95 GA:4,56-13,56]); renal replasman tedavisi uygulanan (OR: 2,22 [%95 GA: 0,90-5,48]); ilk 1 saat içerisinde 2L'den az sıvı alan (OR: 2,97 [%95 GA: 1,80-4,89]) ve antibiyotik verilmeyen (OR: 1,28 [%95 GA:0,75-2,19]) hastaların mortalitesi daha yüksekti. Hastaların başvuru laktat düzeyleri ile vital bulguları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı, ancak takipte alınan laktat düzeyleri ile kalp hızı, DŞİ, SŞİ ve OŞİ arasında zayıf korelasyon

olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,142$; $r=0,121$; $r=0,166$; $r=0,144$). Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların başlangıç ve vazopresör tedavi sonrası kalp hızı, SŞİ, DŞİ ve OŞİ arasında anlamlı fark vardı. Öte yandan 4 saatlik izlem boyunca yapılan aralıklı ölçümlerdeki vital bulgu değişimlerinin arasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile anlamlı fark saptanmadı. ROC eğrisi ile mortalite için eğri altında kalan alanların değerlendirmesinde SKB, DKB ve OAB kötü performans gösterirken, SOFA skoru, KH, SŞİ, OŞİ ve DŞİ'nin performansları daha iyi ve birbirine benzerdi.

Sonuç: Çalışmamızda vazopresör tedavi alan sepsis ve septik şok hastalarında kalp hızı, şok indeksleri ve SOFA skorunun mortaliteyi öngörmede performanslarının daha iyi olduğunu saptadık. Kalp hızı göz önüne alınmaksızın kan basıncı izlemi ile vazopresör yanıtının değerlendirilmesi prognozun öngörülmesinde önemli katkı sağlamamaktadır. Şoktaki hasta izleminde şok indekslerinde değişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Buna karşın çalışmamızın sonuçları modifiye şok indekslerinin geleneksel şok indeksi yerine kullanımını desteklememektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, septik şok, mortalite, norepinefrin, diyastolik şok indeksi, sistolik şok indeksi, modifiye şok indeksi

V. SUMMARY

Comparison of Diastolic Shock Index and Vital Signs in the Follow-up of Septic Shock Patients in the Emergency Department

Havva Şen, Emergency Department, School of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Introduction: The shock index is effective in evaluating the severity of shock and treatment response in critically ill patients. In addition, the main pathology in septic shock is peripheral vasodilation, and influence of diastolic blood pressure is expected to be more effective than systolic blood pressure. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of the diastolic shock index [heart rate/diastolic blood pressure] in predicting mortality among patients with sepsis and septic shock, and in monitoring the response to treatments, and comparing it with vital signs and other shock indices.

Materials & Methods: This study included patients diagnosed with sepsis and septic shock according to Sepsis-3 diagnostic criteria, who applied to our emergency department between 01.07.2019 and 01.07.2021 and received vasopressor therapy. Vital signs of the patients [at admission, after intravenous fluid therapy and before and after vasopressor therapy, simultaneous with lactate measurements, before vasopressor therapy (Q1), and after first (Q2)-second (Q3) and fourth hours (Q4)], comorbid diseases, source of sepsis, antibiotic and 2L or more of intravenous fluids administration times, blood gas analysis and biochemical results were recorded. Diastolic (DSI), systolic (SSI) and modified shock indices (MSI), SOFA score, and Charlson comorbidity indices were calculated by researchers. The primary endpoint was 28-day survival. Factors affecting mortality, changes in vital signs and shock indices during follow-up, and their performance in predicting mortality were examined.

Results: During the study period, 343 patients in the ED who were given norepinephrine therapy with the diagnosis of sepsis and septic shock were analysed. The median age of the patients was 76 (min-max: 20-101) and 52,8% (n=181) of them were male. The 28-day

mortality of the patients was determined as 73,5% (n=252). The mortality was higher among patients requiring mechanical ventilation (OR: 7,87 [95% CI: 4,56-13,56]) or renal replacement therapy (OR: 2,22 [95% CI: 0,90-5,48]); and patients with more than one hour delayed administration of 2 L or more of fluids (OR: 2,97 [95% CI: 1,80-4,89]) and antibiotics (OR: 1,28 [95% CI: 0,75-2,19]) had higher mortality. There was no significant correlation at admission between the patients' lactate levels and the correlations of vital signs, but a weak correlation was found between lactate levels obtained during follow-up and heart rate, DSI, SSI, and MSI ($r=0,142$; $r=0,121$; $r=0,166$; $r=0,144$ respectively). Although there was a difference between the initial and post-vasopressor vital signs of survivors and non-survivors, no significant difference was found between the two groups in the repeated measurements in four periods (repeated-measures ANOVA). In the evaluation of the areas under the curve for mortality with the ROC curve, while SBP, DBP, and MAP performed poorly, better performance was displayed by the SOFA score, HR, SSI, MSI, and DSI, which had similar performances.

Conclusion: In our study, we found that heart rate, shock indices and SOFA score had better performances than the other vital signs in predicting mortality in sepsis and septic shock patients receiving vasopressor therapy. The heart rate, shock indices and SOFA score had similar performances among them. Evaluation of vasopressor response with blood pressure monitoring, regardless of heart rate, does not make a significant contribution to the prediction of prognosis. Changes in shock indices should be considered in the follow-up of patients in septic shock. However, the results of our study do not support the use of modified shock indices instead of the traditional shock index.

Keywords: Sepsis, septic shock, mortality, norepinephrine, diastolic shock index, systolic shock index, modified shock index

VI. GİRİŞ VE AMAC

Acil servise başvuran hastaların tanıları arasında sepsis ve septik şok sıklıkla karşılaşılan tanılar arasındadır (1). Sepsis, enfeksiyon durumuna konağın düzensiz yanıtıyla oluşan hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (2). Sepsiste enfeksiyon, travma ya da bir toksin tarafından başlatılan, düzensiz sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkar (3). Bu inflamatuvar yanıt hastalarda; inflamasyondan sepsise, ciddi sepsise, septik şoka ve multiple organ yetmezliğine (MOY) kadar gidebilen bir süreç olarak karşımıza çıkar (4). Yeni tedavilere, güncellemelere ve etkili antibiyotiklere rağmen etkilenen hastalarda %15-40 oranında ölüm ile sonuçlanmaktadır (5). Tablo septik şoka doğru ilerledikçe ölüm oranları %80'lere kadar artmaktadır (6). Türkiye'de 2018 yılında yapılan geniş çok merkezli epidemiyolojik çalışmada ağır sepsis ve septik şoka bağlı ölüm oranları kabul edilemez oranda yüksek bulunmuştur (sırasıyla %55,7 ve %70,4) (7).

Yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların %10'unu sepsisteki hastaların oluşturdukları ve bu yatışların en sık acil servisten gerçekleştiği gösterilmiştir (5). Bununla birlikte yoğunluk nedeni ile acil servise başvuran hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü için geçen süre ortalama 4 ila 10 saat arasında değişmektedir (8).

İleri yaş, hasta sayısındaki ve kritik hasta grubundaki sayı artışı, son yıllarda acil servis başvurularındaki artış, hastane yataklarının ve yoğun bakım ünitesindeki yatak sayısının yetersiz olması, hastalardan istenen laboratuvar analizlerinin çalışılma süreleri, radyolojik incelemelerin çekimi ve yorumlanması, sonrasında istenen konsültasyonların sonuçlanma süreci gibi nedenler acil serviste kalış süresinde uzamaya neden olmaktadır. Acil servisin uygunsuz kullanılması acil servisin kalabalıklaşmasına, hasta bakım kalitesinin azalmasına, iş yükünün artmasına ve hastaların yatışının gecikmesine neden olmaktadır (9). Erken ve etkin tedavi alabilmeleri için acil servisteki yoğunluk içerisinde fark edilebilmeleri ve hastalık ciddiyetinin anlaşılabilmesi gerekir. Bu amaçla son on yıl içerisinde birçok çalışma yapılmış ve bu hastalara erken tanı koymak ve hastalıklarının ciddiyetini belirlemek için çokça skorlama sistemi geliştirilmiştir (10). Sepsis skorlamalarından bazıları; SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu), MEDS (acil serviste sepsis mortalite skoru), SOFA (Sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme skoru), qSOFA (sepsis ilişkili organ yetmezliğini hızlı değerlendirme skoru), SSS (sepsis ağırlık skoru), PIRO (yatkınlık-enfeksiyon-yanıt-organ disfonksiyonu) olmakla birlikte; MEWS (modifiye erken uyarı skoru), NEWS (ulusal erken uyarı skoru), APACHE II (akut fizyoloji ve kronik sağlık

değerlendirmesi skoru II) gibi diğer genel değerlendirme skorları da sepsis hastalarında sıkça kullanılmıştır.

Gerekli ayrımın hızlı, etkin ve kaliteli bir biçimde yapılabilmesi için bu skarlama sistemlerinin kullanılması önerilmektedir (11). Bu skarlamlar sepsisi erken tanıma ve tedavi etme hem hastanede kalış süresini hem de maliyeti azaltmaktadır (12,13).

Skorlamalar sıklıkla sepsis hastalarının ilk tanısında (qSOFA) ve hastaların prognozlarının tayininde (SOFA, NEWS, APACHE II vb.) kullanılmaktadır. Ancak özellikle septik şoktaki hastaların izleminde, özellikle tedavinin yönlendirilmesi ve yanıtın değerlendirilmesinde vital bulgular yanında dinamik testler ve laktat düzeylerinin izleminin kullanılması önerilmektedir (2). Acil serviste ve yoğun bakımlarda bu hastalar yakın monitörizasyonla izlenmektedir. Bu izlemde sistolik kan basıncı (SKB) takibi ve hedef değerlere ulaştırılması önemli tedavi hedeflerinden biridir. Ancak septik şokun temel patolojisi periferik vazodilatasyondur ve ilk seçenek vazopresör (VP) olarak güçlü bir vazokonstriktör olan norepinefrin kullanılması önerilmektedir. Vazodilatasyondan etkilenen en önemli vital bulgu diyastolik kan basıncı (DKB) olmasına karşın rutin pratikte kullanımı kısıtlıdır. Şiddetli vazodilatasyonun çok erken sinyalleri, hekimleri olası acil tedavi konusunda uyarmalıdır ve bu nedenle, diyastolik şok indeksi (DŞİ) bu amaç için oldukça yararlı bir araç olabilir. Yakın zamanda yapılan bir ön kohort çalışmasında DŞİ'nin mortaliteyi öngörme açısından diğer vital bulgulardan daha etkili olduğu bildirilmiştir (14). Biz bu nedenlerle planladığımız çalışmamızda acil serviste vazopresör tedavi başlanan sepsis tanısı konan hastalarda başlangıç DŞİ'nin sonlanımı öngörme ve DŞİ izleminin IV sıvı ve inotrop tedavilere yanıtının değerlendirilmesinde etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

VII. GENEL BİLGİLER

A. SEPSİS VE TANIMLAR

Hippocrates (MÖ 460-370) sepsis kelimesini ilk tanımlayan kişidir (15). Sepsis kökeni yunanca olan ve çürümek anlamında kullanılan ‘sipsi’ kelimesinden türetilmiştir. Modern tıbbın babası olarak bilinen İbn-Sina (980-1037) tarafından septisemiye ateşin eşlik ettiği tanımlanmıştır. Antik çağlardan bu yana birçok bilim insanı sepsisle hakkında tanımlar yapmıştır. 1900’lü yıllarda Pasteur, Koch, Semmelweis ve Lister’in bakteri ve enfeksiyon üzerine yaptığı çalışmalar ışığında sepsisin kaynağının enfeksiyon olduğu fikri ortaya çıkmıştır. Günümüzde, gelişmiş yeni antibiyotiklerin kullanılması ve bakterilerin eradike edilmesine rağmen, sepsisin mortalite oranının yüksek seyretmesinde, patogeneizde enfeksiyon etkeni kadar konağın kontrolsüz yanıtının da rol oynadığı gösterilmiştir (2).

1991 yılında American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) konsensusu tarafından, ilk defa sepsis ve septik şok tanı kriterleri, hastalığın evrelendirilmesi ve tedavisi belli kriterler doğrultusunda düzenlenmiştir. Bu Konferansta (1991) SIRS, sepsis, ağır sepsis, septik şok için tanımlar yapılmıştır (16).

1991 ACCP-SCCM Konsensus tanımları enfeksiyon, bakteriyemi ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu içermektedir (16).

Enfeksiyon ve Bakteriyemi

Enfeksiyon mikroorganizmaların kendisine karşı oluşan ya da bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusunu invaze etmesi nedeniyle vücudun geliştirdiği inflamatuvar yanıttır. Bakteriyemi ise kanda canlı bakteri bulunmasına verilen isimdir.

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Vücudun zararlı bir stresöre (enfeksiyon, travma, cerrahi, akut inflamasyon, iskemi reperfüzyon, malignite vs) karşı abartılı bir savunma yanıtıdır.

Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Critical Care Medicine Derneği sponsorluğunda, Ağustos 1991 yılında Chicago, Illinois’de düzenlenen sepsis tanımları konsensüs konferansında, sepsisi kolayca tanımlamak için standart klinik parametreler grubu oluşturdu. Böylece SIRS tanımı

ortaya çıktı (17). SIRS tanısı koymak için tanımlamada yer alan kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır.

- Vücut sıcaklığı: $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı: >90 atım/dk
- Solunum sayısı: $>20/\text{dk}$ ya da $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg} (4.3 \text{ kPa})$
- WBC (beyaz kan hücresi) sayısı: $>12,000/\text{mm}^3$ ya da $<4,000/\text{mm}^3$ ya da $>\%10$ immatür bant hücresi

Sepsis-1

Kanıtlanmış ya da olası bir enfeksiyonun SIRS ile birlikte olması sepsis olarak tanımlanmıştır. Özetle sepsis enfeksiyona karşı konağın oluşturduğu SIRS yanıtıdır. Bunun dışında yeni doğan, immünsuprese, travma sonrası ve ileri yaş gibi özel hasta gruplarında mevcut kriterler bulunmaksızın sepsis gelişebilmektedir (16).

Ağır (Şiddetli) Sepsis

Sepsise bağlı organ bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon olması ağır sepsis olarak tanımlanmıştır (16). Enfeksiyon odağına aşağıdakilerden birinin eşlik ettiği durum ağır sepsis olarak kabul edilmiştir (18).

- Hipotansiyon ya da hipoperfüzyon ($\text{SKB} < 90 \text{ mmHg}$ ya da $\text{OAB} < 65 \text{ mmHg}$)
- Laboratuvar olarak normal değerlerin üstündeki laktat ($>2 \text{ mmol/L}$)
- Uygun sıvı resusitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla bir süre için $<0.5 \text{ ml/kg/h}$ idrar çıkışı olması ya da $<500 \text{ ml/24h}$
- Kreatinin değeri $>2 \text{ mg/dL}$
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ olan akut akciğer hasarı
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ olan akut akciğer hasarı
- Bilirubin düzeyi $>2 \text{ mg/dL} (34,2 \text{ } \mu\text{mol/L})$
- INR değerinin >1.5 ya da aPTT $>60 \text{ sn}$
- Trombosit sayısı $<100,000 \text{ } \mu\text{L}$

Tablo 1.Sepsis’te sık görülen belirti ve bulgular (Sepsis-2)

Belirti ve bulgular
1.Genel Bulgular
• Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$) • Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$) • Taşikardi (90/dk) • Takipne (30/dk) • Bilinç durumunda değişiklik • Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi ($>20\text{ ml/kg}$, 24 saatten fazla) • Diyabet olmaksızın hiperglisemi (plazma glukoz $>140\text{ mg/dL}$)
2.Enflamatuvar Bulgular
• Lökositoz ($\text{WBC}>12,000/\mu\text{l}$) • Lökopeni ($\text{WBC}<4,000/\mu\text{l}$) • Normal WBC sayısı ile birlikte $>\%10$ immatür form • Plazma C reaktif proteini (CRP) > 2 standart sapma(normal değerine göre) • Plazma procalsitonin değeri > 2 standart sapma(normal değerine göre)
3.Hemodinamik Belirti ve Bulgular
• Arteriyel hipotansiyon ($\text{SKB} < 90\text{ mmHg}$, $\text{OAB} < 70\text{ mmHg}$, $\text{SKB düşmesi} > 40\text{ mmHg}$) • Venöz oksijen saturasyonu $\text{SvO}_2 > \%70$ • Kardiyak indeks $> 3.5\text{ L/dk/mm}^2$
4.Organ Disfonksiyonu Belirti Ve Bulguları
• Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) • Akut oligüri ($< 0.5\text{ ml/kg/saat}$) • Kreatinin artışı ($>0.5\text{ mg/dL}$) • Koagülasyon anormallikleri ($\text{INR}>1.5$ veya $\text{aPTT}>60$ saniye) • İleus • Trombositopeni ($<100,000/\mu\text{l}$) • Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4\text{ mg/dL}$ ya da 70 mmol/L)
5.Doku Perfüzyon Bozukluğu Belirti ve Bulguları
• Laktat yüksekliği ($>3\text{ mmol/L}$) • Kapiller geri dolumda azalma
SKB: sistolik kan basıncı; OAB: ortalama arteriyel basınç; INR: uluslararası normal oran; aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Ancak yapılan çalışmalar bu kriterlerin yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sepsis ve ağır sepsisi tanımlamada yeterince duyarlı ve özgül olmadığını tespit etmiştir. 2001 yılında bu nedenle uluslararası sepsis tanımları konferansı düzenlenmiş olup konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli kalmış, fakat sepsisi daha iyi tanımlamak amaçlanmış ve bazı eklemeler yapılmıştır. Bu toplantıda ACCP/SCCM, Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), The Surgical Society ve The American Thoracic Society tarafından tanımlar tekrar değerlendirilerek sepsis-2

olarak yayınlanmıştır. Sepsis kriterleri 5 ana başlık altında genişletilmiş, enfeksiyonla birlikte bu kriterlerin bazılarının varlığının sepsis tanısında kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür (19). Bu kriterler (Sepsis-2 kriterleri) **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Fakat bu tanımların hiçbirinin altın standart olmadığı, önerilerin klinisyenin kararına yardımcı olması için tanımlandığı belirtilmiştir (19). Yapılan bu değişiklik ve düzenlemelere rağmen sepsis 1 ve sepsis 2 kriterlerinin ağır enfeksiyonu hafif enfeksiyondan ayırma konusunda yeterli olmaması nedeniyle, sepsis tanımı konusundaki arayış ve tartışma devam etmiş ve 2016'da yapılan uzlaş toplantısında ESICM ve Kritik Bakım Derneği (SCCM) tarafından sepsis 3 kriterleri tanımlanmıştır (2). Bu yeni tanımlamaya göre SIRS ve ağır sepsis tanımı kaldırılmıştır ve günümüzde Sepsis-3 kriterleri kullanılmaktadır.

Sepsis-3

Sepsis enfeksiyona karşı konağın oluşturduğu fizyolojik olmayan yanıtla bağlı organ disfonksiyonudur. Bununla birlikte fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin enfeksiyonla tetiklendiği bir sendromdur ve toplumda ciddi oranda görülmektedir. Sepsis 3'te sepsisi tanımlamak için kullanılması önerilen klinik kriterleri oluşturmak amaçlanmıştır. Sepsis-3 konsensusuna göre;

Sepsis: Olası/kanıtlanmış enfeksiyon + qSOFA ≥ 2

Septik şok: Sepsis + sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon (1 saatte en az 30 ml/kg sıvı resüsitasyonu) ve laktat > 2 mmol/L ve ortalama arter basıncını 65 mmHg üzerinde tutmak için inotrop ihtiyacının bulunması olarak kabul edildi. Sepsis ve septik şok tanımları **Tablo 2**'de yıllara göre özetlenmiştir.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde ya da YBÜ dışında izlenen hastalarda sepsisten ölüm riskinin öngörülmesindeki değerlendirme skorları belirlenmiştir(20). Bu skarlama sistemlerinde en sık ve kolay kullanılabilir olanı sepsis ilişkili organ yetmezliğini hızlı değerlendirme skoru (qSOFA) dur. YBÜ dışında ve acil serviste kullanılan qSOFA, diğer skarlama sistemlerine göre daha başarılı ve kolay uygulanabilir bulunmuştur (21). Kolay ve uygulanabilir olmasının temel sebebi laboratuvar ya da görüntüleme gibi ek tetkik ve maliyet gerektirmemesidir.

Tablo 2. Sepsis ve septik şok tanımları

	SEPSİS	SEPTİK ŞOK
Tanımlar	SIRS 1. Ateş >38 °C ya da <36 °C 2. Kalp hızı: >90 atım/dk 3. Solunum sayısı:>20/dk ya da PaCO ₂ <32 mmHg 4. WBC: >12,000/mm ³ ya da <4,000/mm ³ ya da >%10 immatür bant hücresi	Ağır sepsis Sepsisle birlikte aşağıdaki sistemlerden en az birinde görülen organ fonksiyon bozukluğu: ○ Respiratuar ○ Kardiyasküler ○ Hepatik ○ Renal ○ Hematolojik ○ Santral sinir sistemi ○ Açıklanmayan metabolik asidoz
1991 Sepsis-1	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon +SIRS ≥2	Sepsis / ağır sepsis + yeterli sıvı desteğine yanıtız hipotansiyon
2001 Sepsis-2	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon +SIRS ≥2	Sepsis / ağır sepsis + yeterli sıvı desteğine yanıtız hipotansiyon
2016 Sepsis-3	Olası/kanıtlanmış enfeksiyon +qSOFA ≥2	Sepsis / ağır sepsis + yeterli sıvı desteğine yanıtız hipotansiyon Laktat >2 mmol/L OAB ≥65 mmHg için inotrop gereksinimi

qSOFA Skoru

3 parametreden oluşmaktadır.

- SKB ≤ 100 mmHg
- Mental durum değışikliğı (glaskow koma skalası ≤ 13)
- Solunum sayısı ≥22/dk

Her bir parametre 1 puan olmakla birlikte 2 ve üstü bulgunun bulunması kötü prognoz, yüksek mortalite ve uzamış hastanede kalış süresiyle uyumludur (2,22).

SOFA Skoru

Solunum, hematoloji, karaciğer, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal olmak üzere organ yetmezliğini altı sistem için tanımlar. Her sistemin puanı 0 ila 4 arasında değışmektedir. SOFA skoru **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)

SKOR					
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥400	<400	<300	<200 MV desteği	<100 MV desteği
Hematoloji Trombosit, x10 ³ /mm	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin, mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler (Hipotansiyon)	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mmHg	Dopamin <5 veya dobutamin*	Dopamin >5 veya Epinefrin ≤0.1 veya Norepinefrin ≤0.1*	Dopamin >15 veya Epinefrin >0.1 veya Norepinefrin >0.1*
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dl İdrar miktarı	<1.2	1.2-1.9	2,0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
FiO ₂ : Fraction of Inspired Oxygen OAB: Ortalama arter basıncı, MV: Mekanik Ventilasyon *Katekolamin dozu mg/kg/dk (en az 1 saat), GKS: Glasgow Koma Skoru					

SOFA skorunu değerlendirmek için gün içerisindeki en kötü değerler kaydedilir ve 14 ve üzerinde olan SOFA skorunda mortalite >90'dır. SOFA skorlarına göre mortalite değerleri ayrıntılı olarak **Tablo 4**'te yer almaktadır.

Tablo 4. Puanlara göre SOFA skorunun mortaliteyi öngörmedeki oranları

SOFA skoru	Mortalite (%)	SOFA skoru	Mortalite (%)
0-1 puan	0	8-9 puan	26.3-33
2-3 puan	1.5-6.4	10-11 puan	45.8-50.0
4-5 puan	6.7-20.2	12-14 puan	80-95
6-7 puan	18.2-21.5	>14 puan	89.7-95.2

Yapılan çalışmalarda SOFA skorunu kullanmak mortaliteyi ön görmede qSOFA'ya göre daha anlamlı bulunmuştur (23,24). Bu skorların sepsis tanısını koymaya yönelik olduğu düşünülse de aslında bunlar enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yüksek riskli olan hasta grubunu öngörmek amacı ile ortaya konmuştur. qSOFA ve SOFA skoru daha çok tanı ve prognoz tayininde kullanılmaktadır ve bunlar dışında hastaların mortalitesinin öngörülmesini sağlayan sistem ve

skorlamalar mevcuttur. Bu erken uyarı skorları; mortalite riski olan hastaların daha erken fark edilmesi için geliştirilmiş, yatak başında bakılabilen skorlamalardır (2,25). Bu çalışma konusunu içermese de sepsiste sıklıkla kullanılan NEWS, MEWS ve MEDS skorundan kısaca bahsedilecektir.

NEWS (The National Early Warning Score)

NEWS skorlama sistemi The Royal College of Physicians tarafından hastalıklardaki risk durumunu belirlemek için tanımlanmıştır. İlk başvuruda ve hastane öncesi kullanılması önerilmektedir (26). Skorlamada SKB, vücut sıcaklığı, nabız sayısı, bilinç düzeyi, solunum sayısı ve oksijen satürasyonu bulunmaktadır ve toplam puan 0 ila 20 arasında değişmektedir. Puan ne kadar yüksekse klinik durumun o kadar kötü olduğu anlamına gelmektedir. 7 ve üzeri puan alan hastaların yüksek riskli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27). NEWS sistemi yoğun bakıma ihtiyaç duyabilecek hastaları öngörmek için de kullanılabilmektedir (27).

MEWS (Modified Early Warning Score)

MEWS skoru, NEWS skoru gibi genel durumu kötüleşen yoğun bakım ihtiyacı olabilecek hastaları öngörmek için oluşturulmuş bir sistemdir (29). Skorlamada SKB, vücut sıcaklığı, nabız sayısı, bilinç düzeyi ve solunum sayısı bulunmaktadır ve NEWS sisteminden farkı satürasyon değerini içermemesidir. Toplam puan 0 ila 14 arasında değişmektedir ve 5 ve üzeri puana sahip hastaların YBÜ yatış ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis)

2003 yılında Shapiro ve ark. tarafından geliştirilen acil serviste enfeksiyon şüphesi bulunan hastaların mortalite açısından riskini belirlemek için oluşturulmuş bir sistemdir. Sepsisli hastaların ölüm oranını belirlemek, ölüme neden olan bağımsız değişkenleri tespit etmek ve hastaları mortalite risk oranlarına göre sınıflayarak tedavi planı çizmek amaçlanmıştır (27). MEDS skoru yaş, terminal hastalık durumu, takipne ya da hipoksi, alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı, septik şok durumu, platelet sayısı, WBC (white blood cell) sayısı ya da nötrofilik bant oranı, bakımevinde kalma durumu ve mental durumda bozulma olmak üzere 9 parametreden oluşmaktadır. Toplam skor 0 ila 27 puan arasında değişmektedir ve bu hastalarda 28 günlük mortalite için doğru ve güvenilir bir araç olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (29).

Acil serviste planlamış olduğumuz bu çalışma ile acil servise başvuran sepsis ve septik şoktaki hastaların mortalitesinin belirlenmesi için SOFA skoru, laktat ölçümü ve şok indekslerinin kıyaslanması ve özellikle DŞİ'nin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda sıvı tedavisinin başlangıç zamanı, sıvının cinsi, verilen sıvı miktarı, inotrop başlama zamanı ve dozunun şok indekslerine ve vital bulgulara etkisi de araştırmanın konusudur.

Bu hasta grubunda;

- Laktat değeri
- SOFA
- Charlson komorbidite skoru
- Sistolik şok indeksi (SŞİ)
- DŞİ
- Ortalama şok indeksi (OŞİ)

Değerleri hesaplanarak retrospektif olarak hastaların mortalitelerini karşılaştırıp yüksek riskli olan grubun daha doğru ve hızlı belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Laktat

Laktat, dokulardaki anaerobik metabolizma sonucunda meydana gelir ve adrenerejik uyarıya yanıt olarak ortaya çıkar. Serum laktat değeri ve klerensi hastalık şiddetini, tedavi yanıtını ve prognozu değerlendirmek için kullanılır.

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

Charlson komorbidite indeksi sıklıkla kullanılan komorbiditelerin prognoz üzerine etkilerini değerlendiren bir ölçektir. Her bir komorbiditenin belli bir katsayısı bulunup hastada bulunan komorbiditelere göre bir puan elde edilir. Elde edilen puan yükseldikçe mortalite riskinde artış görülmektedir. Bu skorun ≤ 4 olması düşük komorbidite durumunu, >4 olması ise yüksek komorbidite olduğunu göstermektedir (31). Ek hastalıklar ve aldığı puanlar **Tablo 5**'te yer almaktadır.

Tablo 5. Charlson Komorbidite İndeksi

Hastalıklar	Puan
• Miyokard enfaktüsü • Konjestif kalp yetmezliği • Diyabetes mellitus • Periferik vasküler hastalık • Serebrovasküler hastalık • Demans • Kronik akciğer hastalığı • Bağı dokusu hastalıkları • Hafif karaciğer hastalığı • Ülser	1
• Hemipleji • Orta veya şiddetli renal hastalık • End organ hasarıyla birlikte diyabet • Herhangi bir tümör • Lösemi • Lenfoma	2
• Orta veya şiddetli karaciğer hastalığı	3
• Metastatik solid tümör • AIDS	6

Sistolik Şok İndeksi (SŞİ)

Sistolik şok indeksi kalp hızının sistolik arter basıncına oranı olarak tanımlanır. Daha çok bilinen adıyla sıklıkla da travma hastalarında kullanılan şok indeksidir. SŞİ >0.9 üzerinde olması travma hastalarında hipovolemiyi göstermektedir (32–34).

$$\text{Sistolik ŞOK İndeksi} = \frac{\text{Kalp Hızı}}{\text{Sistolik Arter Basıncı}}$$

Şok, arter basıncında düşme nedeni ile dolaşımın dokulara yeterli oksijen sunamadığı ve buna bağlı gelişen doku perfüzyonundaki bozulmadır (35). Kan basıncı ve akışı arasındaki ilişki nedeniyle de şok tanımı OAB ve/veya SKB içerir (35,36). Ek olarak nabız değişikliği şoktaki akut dolaşım yetmezliğini yansıtabilir. Örnek olarak, SKB özellikle hemorajik şokta kullanılmakla birlikte hipovolemik ve kardiyojenik şoku tanımlamada önem arz eder. Çünkü çok erken

aşamalarda SKB ve nabız basıncında düşme meydana gelir, buna karşın DKB'da değişiklik gözlemlenmez (36,37).

Diyastolik Şok İndeksi (DŞİ)

DŞİ kalp hızının diyastolik arter basıncına oranı olarak tanımlanır.

$$\text{Diyastolik ŞOK İndeksi} = \frac{\text{Kalp Hızı}}{\text{Diyastolik Arter Basıncı}}$$

Şokta temel olarak 4 patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; hipovolemi, kardiyojenik sebepler, obstrüksiyon ve distribütif sebeplerdir. İlk üçü dokulara oksijen taşınmasında azalma ile seyrederken septik şokta periferik vasküler dirençte azalma ve dokulara oksijen sunumunda bozulma olmaktadır (38). Bununla birlikte septik şokta gözlenen hipotansiyondaki temel mekanizma vasküler düz kasların kontraksiyon yapamamasından kaynaklanan vazodilatasyon, miyokardiyal disfonksiyon, hipovolemi ve değişen kan akımı dağılımındaki karmaşık etkileşimdir (39). Bu karmaşık sistem göz önünde bulundurulduğunda DKB, vazodilatasyonu SKB veya OAB'dan daha iyi yansıtır.

2020 yılında yapılan çalışmada resüsitasyonun ilk saatlerinde yüksek DŞİ'nin devam etmesi daha ciddi kardiyovasküler disfonksiyonu gösterirken, mortalite açısından da yüksek risk altındaki hastaları erken belirleyebileceği bulunmuştur (14).

Ortalama Şok İndeksi (OŞİ)

OŞİ kalp hızının ortalama arter basıncına oranı olarak tanımlanır.

$$\text{Ortalama ŞOK İndeksi} = \frac{\text{Kalp Hızı}}{\text{Ortalama Arter Basıncı}}$$

B. ETİYOLOJİ

Hastane başvuruları sırasında sepsis tanısı alan hastaların enfeksiyon nedeni genellikle toplum kökenli enfeksiyonlar olup, hastane kökenli sepsis de son yıllarda artmaktadır (39). Sepsisin en sık kaynağı solunum sistemi enfeksiyonları, genitoüriner sistem ve batin enfeksiyonlarıdır. Bu yüzden sepsis şüpheli hastalarda odak açısından öncelikle bu sistemler araştırılmalıdır.

Altta yatan ek komorbiditeye sahip olmak, yenidoğan ve 65 yaş üstü olmak, travma, yanık, konak savunmasının zayıf olması (immunsupresif tedavi, malignite, HIV vb), yoğun bakım ünitesinde yatmak, hemodiyaliz ve büyük cerrahi girişimler sepsise yatkınlığı arttırmaktadır. Bu nedenle ek özelliği bulunan hasta grubunda daha dikkatli olunmalıdır.

C. PATOFİZYOLOJİ

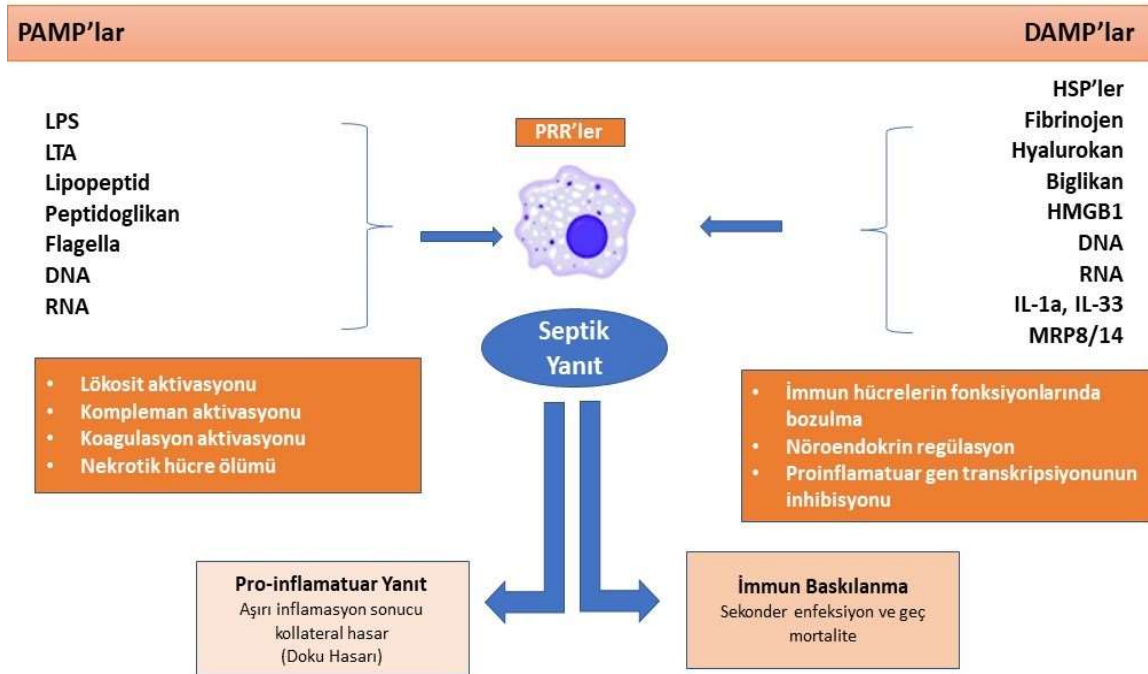
Sepsisin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sistem beraber bu patofizyolojide etkilidir. Enfeksiyon odağına karşı fizyolojik bir süreç başlar ve zamanla bu süreçte bozulma meydana gelir. Bu bozulmanın sebepleri arasında sitokinler ve hücreler arası iletimden sorumlu mediyatörler bulunmaktadır (41).

İmmün sistemin temel görevi organizmayı patojen ajanlara karşı korumak ve savunmaktır. Konağın doğuştan gelen immün yanıtı patern tanımlama "recognition" reseptörlerinin (PRs) aktivasyonu ile olur. PRR'ler ile patojen ilişkili moleküler paternlerin (PAMPs) ve nekrotik hücrelerden salınan hasarla ilişkili moleküler paternlerin (DAMPs) etkileşimi gerçekleşir(42). PAMP'lar patojene özgü bileşenlerdir ve konakta bulunmaz. PAMP'lar hücre yüzeyindeki PRR ya da sitozoldeki (NOD-like reseptörler, RIG-I benzeri reseptörler) edinsel bağışıklık sistemini uyarak hücrelerden proinflamatuvar sitokinler olan TNF alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) salınımını indükler. PAMP'lar, PRR'ler ve DAMP'lar özet olarak **Şekil 1**'de yer almaktadır.

Bu uyarıya ek olarak monositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, interlökin-8 (IL-8) ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınarak T lensofitleri aktive eder. Bunun sonucunda interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), γ -interferon, granülosit-monosit-koloni stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasına neden olur (41).

Ortaya çıkan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler fazla miktarda sentezlenerek dolaşıma geçmeleri nedeni ile yaygın endotel hücre hasarı oluşturur. Endotel hasarının sonucu olarak hemodinamik bozukluklar, perfüzyon bozukluğu ve organ yetmezliği gelişir. TNF- α ; nötrofil üzerindeki adezyon moleküllerini aktive ederek endotele yapışmasını sağlar ve nötrofilden proteazlar ve oksijen radikalleri salınmasına neden olur. Bu da endotel hasarının artması ile sonuçlanır. Endotel hasarının permeabilite üzerine olumsuz etkisiyle damar içi sıvı üçüncü boşluklarda göllenir ve bu olay kardiyovasküler sisteme hipovolemi ve şok olarak yansır (43).

Permeabilitedeki artış mitokondrial homeostazın bozulmasına neden olarak apoptozisi tetikler. Hücre ölümünün veya nekrozun tetiklenmesi organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır (44).



Şekil 1. Sepsis tetikleyicileri (Şekil (45) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır).

Sepsiste hem intirinsik hem ekstrinsik yol, endotoksinlerle ve sitokinlerle uyarılarak koagülasyon sistemi aktive edilir. Bu aktivasyonla vasküler yatakta oluşan trombüsler tüketim koagülopatisi oluşturarak kanamaya sebep olmaktadır ve bu durum dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) olarak adlandırılmaktadır (46).

Sepsis hastalarında vücuttaki humoral sistem aktive olup sitokin sentezi ve salınması artmaktadır. Bunun sonucunda 'sitokin fırtınası' olmaktadır (42). Bunun patofizyolojisi özetle şu şekilde ifade edilebilir. Bugüne kadar omurgalılarda Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), Nod benzeri reseptörler, RIG benzeri reseptörler ve C tipi lektin reseptörleri olmak üzere dört tip PRR tanımlanmıştır. En çok çalışılan PRR'ler TLR'lerdir (özellikle de TLR4). TLR sinyalinin düzenlenmesi hücre zarında TLR tanıtımının sıkı kontrolü ile gerçekleşir. Septik hastalarda daha yüksek TLR4 mRNA seviyeleri ve daha yüksek TLR2 reseptör seviyeleri vardır (47,48) .

Özetle; çeşitli hücrelerden salınan tüm sitokinler belli bir düzen içerisinde hareket ederler. Ancak sistem içindeki denge bozulursa antiinflammatuar ya da proinflammatuar reaksiyonlar artar. Artmış inflammatuar yanıt sonunda klinik olarak sepsis tablosu meydana gelir (49).

D. KLİNİK BULGULAR

Sepsisli hastalarda sıklıkla ateş, bilinç bulanıklığı, takipne veya hiperventilasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Ateş sepsisli hastaların çoğunda görülmekle birlikte bazı hastalarda normal vücut sıcaklığı ve hipotermi görülür. Yenidoğanlar, ileri yaş ve kronik alkolizm olan hastalarda hipotermi daha sık görülür ve sepsiste kötü prognozu gösterir. İmmünsüprese ve nötropenik hastalarda da ateş olmadan sepsis olabilir.

Sepsiste hiperventilasyon, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), solunum kaslarında yetersizlik gibi akciğer komplikasyonları görülür. Sepsis odağı pnömoni olabileceği gibi bakteriyemi nedeniyle de pnömoni olabilir. Bilateral infiltrasyon ve hipoksi varlığında akut akciğer hasarı tanısı koymak için pnömoni ve kalp yetmezliği tanıları dışlanmalıdır. Bunun yanında hipoksemisi fazla olan hastalar ARDS tanısı alır. Koagülasyon ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile meydana gelen endotel hasarı, akciğerde alveollerdeki kapiller membranda meydana gelen hasarın temel nedenidir. (19). Hastalarda hipoksi, takipne ve hiperkarbi meydana gelir. İntrapulmoner şant nedeni ile de oksijen tedavisine yanıtız hipoksi görülür. Sürfaktan kaybına bağılı olarak yüzey gerilimi azalır, alveoler kollaps oluşur ve bu durum akciğer kompliyansında azalma olarak karşımıza çıkar ve fibrozise ilerleyebilir. Fibrozis sonucu solunum yetmezliği gelişen hastaların mortalitesinin %60'tan fazla olduğı düşünölmektedir (50).

Sepsis, gastrointestinal sistemde, bağırsaklarda bakteri translokasyonunu ve lenfatik sistem ile toksinlerin portal ve sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırır. Bağırsak duvarlarında ödem ve enflamasyon, villuslerde kısalma ve buna bağılı ülser ve hemoraji görölebilir. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma sitokin cevabını bozarak sepsis şiddetini arttırıcı rol oynar.

Sepsis hastalarındaki böbrek hasarı daha çok akut tübüler nekroza bağılı oluşur. Patogenezinde hipovolemi, hipotansiyon, antibiyotik kullanımı, renal vazokonstrüksiyon, endotel disfonksiyonu, glikokaliks tabakasının hasarı ve dökölmesi, kırmızı kan hücrelerindeki bozulma, artmış lökosit aktivasyonu ve adezyonu, trombosit adezyonu ve koagülasyon kaskadının aktive olması rol oynar (44).

E. SEPSİS YÖNETİMİ

Sepsis yönetiminin temelinde iki unsur yer almaktadır. Bunlar erken hedefe yönelik tedavi ve sepsiste sağ kalım hedefleridir. Yıllardır sepsisi erken tanıma ve mortaliteyi azaltmak için yeni tanımlamalar yapılmış ve tedavi yaklaşımları güncellenmiştir. Süreç, 2001 yılında Rivers ve ark tarafından yayınlanan erken hedefe yönelik tedavinin (early goal-directed therapy, EGDT) sepsiste sağkalımı arttırdığını gösteren çalışma ile başlamıştır (51). EGDT ulaşılmaya çalışılan hedefler ve bu hedefler için oluşturulan tedavi protokolünü içermektedir. Amerikan Yoğun Bakım Derneği (The Society of Critical Care Medicine, SCCM) bu çalışmanın ardından, EGDT'yi Sepsiste Sağkalım Kampanyası'na (Surviving Sepsis Campaign, SSC) ekledi. SSC tarafından 2004, 2008 ve 2012 yıllarında yayınlanan sepsis ve septik şok rehberlerinde resüsitasyon hedeflerinin içerisinde yer aldı. Buna karşın daha sonra yapılan üç randomize kontrollü çalışmada (ProCESS, ARISE, ProMISe) ve meta-analizlerinde EGDT'nin sağkalım üzerine etkisi olmadığını ve ek maliyete neden olduğunu göstermiştir (52,53). Bununla birlikte devam eden çalışmalar sonucunda EGDT'nin mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak ılımlı düşüş sağladığı gösterilmiş (54,55). SSC tedavi yönetim güncellemeleri ile sepsis yönetimi de yıllar içinde değişmiştir.

Hipotansiyon ve laktat artışının tedavisi için kristaloid infüzyonu, 2008'de 20 ml/kg iken 2012'de 30 ml/kg olarak arttırılmıştır. Tedavi protokolü hedeflere göre belirlenmiş ve 2015'te 3. saat ve 6. saat hedefleri olarak güncellenmiştir (56). Tedavi demetindeki gecikmeler ile mortalite arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (57,58).

SSC 2016'ya göre 3. saat hedefleri;

- Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonunda 30 ml/kg kristalloid bolusu uygulayın
- Laktat seviyesini ölçün
- Kan kültürlerini alın

SSC 2016'ya göre 6. saat hedefleri;

- Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hasta hipotansif (OAB ≤ 65 mmHg) ise VP eklemeyi düşün
- Hipotansif seyreden ve/veya başlangıç laktat değeri ≥ 4 mmol/L olan hastalarda volüm durumunu ve doku perfüzyonunu tekrar değerlendirin
- Laktatı normal değere getirin

‘Sepsis ağıkalım Kampanyası (SSC)’ Sepsis Rehberi (2016)

1. Sepsis ve septik şok medikal acillerdir, tedavisi ve resüsitasyonu hemen başlanmalıdır.
2. Sepsis ve neden olduğu hipoperfüzyon için; en az 30 ml/kg intravenöz kristalloid sıvı 3 saat içinde verilmelidir.
3. Başlangıç resüsitasyonu ve sonrasında verilecek idame sıvı tedavisi, hemodinamik durum sık sık değerlendirilerek yönetilmelidir.

Not: Değerlendirmede kullanılacak parametreler; klinik değerlendirmeyi, fizyolojik değişiklikleri (kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı, vücut ısı, idrar çıkışı, arteriyel oksijen saturasyonu vs.), invaziv ve non-invaziv monitörizasyonu içermektedir.

4. Klinik muayene şok tipinin belirlenmesi için net bir tanıya götürmüyorsa, ileri hemodinamik değerlendirme önerilir.
5. Mümkünse, sıvı yanıtını değerlendirmek için statik testler yerine dinamik testler kullanılmalıdır.
6. VP ihtiyacı olan septik şok hastalarında başlangıçtaki hedefin OAB $\geq$ 65 mmHg olması önerilir.
7. Doku hipoperfüzyonu göstergesi olarak laktatı artmış olan hastalarda, resüsitasyon için hedef, laktat değerini normal seviyeye getirmeye yönelik olmalıdır.

2018 ve 2021 yılında yapılan güncellemelerde rehberde genellikle herhangi bir değişiklik yapılmadan sepsisin 3 ve 6 saatlik hedef tedavi sürecinde değişikliğe gidilmiştir. 2018 yılında yapılan değişiklik resüsitasyon ve yönetimin bir an önce başlatılması amacıyla hedef tedavi sürecinin 1 saate indirilmiş olmasıdır (59).

SSC 2018 ilk 1 saatlik hedef paketi;

- Laktat düzeyi ölçün ve >2 mmol/L ise tekrar ölçüm yapın
- Antibiyotik başlamadan önce kan kültürü alın
- Geniş spektrumlu antibiyotik verin
- Hipotansiyonu bulunan veya laktat ≥ 4 mmol/L olan hastalara 30 ml/kg IV kristalloid sıvı başlayın
- Hasta sıvı resüsitasyonu süresince veya resüsitasyon sonrasında hala hipotansif ise OAB ≥ 65 mmHg yapmak için VP tedavi verin

Hedefler için "Sıfırıncı Dakika" veya "başvuru zamanı" acil serviste triyajın yapıldığı veya başka bir sağlık merkezinden sevk edilen hastalar için sepsis veya septik şokun tüm bileşenlerinin tanımlandığı en erken zaman olarak tanımlanmıştır.

SSC'nin 2021 yılında yaptığı güncellemeler; tarama ve erken tedavi, enfeksiyon, hemodinamik yönetim ve ek tedaviler ana başlıkları ve alt başlıklar olarak ele alınmıştır (60).

SSC 2021 güncellemesine göre;

Tarama ve erken tedavi

- Sepsis ve septik şoklu hastalar için tarama;

Akut ve yüksek riskli hastalarda sepsis taraması ve tedavisi için standart uygulama prosedürleri dahil olmak üzere, hastaneler ve sağlık sistemleri için sepsiste bir performans iyileştirme programı kullanılmasını önermektedir. Sepsis performans iyileştirme programları çoğunlukla sepsis taraması, eğitim, sepsis demet performansının ölçümü, hasta sonuçları ve belirlenen fırsatlar için aktivasyondan oluşmaktadır. Bunun yanında sepsis ve septik şokta tarama aracı olarak qSOFA'nın; SIRS, NEWS veya MEWS'e kıyasla kullanılmaması önerilir.

Yapılan çalışmalarda enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda mortalite ile laktat düzeyinin ilişkisi gösterilmiştir (61). Bu yüzden sepsis olduğundan şüphelenilen yetişkinler için kan laktat değeri ölçülmesi tavsiye edilir.

- İlk resüsitasyon;

Sepsis ve septik şok tıbbi acil bir durumdur ve resüsitasyonun hemen başlanması önerilmektedir. Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon veya septik şoklu hastalar için resüsitasyonun ilk 3 saati içinde en az 30 mL/kg IV kristaloid sıvı verilmesi tavsiye edilir. Sepsis veya septik şoku olan yetişkinler için, sıvı resüsitasyonuna rehberlik etmek için fizik muayene veya tek başına statik parametrelerin kullanımı yerine dinamik ölçümlerin kullanılması tavsiye edilmektedir. Dinamik ölçümler; stroke volüm (SV), stroke volüm varyasyonu (SVV), nabız basıncı varyasyonu (PPV) veya varsa ekokardiyografi kullanılarak pasif bacak kaldırma ve sıvı bolusuna yanıtını içermektedir.

Akut resüsitasyon sırasında serum laktat düzeyi, klinik durum ve laktat yüksekliğinin diğer nedenleri de göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir ve sepsis ve septik şoktaki erişkinler için serum laktat düzeyi yüksek hastalarda serum laktatını azaltmak için resüsitasyon yönetimi tavsiye edilmektedir. Buna ek olarak septik şoklu hastalar için, diğer perfüzyon ölçümlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için kapiller dolum süresinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

- Ortalama arteriyel basınç (OAB):

Beyin ve böbrekler gibi bazı organlar kan akışını düzenleme yeteneğine sahiptir, yaklaşık 60 mmHg'nın altındaki OAB'ler azalmış organ perfüzyonu ile ilişkilidir (60). İlk resüsitasyonda OAB>65 mmHg hedefi üzerine yapılan iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) daha yüksek OAB'nin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (63).

Vazopresör ihtiyacı olan septik şoklu yetişkinler için, daha yüksek ortalama arter basıncı hedeflerine kıyasla 65 mmHg'lik bir başlangıç hedef OAB önerilmektedir.

- Yoğun bakım ünitesine kabul;

401 YBÜ yatan hastayı içeren bir çalışmada, acil servisten YBÜ'ye kabuldeki her bir saatlik gecikme için mortalitenin %1,5'lik artış gösterdiği bildirilmiş (64) ve başka bir çalışmada acil servisten YBÜ'ye kabulünde >2,4 saat olan hasta grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63). Yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken sepsis veya septik şoklu yetişkinler için, hastaların 6 saat içinde yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi tavsiye edilmiştir.

Enfeksiyon

- Enfeksiyon tanısı;

Sepsis veya septik şok şüphesi olan ancak enfeksiyonu teyit edilmemiş yetişkinler için, alternatif tanıların araştırması ve hastaların sürekli olarak yeniden değerlendirmesi ve alternatif bir hastalık nedeni gösterildiğinde veya bu yönde kuvvetli şüphe ortaya çıktığında ampirik antimikrobiyallerin kesilmesi önerilir.

- Antibiyotik zamanı;

Olası septik şok veya sepsis olasılığı yüksek olan yetişkinler için, antimikrobiyallerin hemen, ideal olarak doğrulamadan sonraki 1 saat içinde verilmesi önerilmektedir. Şok olmaksızın olası sepsisi olan yetişkinler için, akut hastalığın muhtemel bulaşıcı olan ve olmayan nedenlerine karşı hızlı bir şekilde değerlendirilmesi önerilir. Hızlı değerlendirme; öykü ve klinik muayeneyi, akut hastalığın nedenlerine yönelik testleri ve sepsisi taklit edebilen akut durumlar için acil tedaviyi içerir. Mümkünse, hastanın başvurusundan itibaren 3 saat içinde enfeksiyöz bir nedeni olmasına ilişkin karar verilmeli ve sepsis olasılığı yüksekse zamanında antimikrobiyal tedavi sağlanmalıdır.

Enfeksiyon olasılığı düşük olan ve şoku olmayan yetişkinler için, hastayı yakından izlemeye devam ederken antimikrobiyallerin ertelenmesi tavsiye edilir. SSC'nin yayınladığı güncellemelere göre sıvı tedavi süresi ve antibiyotik başlama süresi önerileri **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

Tablo 6. SSC güncellemelerinde yıllara göre tedavi değişimi

	Tanımlar	Antibiyotik süresi	Sıvı tedavisi
SSC 2016	Sepsis ve septik şok	<1 saat	30 ml/kg kristaloid <3 saat
SSC 2018	Sepsis ve septik şok	<1 saat	30 ml/kg kristaloid <1 saat
SSC 2021	Sepsis ve büyük olasılıkla sepsis (şok olsun ya da olmasın)	<1 saat	30 ml/kg kristaloid <3 saat
	Olası sepsis	Şok var <1 saat Şok yok <3saat	30 ml/kg kristaloid <3 saat

- Antibiyotiğe başlamak için belirteçler;

Sepsis veya septik şok şüphesi olan yetişkinler için, antibiyotik başlama süresine karar vermede, tek başına klinik değerlendirme ile prokalsitonin artı klinik değerlendirme kıyaslandığında prokalsitonin ile birlikte klinik değerlendirilmenin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

- Antibiyotik seçimi;

Metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) açısından yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoklu yetişkinler için, MRSA kapsamına sahip ampirik antimikrobiyallerin kullanılması önerilmektedir. MRSA riski düşük olan hastalar için, MRSA kapsamı olmayana kıyasla MRSA kapsamı olan ampirik antimikrobiyallerin kullanılması önerilmemektedir.

Sepsis veya septik şoklu ve çoklu ilaca dirençli organizmalar için yüksek riskli yetişkinler için, ampirik tedavide bir gram-negatif ajan yerine iki gram-negatif kapsama sahip antimikrobiyal kullanılması tavsiye edilmekle birlikte düşük riskli yetişkinler için ve sepsise neden olan patojen ve duyarlılıkları bilindiği taktirde ikili tedavi tavsiye edilmemektedir. MDR hasta grubu dışındakiler için ikili ajan kullanımının belirgin yararı olmadığı ve doğrudan toksisiteye neden olduğu, Clostridioides difficile enfeksiyonu ve antibiyotik direnci gelişmesi gibi istenmeyen sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (66).

- Antifungal tedavi;

İmmunsupresyon, nötropeni, gastrointestinal sistem (GİS) perforasyonu veya anastomoz kaçağı, total parentarel beslenme, uzamış YBÜ yatışı, hemodiyaliz, acil GİS veya hepatobiliyer sistem operasyonu gibi sebepler candida enfeksiyonu için risk faktörü oluşturmaktadır. Fungal enfeksiyon riski yüksek olan sepsis veya septik şoklu erişkinler için, ampirik antifungal tedavi kullanılması tavsiye edilmektedir. Fungal enfeksiyon riski düşük hastalar için antifungal tedavi tavsiye edilmemektedir.

- Antiviral tedavi;

Viral enfeksiyonlar, insanlarda geniş bir patojen ve de hastalık yelpazesini oluştursa bile, nadiren sepsisin birincil nedeni olarak karşımıza çıkar. Yapılan bir çalışmada enfeksiyonların %4'ünden azında viral nedenler olduğu gösterilmiştir ve kılavuzda antiviral tedavi konusunda herhangi bir öneri bulunmamaktadır (67).

- Antibiyotiklerin verilışı;

Sepsis veya septik şoku olan yetişkinler için, ilk bolustan sonra idame için uzun süreli beta-laktam infüzyonu kullanımı tavsiye edilmektedir.

- Farmakokinetik ve farmakodinamik;

Artmış renal klerens, akut böbrek hasarı (ABH), hipoalbuminemi, renal replasman tedavisi (RRT), ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi faktörler antibiyotiklerin kandaki konsantrasyonlarını etkiler. Sepsis veya septik şoku olan yetişkinler için, kabul edilen farmakokinetik /farmakodinamik prensiplere ve spesifik ilaç özelliklerine dayalı olarak antimikrobiallerin dozlama stratejilerinin optimize edilmesi tavsiye edilmektedir.

- Kaynak kontrolü;

Kaynak kontrolü; apse drenajını, enfekte nekrotik dokunun debride edilmesini, enfekte olmuş cihazın çıkarılmasını veya devam eden mikrobiyal kontaminasyona neden olan kaynağın kontrolünü kapsayabilir. Kaynak kontrolü açısından uygun odaklardan bazıları GİS perforasyonu, batın içi apseler, kolanjit, kolesistit, nekrotizan fasiit, apse eşlik eden pyelonefrit, implante cihaz enfeksiyonları sayılabilir (68).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, enfeksiyöz odakların kontrolü, iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (69,70). Sepsis ve septik şoku olan yetişkinler için, tıbbi ve lojistik açıdan pratik olan en kısa zamanda acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun

tanısının hızlı bir şekilde tanımlanması ya da dışlanması önerilmektedir. Girişimsel işlemler yetersiz kalırsa veya zamanında yapılamazsa açık cerrahi girişim ile müdahale düşünülebilir. Sepsis veya septik şok kaynağı intravasküler erişim cihazı ise, kaynak kontrolü sağlama amacıyla yeni vasküler ulaşım sağlandıktan sonra hemen çıkarılması önerilir (68).

- Antibiyotik doz azaltımı ve antibiyotik süresi;

Sepsisli hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi başlanmasına ek olarak etken patojen saptandığında, toksisite, direnç ve yan etkiler de göz önünde bulundurularak antibiyotik dozlarının azaltılması ve etki spektrumunun daraltılması önerilmektedir. Bunun yanında yapılan RKÇ'lerde daha uzun süre antiyoterapi kullanımı ile daha kısa süre kullanımı arasında fark gösterilmemiştir (71–74). Yeterli kaynak kontrolü sağlanan hastalar için, antibiyoterapi süresinin daha kısa tutulması tavsiye edilmektedir ve klinik değerlendirme ile birlikte mümkünse prokalsitonin de kullanılarak tedavinin ne zaman bırakılacağı kararı verilmelidir.

Hemodinamik yönetim

- Sıvı yönetimi;

Sıvı tedavisi sepsisli hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır. Yıllardır optimal sıvının ne olduğu konusu üzerine tartışmalar devam etmektedir. Resüsitasyonda ilk basamak sıvı olarak kristaloidler önerilmekle (75) birlikte dengeli solüsyonların normal saline üstün olduğu gösterilmiştir (74). Fazla miktarda kristaloid alan hastalarda sadece kristaloid verilmesi yerine albümin kullanılması tavsiye edilmektedir. Sepsisli ve septik şoklu hastalarda nişasta kullanımının RRT ihtiyacını ve ölüm oranlarını artırdığı gösterilmiştir (77), nişasta kullanımı önerilmemektedir. Buna ek olarak jelatin kullanımının mortalite üzerine etkisinin kesin olmayışı, daha yüksek maliyeti, RRT (78) ve anafilaksi (79) riskinin daha yüksek olması nedeni ile jelatin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

- Vazoaktif ajanlar ve inotropolar;

Septik şoklu hastalarda, dopamin veya epinefrin ile kıyaslandığında ilk tercih olarak norepinefrin (NE) kullanımı önerilmektedir. NE tedavisi altında hedef OAB sağlanamazsa doz artırmak yerine vazopressin tedavisi eklenmesi (norepinefrin dozu 0.25-0.5 µg/kg/dk aralığındayken) tavsiye edilmekle (80) birlikte, ikili tedaviye rağmen hala düşük OAB mevcutsa

epinefrin eklenmesi önerilir. Eğer NE yoksa aritmi riskini dikkate alarak epinefrin veya dopamin başlanabilir.

Yapılan iki çalışmanın meta-analizinde NE ile selepressin arasında mortalite açısından anlamlı fark olmayıp, istenen ve istenmeyen sonuçların NE lehine bulunmuş olup selepressin tedavisi uygun görülmemiştir (81) ve ticari olarak piyasada bulunmamaktadır. Terlipressin için ise olumsuz yan etkileri nedeni ile kullanılmaması tavsiye edilir.

Yapılan çalışmalar dobutaminin oksijen taşınmasını ve kardiyak outputu artırdığını, splanknik kanlanma ve doku oksijenizasyonunu artırdığını, laktat yüksekliğini iyileştirdiğini göstermiştir (82). NE tedavisi altındayken, yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncına rağmen, kalıcı hipoperfüzyonu bulunan hastalarda, mevcut tedaviye dobutamin eklenmesi ya da tedavinin adrenalin ile değiştirilmesi önerilir. Ek olarak levosimendanın hiçbir inotrop ajana karşı mortalite açısından üstünlüğü bulunmayıp kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

- Monitörizasyon ve intravenöz yol;

Septik şoktaki hastalar için mümkün olan en kısa zamanda invaziv monitörizasyon kullanılması uygundur.

Lokal doku iskemisi ve hasarı, ektravazasyon gibi yan etkiler nedeni ile VP santral venöz yoldan uygulanması gerekmektedir. Ancak santral yol mevcut değilse tedavinin gecikmemesi adına antekübital fossadaki ya da proksimal büyük damarlardan periferik yol ile başlanması tavsiye edilmektedir.

Ventilasyon

- Oksijen hedefleri, Yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO), Non-invaziv ventilasyon (NIV);

Sepsis kaynaklı hipoksemik solunum yetmezliği bulunan hastalarda konservatif oksijen hedeflerine yönelik bir öneride bulunulmamakla birlikte NIV yerine HFNO kullanımı tavsiye edilmektedir. NIV kullanımı aspirasyon riskinde artış, yüz bölgesinde ciltte bozulma, yemek yiyememe ve yüksek tidal volüme neden olmaktadır.

Ayrıca invaziv mekanik ventilasyon ile NIV kıyaslandığında NIV kullanımına yönelik öneri açısından yeterli kanıt yoktur.

- ARDS'de koruyucu ventilasyon ve recruitment manevraları;

Sepsis kaynaklı ARDS'li hastalarda düşük tidal volümlü (6 mL/kg (kg; beklenen vücut ağırlığına göre hesaplanır)) ventilasyon yapılması ve plato basıncının (P_{plato}) üst sınırının 30 cm

H₂O olarak ayarlanması önerilir. Bu hasta grubunda tidal volüm (V_t) 6 mL/kg olmasına rağmen plato basıncı >30 cm H₂O ise tidal volüm 4 mL/kg'ye kadar düşülebilir. Dakika ventilasyonunu korumak için soluk hızı en fazla 35/dk'ya çıkılabilir.

Yapılan çalışmalarda orta ve şiddetli ARDS bulunan sepsis hastalarında yüksek ekspiryum sonundaki basınç (PEEP) kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (83). Daha yüksek PEEP seçimi konusunda optimal bir yönetim belirlenmemiştir. İlk seçenek PEEP ayarı 6 mL/kg tidal hacim altında, plato basıncı 28 cm H₂O (84) olana kadar PEEP'i yükselterek yapılabilir. İkinci seçenek yeterli oksijenizasyonu devam ettirmek için gereken FiO₂ ve PEEP kombinasyonu baz alınarak PEEP'i titre eden PEEP/FiO₂ titrasyon tablosu kullanmaktır (85). Üçüncü seçenek ise en iyi uyumu veya sürüş basıncını ($\Delta P = P_{\text{plato}} - \text{PEEP}$) elde etmek için PEEP'i yatak başı ölçümlerdeki torokopulmoner kompliyansa göre titre etmektir.

Sepsis ARDS oluşumu açısından bağımsız risk faktörüdür. Hastalarda tanıdaki gecikmeler düşük V_t'nin geç başlanmasına neden olmaması için mekanik ventilatöre bağlı tüm hastalarda düşük tidal volümlü solutma tavsiye edilmektedir. Septik hastalarda ARDS tanısı atlansa dahi akciğer hasarı riski azaltılmış olur.

Sepsisli hastalarda geleneksel (örn:30-40 sn için 30-40 cmH₂O pozitif basınç desteği) recruitment manevralarının kullanımı tavsiye edilir ancak manevra sırasında klinik kötüleşme olması durumunda işlem sonlandırılmalıdır.

- Pron ventilasyon, nöromusküler blokaj ajanları (NMBA) ve ECMO;

Sepsis nedeni orta ve şiddetli ARDS'li hastalar için gün içinde 12 saatten fazla pron pozisyonunun hem sağkalımı arttırdığı hem de PaO₂/FiO₂ oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (86).

Mekanik ventilatördeki hastalarda NMBA'lar göğüs duvarı kompliyansında iyileşme, solunum uyumsuzluğunu önleme ve pik hava yolu basıncını azaltmak için sıklıkla kullanılmaktadır. NMBA kullanımı sepsis ve ARDS şiddetini azaltmakla birlikte mortaliteyi de azaltmaktadır (87). Bu uygulamayı yaparken sepsis kaynaklı orta ve ağır şiddetli ARDS'li hastalarda infüzyon yerine aralıklı bolus uygulama önerilir.

Venovenöz ECMO, şiddetli akut solunum yetmezliği bulunan hastalarda refrakter hipoksemi ya da hiperkapnik solunumsal asidoz durumunda gaz değişimini kolaylaştırmak amacıyla kullanılır ve şiddetli ARDS'de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (86). Sepsis kaynaklı şiddetli

ARDS'li hastalarda imkân ve deneyimli personel varsa, mekanik ventilatör ile başarı sağlanamazsa venö-venöz ECMO kullanımı tavsiye edilmektedir.

Ek tedaviler

- Kortikosteroidler;

Septik şoktaki IV VP ihtiyacı devam eden hastalarda IV kortikosteroid kullanılması önerilir. Hidrokortizonun kullanımı her 6 saatte bir 50 mg ya da 24 saatlik infüzyonda 200 mg/gün şeklinde olmalı ve norepinefrin veya epinefrin ≥ 0.25 mcg/kg/dk dozunun başlangıcından beri en az 4 saat geçmelidir.

- Kan arıtma, RBC transfüzyon hedefleri;

Önceki kılavuzlarda kan saflaştırma tekniklerine ilişkin bir öneri yayınlanmamıştı. Bu kılavuzda sepsisli hastalar için polimiksin B hemoperfüzyonunun kullanımı önerilmemekle birlikte diğer kan arıtma teknikleri ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığı için ek öneride bulunulmamıştır.

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda kısıtlayıcı bir RBC transfüzyonu stratejisi uygulanması önerilir. Kısıtlayıcı transfüzyonda bahsedilen sınır 70 g/L'lik hemoglobin değeridir. Ancak hastanın klinik durumu, şiddetli hipoksemi, akut miyokard hasarı ve akut hemoraji gibi durumları da göz önünde bulundurup değerlendirme yapılması önerilir.

- İmmünglobulinler ve stres ülseri profilaksisi;

Sepsisli hastalarda IV immünglobulinlerin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Sepsisli hastalarda gastrointestinal sistem kanaması açısından riskli olan grup için stres ülseri profilaksisi tavsiye edilmiştir.

- Venöz tromboembolizm (VTE);

Kritik hastalar derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) açısından risk altındadır. YBÜ'de yapılan çalışmalarda sonradan kazanılmış DVT insidansının %10 (89), PTE insidansının %2-4 (90) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, sepsis veya septik şoktaki hastalarda kontraendikasyon bulunmuyorsa farmakolojik VTE profilaksisi uygulanması, ilaç olarak da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilir.

Profilakside, farmakolojik ve mekanik artı farmakolojik profilaksi uygulaması karşılaştırıldığında DVT ve PTE oranı açısından fark görülmemiştir (91) ve farmakolojik tedaviye ek mekanik tedavi tavsiye edilmemiştir.

- Renal replasman tedavisi;

RRT tedavisi ihtiyacı bulunan septik hastalarda sürekli (CRRT) ya da aralıklı hemodiyaliz (IHD) tedavisi önerilir. RRT için kesin endikasyonu bulunmayan septik ve ABH olan hastalar için hemodiyaliz tedavisi kullanımı tavsiye edilmez.

- Kan şekeri kontrolü;

Kritik hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi ve artan glisemik değişkenler mortalite ile ilişkilidir (90). Septik hastalarda glikoz düzeyi ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) olduğunda insülin başlanması önerilir. Daha düşük düzeylerde başlamak hipoglisemi riskinde artışa neden olmaktadır. İnsülin tedavisi altında hedef kan şekeri 144-180 mg/dL (8-10 mmol/L) arasında olmalıdır.

- C vitamini ve bikarbonat tedavisi;

Septik hastalarda IV C vitamini kullanılması tavsiye edilmemektedir. Septik şok ile hipoperfüzyona bağlı laktik asidemisi bulunan hastalarda VP ihtiyacını azaltmak ve hemodinamiyi düzeltmek için bikarbonat tedavisi kullanımı tavsiye edilmez. Ancak ABH (AKIN evre 2-3) ve şiddetli metabolik asidoz ($\text{pH} \leq 7.2$) varsa uygulanması önerilir.

- Beslenme;

Enteral beslenebilen sepsis ve septik şoktaki hastalarda beslenmenin erken (<72 saat) başlanması tavsiye edilir.

Bakım hedefleri ve uzun vadeli sonuçları

- Bakım hedefleri ve palyatif bakım;

Hastanın tedavi koşullarının belirlenmesi için gerekli ön koşul olarak hasta ve/veya yakınları ile prognozun tartışılması ve bakım hedeflerinin araştırılması önerilir. Çok bileşenli aile desteği uygulaması için 72 saat içinde bir toplantı yapılması tavsiye edilir. Toplantının içeriğinde hastanın mevcut durumu, prognozu, tedaviye yanıtı, göz önünde bulundurulan müdahaleler, hastalık öncesi sağlık ve hayat kalitesi, tedavi sonrası hayat kalitesi gibi durumlar bulunmaktadır ve toplantıda hasta ya da yakınları bulunmalıdır.

Palyatif bakım, altta yatan kronik hastalıkları nedeni ile tam olarak iyileşme sağlanamayan hastaların hayat kalitesini artırmak, stresi azaltmak, semptomları azaltmak için yapılan tıbbi bakımdır. Septik hastalar için uygun olduğunda hasta ve yakınlarının acılarının ve semptomlarının

ele alınması önerilir. Ancak rutin olarak her hastadan palyatif konsültasyon istemek yerine klinisyenin kararına göre danışılması tavsiye edilir.

- Akran destek grupları, bakım devirleri, ekonomik ve sosyal destek taraması;

Sepsis müdahaleleri için zaman önemlidir. Hastaların bölümler arası devirlerinde ya da taburculuklarında kritik öneme sahip bilgilerin doğru ve eksiksiz aktarılması önerilir. Tedavi sonrası hastalar ve yakınları için akran destek grupları, fonksiyonel ve psikolojik destek sağlayabilir. Hastaya ve yakınlarına, ekonomik ve sosyal destek için tarama yapıp ihtiyaçların karşılanması amacıyla uygun yerlere yönlendirilmelidir.

- Hasta ve yakınları için sepsis eğitimi, paylaşılmış karar verme, taburculuk planı ve izlemi;

Sepsisten iyileşenlerin %40'ının taburculuktan sonra 3 ay içinde ölenebilir nedenlerle hastaneye tekrar başvurduğu gösterilmiştir (93). Hastaların hastaneden taburcu edilmeden önce ve taburcu olduktan sonra, kendisine ve yakınlarına nasıl takip edileceği konusunda yazılı ve sözlü eğitim verilmesi komplikasyon riski ve tekrarlayan başvuruyu azaltabilir. Bunun yanında taburculuk kararında hasta ve yakınları ile iş birliği yapmak önemlidir.

Sepsisli hastalara ve yakınlarına taburculuk epikrizinde YBÜ'de kalış, ek tanılar, verilen tedaviler hakkında yazılı ve sözlü ayrıntılı bilgi verilmelidir ve ilaçları konusunda karşılıklı anlaşılmalıdır. Taburculuk sonrası hastalar yeni ve uzun vadeli sekelleri yönetebilecek ve destekleyebilecek klinisyenler tarafından takip edilmeli ve gerekli durumlarda kritik hastalık sonrası takip programına ve rehabilitasyon programına yönlendirilmelidir.

VIII. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın türü

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmanın evreni

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (DEÜ Etik Kurul dosya no:6292-GOA). Çalışma için 01.07.2019-01.07.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisi'ne başvuran hastalar arasından VP olarak norepinefrin verilen hastalar belirlendi. Acil servisimizde septik şokta ilk seçenek VP olarak norepinefrin kullanıldığından ve ICD tanı kodlarının kullanımının hastaların belirlenmesinde yeterli olmayacağı düşüncesinden hareketle bu yöntem tercih edildi. Bu hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki dosyaları incelenerek sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil etme/dışlama kriterleri

Dahil etme kriterleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servis'e 01.07.2019-01.07.2021 tarihleri arasında başvurmak ve sepsis* veya septik şok** tanısı almak.

**Sepsis:* Şüpheli bir enfeksiyon ya da tanımlanmış bir enfeksiyonu olan qSOFA kriterlerine göre 2 ve üzeri puan alma.

***Septik Şok:* Sepsis-3 Konsensus Konferansına göre, sepsis tanılı hastada bir saatte en az 30 ml/kg ilk sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg olarak korumak için norepinefrin gerektiren hipotansiyonu olan ve serum laktat seviyeleri > 2 mmol /L olan septik hastalardır.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Kardiyak arrest nedeniyle NE başlanan ve 4 saatlik izlem içerisinde ölen hastalar
- Yeni başlangıçlı disritmisi olan hastalar (Atrial fibrilasyonu, Ventriküler taşikardi vb)
- Aktif kanaması olan hastalar
- İzlemde sepsis düşünülmeyen hastalar
- Takip verilerine ulaşamayan hastalar

Yöntem ve verilerin toplanması

Çalışma için 01.07.2019-01.07.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran ve norepinefrin tedavisi verilen hastalar hastane bilgi yönetim sisteminden belirlendi. Norepinefrin verilen 1.222 tane hasta saptandı. Bu hastalardan farklı nedenlerle inotrop desteği alan 758 hasta ve dışlama kriterlerine sahip olan 121 hasta çalışmadan dışlandı. Klinik izlemde sepsis ve septik şok düşünülen 343 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki elektronik dosyalarından ve hastane arşivindeki hemşire gözlem formlarından aşağıdaki veriler kaydedildi.

1. HBYS üzerinden değerlendirilen veriler:

- Hastanın komorbid hastalıkları
- Komorbid hastalıklar incelenerek Charlson Komorbidite İndeksi
- Enfeksiyon odağı
- Kan kültürü varsa sonucu (pozitif/negatif)
- Laktat düzeyi ve takipte klerensi
- SOFA Skoru için gerekli parametreler
 - Kreatinin düzeyi
 - Bilirubin düzeyi
 - Trombosit sayısı
 - PaO₂/FiO₂ düzeyi

Hastaların;

- Acil servis sonlanımı (Acil servisten taburcu, yoğun bakım/servis yatışı ya da exitus),
- Acil serviste entübasyon gerekip gerekmediği,
- Herhangi bir zamanda renal replasman tedavisi gerekip gerekmediği,
- Hastane içi mortalite

2. Hemşire gözlem formundan alınan veriler:

- Hastaların acil servis başvurusundaki ve takipteki vital bulguları
 - Şok indeksleri çalışma grubunca hesaplandı.
- Hastaya verilen sıvının tipi (Serum fizyolojik (SF), ringer laktat, dekstroza veya karışık)
- Sıvı miktarı
 - Kapı-2 Litre sıvı süresi <1 saat veya değil

- Antibiyotik verilme süresi
 - Kapı antibiyotik süresi <1 saat veya değil
- İnotrop başlanma süresi
 - Kapı VP süresi
 - VP dozu

Kan gazı için hastanın gelişinden itibaren laktat >2 mmol/dL olan ve 3 saat içerisinde alınan ikinci kan gazı değerleri not edildi. Eğer ilk 3 saatte birden fazla arteriyel ya da venöz kan gazı varsa, iki kan gazı arasında en az 1 saat zaman geçmesi hedeflendi. Laktat klerensi her iki laktat düzeyi arasında farkın edinilmesi sonrasında aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$Laktat\ Klerensi = \frac{1. Laktat - 2. Laktat}{1. Laktat} \times 100$$

Hastaların hipotansif saptandığı ilk an başlangıç noktası alınarak VP tedavi öncesi (Q1), VP tedavisinin 1. saati (Q2), VP tedavisinin 2. saati (Q3) ve VP tedavisinin 4. saatinde (Q4) ve kan gazı alma dönemlerinde ölçülen SKB, DKB ve kalp hızı değerleri hemşire gözlem dosyasından elde edildi.

İstatistiksel analiz

Araştırmanın değişkenlerinin tanımlanması:

Bağımlı değişkenler: Hastane içi mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı, renal replasman tedavisi ihtiyacı

Bağımsız değişkenler: Başlangıç DŞİ, SKB, DKB, kalp hızı, laktat düzeyleri ve sıvı/inotrop tedavi sonrasında değişimleri, antibiyotik verilme süresi, verilen intravenöz sıvı miktarı, antibiyotik başlanma süresi, 2 L sıvı verilme süresi, VP başlanma süresi

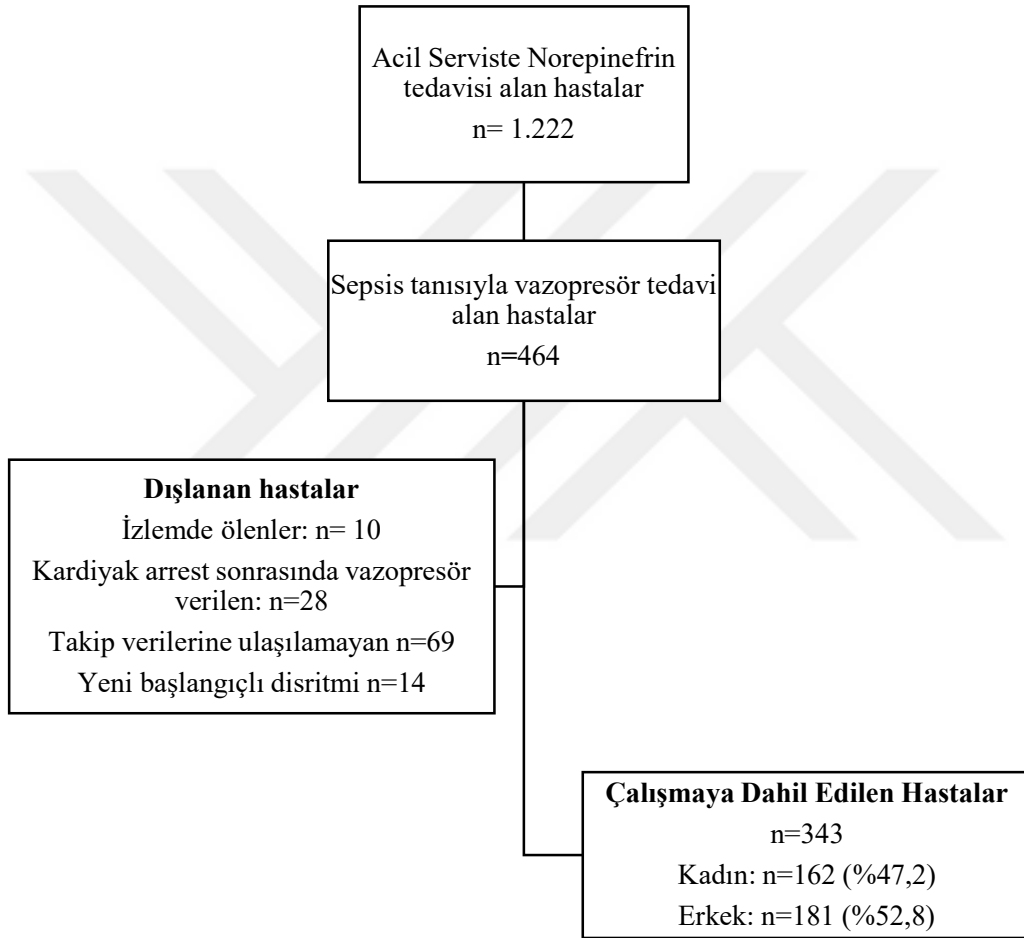
Verilerin analizinde SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılıma uyduğunda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca, çeyrekler arası açıklık ve minimum-maksimum değer olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyuyorsa Student t testi, uymadığında Mann Withney U testi kullanıldı.

Laktat klerensi, şok indeksi, DKB, kalp hızı ile DŞİ değişimi arasındaki korelasyonun normal dağılıma uygunluğu değerlendirildikten sonra Pearson veya Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. DŞİ, SKB, DKB, kalp hızı ve laktat düzeylerinin tekrarlayan değerlerinin hastanın mortalitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesinde Tekrarlayan Ölçümler ANOVA testi kullanıldı.

Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

IX. BULGULAR

Çalışma süresince acil serviste sepsis ve septik şok tanısı olan 464 hastaya ulaşıldı. Bunların dosyalarının değerlendirilmesinde 121 hasta çalışmadan dışlandı (**Şekil 2**). Çalışmaya alınan hastaların yaşlarının ortancası 76 (min-maks:20-101) olarak hesaplandı. Hastaların 181'i (%52,8) erkekti.



Şekil 2. Çalışma Akış Şeması

Hastaların enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde en sık sebebin solunum yolu enfeksiyonu olduğu görüldü (n=196; %57,1). Sonrasında sırasıyla batın ve genitoüriner sistem enfeksiyon odağıydı (**Tablo 7**).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların enfeksiyon odakları

Odak	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Akciğer	196	57,1
Batın	68	19,8
Genitoüriner sistem	41	12,0
Diğer (Kateter, osteomyelit vs)	17	5,0
Miks	12	3,5
Yumuşak Doku	8	2,3
Santral Sinir Sistemi	1	0,3
Toplam	343	100,0

Hastaların 83'ünden (%24,2) acil serviste kan kültürü alınmamıştı. Kan kültürü alınan hastaların 131'inde (%50,4) kan kültüründe pozitiflik saptanırken 114'ünde (%43,8) kan kültürü negatifti. Hastaların 15'inde (%5,8) kan kültüründe cilt florasına ait mikroorganizma ürediği saptandı. Hastaların enfeksiyon odakları ile kan kültürü sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Odağı akciğer olan hastaların kültür pozitiflikleri daha az iken genitoüriner sistemde en fazla pozitif olduğu görüldü (**Tablo 8**).

Tablo 8. Enfeksiyon odakları ile kan kültürü sonuçları arasındaki ilişki.

Odak	Kan Kültürü Sonucu n (%)		
	Pozitif	Negatif	Kontaminasyon
Akciğer	52 (39,1)	72 (54,1)	9 (6,8)
Batın	31 (54,4)	22 (38,6)	4 (7)
GÜS	26 (65,0)	12 (30,0)	2 (5)
Diğer (Kateter, osteomyelit vs)	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0,0)
Miks	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)
Yumuşak Doku	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
Santral Sinir Sistemi	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Toplam	131 (50,4)	114 (43,8)	15 (5,8)

Kan kültürü alınan ve alınmayan hastalar karşılaştırıldığında, kültür alınmayan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu görüldü (OR: OR: 2,074 [%95 GA: 1,101- 3,906]; p=0,024) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Kültür alınması ile sağkalımın ilişkisi

Kültür	Ölüm n (%)	Sağkalım n (%)	p değeri*
Var	183 (70,4)	77 (29,6)	0,024
Yok	69 (83,1)	14 (16,9)	
Toplam	260 (75,8)	83 (24,2)	
* χ^2 testi			

Hastaların acil serviste kalış süreleri ortancası 20,5 saat (IQR: 10,5-35,0) olarak saptandı. Hastalardan 28 günde sağkalanların acil serviste kalış süreleri 21,0 saat (IQR: [10,5-42,0]; [min:2,5-max:105,5]) iken, ölen hastalarinki 20,0 saat (IQR: [10,0-34,4]; [min:1-max:159]) idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (OR: 0,995 [%95 GA: 0,987-1,003] ve p:0,214).

Çalışmaya alınan hastaların 123'ünün (%35,9) acil serviste öldüğü ve 177 hastanın (%51,6) yoğun bakıma yattığı saptandı. Hastaların 28 günlük sağ kalımı değerlendirildiğinde 252 hastanın (%73,5) öldüğü görüldü (**Tablo 10**). Taburcu olan 5 hastanın YBÜ'de yer olmadığı için tedavileri acil tamamlanmış olup, acil servisteki kalış süreleri ortancası 80,5 saat (min:29-max:159) idi.

Tablo 10. Hastaların acil servisteki sonlanımı

Sonlanım	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Acil Servis Sonlanımı		
YBÜ yatış	177	51,6
Eksitus	123	35,9
Servis yatış	38	11,2
Taburcu	5	1,5
Toplam	343	100
28 Günlük Sonlanım		
Sağkalım	91	26,5
Ölüm	252	73,5

Hastalara acil serviste verilen tedaviler **Tablo 11**'de verilmiştir. Acil serviste verilen tedaviler içerisinde sıvı olarak en sık SF (n=186 [%54,2]) verilmiş olup sonrasında da karışık sıvılar (n=153 [%44,6]) bulunmaktadır. Kapı-2 L sıvı süresi ≤ 1 saat olan hasta sayısı 118 (%34,4) iken, kapı-antibiyotik süresi ≤ 1 saat olan hasta sayısının 86 (%25,1) olduğu görüldü.

Tablo 11. Acil serviste verilen tedaviler

Tedavi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
SF	186	54,2
RL	3	0,9
Karışık	153	44,6
Kapı-2L Sıvı Süresi		
≤1 saat	118	34,4
>1 saat	224	65,3
Kapı-antibiyotik Süresi		
≤1 saat	86	25,1
>1 saat	257	74,9
SF: Serum fizyolojik; RL: Ringer laktat		

Sıvı tedavisinde en sık SF kullanıldığı, sadece %34,4 hastada (n=118) ilk 1 saatte 2 L sıvı verildiği görüldü. SF ile diğer sıvıların verilmesi ile hastaların 28 günlük mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı farklılık olduğu ve SF verilen hastaların mortalitesinin daha az olduğu görüldü (OR: 1,79 [%95 GA: 1,09-2,93]).

İlk 1 saat içerisinde hastaların %34,4'üne (n=118) 2 L ve daha fazla IV sıvı, %25,1'ine (n=86) antibiyotik verilmişti (**Tablo 11**). İlk 1 saat içerisinde 2 L sıvı verilmeyen hastaların 28 günlük mortalitesinin daha yüksek olduğu görüldü (OR: 2,97 [%95 GA: 1,80-4,89]). İlk 1 saat içinde antibiyotik başlanan hastalar ile başlanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte antibiyoterapisi geç başlanan hastalarda mortalite daha yüksek bulundu (OR: 1,28 [%95 GA:0,75-2,19]). İkinci bir VP kullanılan hastaların hepsinin öldüğü belirlendi. Hastalara uygulanan tedaviler ile 28 günlük mortalite ilişkisini değerlendiren tablo **Tablo 12**'de verilmiştir.

Hastalara AS'de verilen diğer tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %61,2'sinin (n=210) mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu görüldü. MV uygulanan hastaların 28 günlük mortalitesinin daha yüksek olduğu (OR: 7,87 [%95 GA:4,56-13,56]) saptandı. Hastaların 40'ına (%11,7) RRT uygulanmıştı. RRT uygulanan hastaların 28 günlük mortalite ile ilişkisi değerlendirildiğinde OR: 2,22 (%95 GA: 0,90-5,48) olarak saptandı (**Tablo 12**).

Tablo 12. Hastalara uygulanan tedaviler ile 28 günlük mortalite ilişkisi

Tedavi		28 Günlük Mortalite n (%)		OR (%95 GA)	p değeri*
		Var	Yok		
Verilen Sıvı	SF	128 (68,4)	59 (31,6)	1,79 (1,09-2,93)	0,027
	Diğer	124 (79,5)	32 (20,5)		
Kapı-2L Sıvı	≤1 saat	70 (59,3)	48 (40,7)	2,97 (1,80-4,89)	<0,001
	>1 saat	182 (81,3)	42 (18,8)		
Kapı-AB	≤1 saat	60 (69,9)	26 (30,2)	1,28 (0,75-2,19)	0,369
	>1 saat	192 (74,7)	65 (25,3)		
RRT	Var	34 (85,0)	6 (15,0)	2,22 (0,90-5,48)	0,077
	Yok	217 (71,9)	85 (28,1)		
MV	Var	186 (88,6)	24 (11,4)	7,87 (4,56-13,56)	<0,001
	Yok	66 (49,6)	67 (50,4)		
İkinci VP kullanımı	Var	26 (100,0)	0 (0,0)	21,5 (1,30-356,64)	<0,001
	Yok	225 (71,2)	91 (28,8)		

* χ^2 testi
AB: Antibiyotik; RRT: Renal replasman tedavisi; MV: Mekanik ventilatör; VP: Vazopresör

Hastaların mortalitelerini etkileyebilecek diğer faktörler değerlendirildiğinde; kadın hastaların 113'ü (%69,8) erkek hastaların ise 139'unun (%76,8) öldüğü saptandı. Mortalite ile cinsiyet arasında ilişki bulunamadı ($p=0,141$). Hastaların başvuru özellikleri ile mortalite arasındaki ilişkide hastaların yaşı ve kapı-VP süresi arasında ilişki bulunmazken; Charlson komorbidite indeksi, SOFA skoru ve VP dozunun ölen hastalarda daha yüksek saptandı (**Tablo 13**).

Tablo 13. Hastaların başvuru özellikleri ile mortalite karşılaştırma

Parametre	Mortalite		p değeri
	Yok (median [IQR])	Var (median [IQR])	
Yaş	73(64,0-73,0)	76(67,0-85,0)	0,152
Charlson komorbidite indeksi	5,0(3,0-7,0)	6,0(5,0-8,0)	0,001
SOFA	8,0(7,0-10,0)	9,0(8,0-11,0)	0,002
Kapı_VP süresi	4,5 (2,0-10,0)	4,0 (1,1-10,0)	0,770
VP Dozu*	0,25(0,10-0,25)	0,50(0,20-0,50)	<0,001

*Vazopresör dozu norepinefrin: mcg/kg/dk olarak hesaplanmıştır.

Hastaların başvuru özellikleri ile mortalite arasındaki ilişki tek değişkenli lojistik regresyonla analizinde değerlendirildiğinde; hastaların yaşı ve kapı-VP süresi ile mortalite arasında ilişki bulunmazken; Charlson komorbidite indeksi ($p<0,001$), SOFA skoru ($p=0,002$) ve VP dozu ($p=0,002$) ile mortalitenin anlamlı ilişkisi olduğu görüldü (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hastaların başvuru özelliklerinin tek değişkenli lojistik regresyonla analizi

Parametre	Mortalite		p değeri
	OR	%95 GA	
Yaş	1,014	0,998-1,031	0,088
Charlson komorbidite indeksi	1,204	1,085-1,337	<0,001
SOFA	1,191	1,065-1,332	0,002
Kapı_VP süresi	1,011	0,991-1,032	0,282
VP Dozu	1,113	1,039-1,192	0,002

Hastaların laktat düzeyleri ile vital bulguların korelasyonları değerlendirildiğinde; ilk ölçülen laktat düzeyleri ile vital bulguları arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, ikinci laktat düzeyleri ile kalp hızı, DŞİ, SŞİ ve OŞİ arasında zayıf korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r=0,142$; $r=0,121$; $r=0,166$; $r=0,144$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Laktat düzeyleri ile vital bulgular arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Vital Bulgu	Laktat 1		Laktat 2	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Kalp Hızı	0,082	0,147	0,142	0,013
SKB	-0,142	0,123	-0,087	0,128
DKB	-0,024	0,667	-0,032	0,570
OAB	-0,054	0,339	-0,057	0,316
SŞİ	0,074	0,189	0,166	0,003
DŞİ	0,058	0,305	0,121	0,033
OŞİ	0,067	0,317	0,144	0,011

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi

Laktat klerensi ile vital bulguların klerenslerinin korelasyonları karşılaştırıldığında benzer şekilde şok indeksleri ile zayıf korelasyon olduğu ancak diğer vital bulgularla korelasyon olmadığı saptandı (**Tablo 16**).

Tablo 16. Laktat klerensi ve vital bulgulardaki klerenslerin karşılaştırılması

Vital Bulgu klerensleri	Laktat klerensi	
	Korelasyon katsayısı	p değeri
Kalp Hızı	-0,100	0,078
SKB	0,086	0,130
DKB	0,006	0,922
OAB	0,044	0,438
SŞİ	0,133	0,047
DŞİ	0,133	0,019
OŞİ	0,128	0,025
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi		

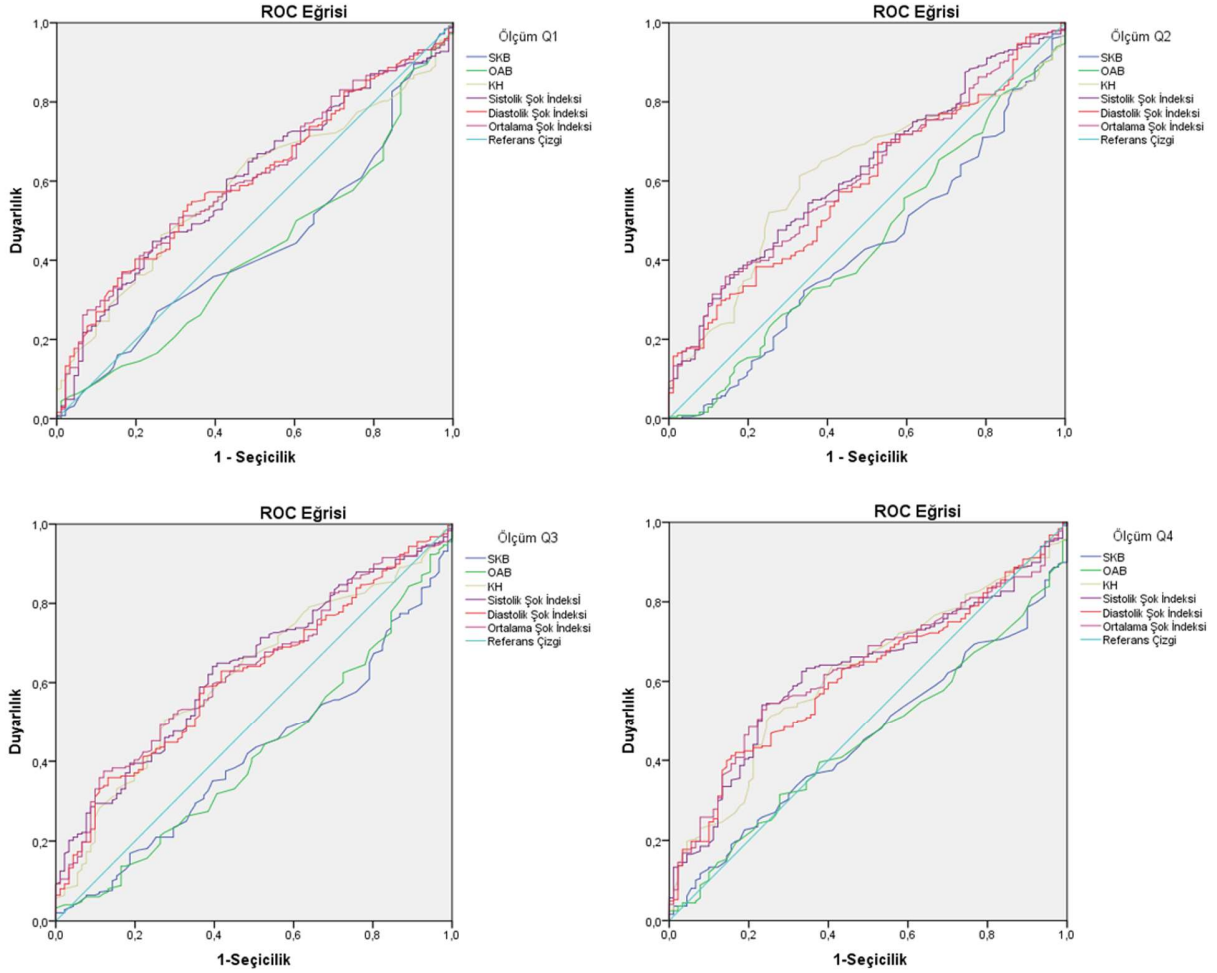
Ölen ve sağkalan hastaların vazopresör öncesi (Q1) ve sonrasındaki (birinci saat-Q2, ikinci saat- Q3 ve dördüncü saat-Q4) vital bulguları karşılaştırıldığında; kalp hızı ve şok indekslerinin hepsinin (SŞİ, DŞİ, OŞİ) her bir zaman diliminde (Q1, Q2, Q3, Q4) anlamlı derecede farklı olduğu saptanırken; SKB, DKB ve OAB için kısmen anlamlı sonuçlar bulundu (**Tablo 17**).

Ölçüm zaman dilimlerinin (Q1, Q2, Q3, Q4) kendi içinde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmesinde vital bulgular ve şok indekslerinin zaman içinde değişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 17**)

Tablo 17. Vazopresör tedaviye bağı olan vital bulgulardaki değişiminin mortalite ile ilişkisi

Parametre		Mortalite		p değeri [‡]	p değeri*
		Yok (median [IQR])	Var (median [IQR])		
SKB	Q1	80,0 (74,0-84,3)	77,0 (67,3-85,0)	0,082	0,221
	Q2	103,5 (91,0-124,5)	100 (85,0-117,0)	0,041	
	Q3	104,0 (96,7-123,2)	101,0 (88,0-116,7)	0,021	
	Q4	104,0 (95,0-117,0)	102,0 (90,0-118,7)	0,260	
DKB	Q1	50,0 (44,0-55,0)	47,5 (41,0-53,0)	0,046	0,970
	Q2	61,0 (52,0-72,2)	60,5 (52,0-71,0)	0,378	
	Q3	63,5 (57,0-72,0)	61,0 (53,0-71,0)	0,115	
	Q4	63,5 (56,7-73,0)	62,0 (54,0-73,0)	0,237	
Kalp Hızı	Q1	97,0 (89,7-112,0)	106,0 (90,0-122,0)	0,015	0,769
	Q2	96,0 (88,0-107,2)	108,0 (93,0-123,0)	0,001	
	Q3	96,0 (87,0-110,0)	107,0 (91,2-122,0)	0,001	
	Q4	95,5 (85,0-108,5)	108,5 (90,0-123,0)	0,001	
OAB	Q1	60,0 (55,0-62,5)	57,5 (50,0-63,0)	0,015	0,495
	Q2	76,5 (67,0-88,2)	74,0 (66,0-85,0)	0,092	
	Q3	78,0 (70,0-90,0)	74,5 (66,0-85,0)	0,015	
	Q4	78,0 (71,0-88,0)	76,0 (67,0-87,7)	0,187	
SŞİ	Q1	1,23 (1,05-1,48)	1,40 (1,12-1,71)	0,005	0,923
	Q2	0,94 (0,74-1,13)	1,06 (0,87-1,37)	<0,001	
	Q3	0,90 (0,73-1,11)	1,04 (0,82-1,30)	<0,001	
	Q4	0,90 (0,81-1,01)	1,05 (0,84-1,25)	0,001	
DŞİ	Q1	2,05 (1,63-2,43)	2,23 (1,80-2,77)	0,003	0,730
	Q2	1,61 (1,34-1,90)	1,75 (1,42-2,16)	0,011	
	Q3	1,50 (1,28-1,79)	1,67 (1,37-2,12)	0,001	
	Q4	1,47 (1,33-1,75)	1,66 (1,35-2,06)	0,002	
OŞİ	Q1	1,68 (1,38-1,99)	1,89 (1,51-2,35)	0,002	0,990
	Q2	1,30 (1,09-1,54)	1,44 (1,17-1,76)	0,002	
	Q3	1,25 (1,01-1,45)	1,39 (1,13-1,74)	<0,001	
	Q4	1,20 (1,07-1,36)	1,41 (1,11-1,68)	<0,001	
[‡] Mann Withney U Testi *Tekrarlayan ölçümler ANOVA Q1; Vazopresör öncesi değerler, Q2; Vazopresör verililişinin 1. saatindeki değerler, Q3; Vazopresör verililişinin 2. saatindeki değerler, Q4; Vazopresör verililişinin 4. saatindeki değerler SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi					

Vazopresör öncesi ve sonrası zaman dilimlerinde (Q1, Q2, Q3, Q4) ölçülen SKB, OAB, kalp hızı, DŞİ, OŞİ ve SŞİ'nin mortalite için ROC eğrileri **Şekil 3**'de gösterilmiştir. Sistolik kan basıncı ve OAB'nin çoğunlukla referans çizginin altında kaldığı görüldü.



Şekil 3. Q1-Q2-Q3-Q4'te ölçülen parametrelerin mortalite için ROC eğrisi

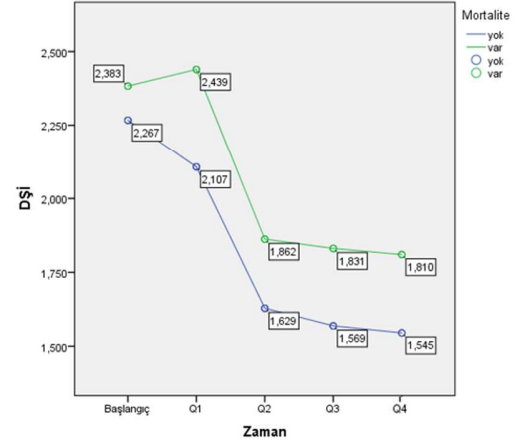
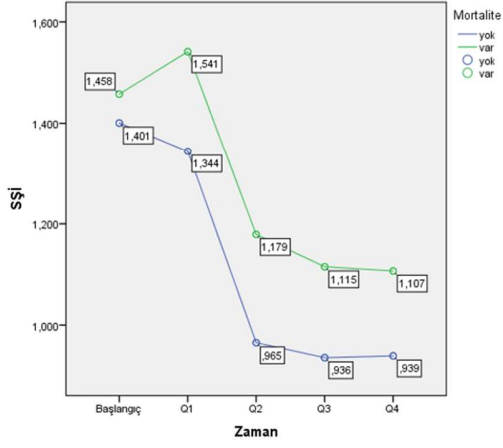
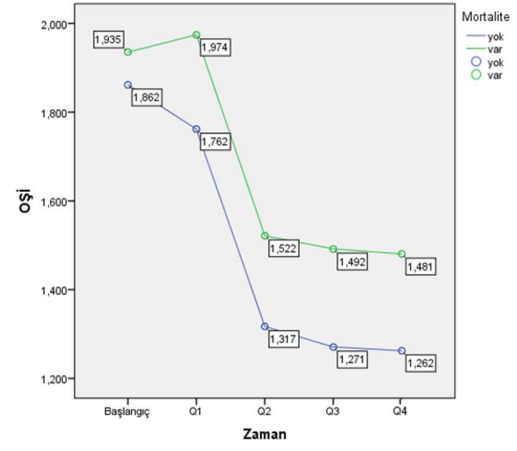
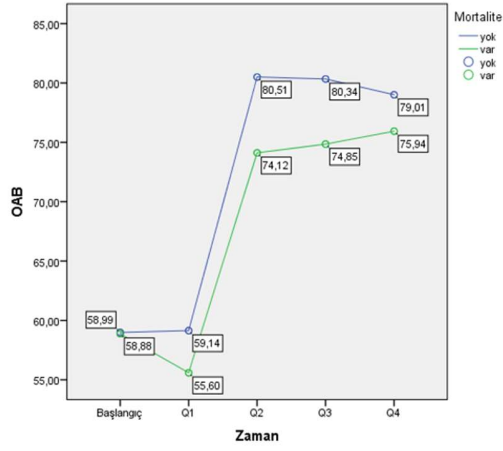
Vazopresör öncesi ve sonrası zaman dilimlerinde (Q1, Q2, Q3, Q4) ölçülen parametrelerin mortalite için ROC eğrisi değerleri incelendiğinde DŞİ, OŞİ ve SŞİ'nin VP tedavisinin 2. saatindeki (Q3) ölçümlerinde anlamlı fark gözlemlendi (**Tablo 18**). Şok indekslerinin artmasının mortaliteyi arttırdığı saptandı.

Tablo 18. Vazopresör öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin mortalite için ROC eğrisi değerleri

Parametre		Eğri Altında Kalan Alan	%95 GA	
SKB	Q1	0,438	0,371	0,505
	Q2	0,428	0,359	0,496
	Q3	0,418	0,353	0,484
	Q4	0,458	0,393	0,522
OAB	Q1	0,421	0,354	0,488
	Q2	0,477	0,378	0,517
	Q3	0,421	0,354	0,488
	Q4	0,455	0,390	0,519
KH	Q1	0,586	0,523	0,650
	Q2	0,616	0,552	0,680
	Q3	0,616	0,551	0,680
	Q4	0,616	0,553	0,680
DŞİ	Q1	0,605	0,542	0,669
	Q2	0,590	0,526	0,655
	Q3	0,615	0,551	0,679
	Q4	0,611	0,548	0,674
OŞİ	Q1	0,608	0,544	0,671
	Q2	0,612	0,548	0,675
	Q3	0,630	0,567	0,693
	Q4	0,629	0,567	0,690
SŞİ	Q1	0,600	0,535	0,665
	Q2	0,623	0,560	0,687
	Q3	0,634	0,571	0,697
	Q4	0,623	0,560	0,686

Q1; Vazopresör öncesi değerler, Q2; Vazopresör verilisinin 1. saatindeki değerler, Q3; Vazopresör verilisinin 2. saatindeki değerler, Q4; Vazopresör verilisinin 4. saatindeki değerler
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi

Hastaların ilk hipotansif saptandığı nokta başlangıç noktası olarak alındı. Hastaların başlangıç, vazopresör öncesi ve sonrası zaman dilimlerinde (Q1, Q2, Q3, Q4) ölçülen OAB, OŞİ, SŞİ ve DŞİ değerlerindeki değişim **Şekil 4**'te verilmiştir. İlk hipotansiyondan VP tedavi öncesi ölçüm (Q1) zaman dilimine kadar geçen sürede hastalara sıvı tedavisi uygulanmıştır. Q1 anındaki ölçümlerden sonra hastalara VP tedavi başlanmış ve sonrasında OAB'da yükselme ve şok indekslerinde belirgin düşme görülmüştür.



Şekil 4. İlk hipotansiyon-Q1-Q2-Q3 ve Q4 zaman dilimlerinde OAB, OŞİ, SŞİ ve DŞİ'nin değişimleri (VP öncesi (Q1), VP tedavisinin 1. saati (Q2), VP tedavisinin 2. saati (Q3) ve VP tedavisinin 4. saati (Q4))

X. TARTIŞMA

Klinik pratikte septik şoktaki hastaların yönetiminde uygun monitörizasyon, sıvı tedavisine yanıtın değerlendirilmesi ve VP ihtiyacının öngörülmesinde önemlidir. Laboratuvar testleri yanında real-time vital parametreleri en önemli izlem araçlarındandır. Sepsis hasta yönetiminde devrim niteliğinde olan Rivers ve ark.'nın sepsiste erken hedefe yönelik tedavi algoritmalarında OAB, santral venöz basınç ve idrar çıkışının izlemi yanında santral venöz oksijen satürasyonunun izlemi ve sıvı tedavisine rağmen hedef değerlere erişilemediğinde VP tedaviye başlanması önerilmiştir (51). Sonraki yıllarda statik ölçümlerin yetersizliğinin önemli bir sorun olduğu ortaya çıktı ve vital bulgular yanında dinamik testler ve laktat düzeylerinin izleminin kullanılması önerildi (2). Ancak elbette güncel pratikte kritik hastaların yönetiminde yatak başı vital parametrelerin izleminin önemi sürmektedir. Geçtiğimiz yıllarda kritik hastaların izleminde şok indekslerinin; nabız, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncından daha etkin olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (32-34). Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada DŞİ'nin mortaliteyi öngörme açısından diğer vital bulgulardan daha etkili olduğu bildirilmiştir (14). Septik şokun temel patolojisi periferik vazodilatasyondur ve ilk seçenek VP olarak güçlü bir vazokonstrüktör olan norepinefrin kullanılması önerilmektedir. Vazodilatasyondan etkilenen en önemli vital bulgu DKB olmasına karşın rutin pratikte kullanımı kısıtlıdır. Biz özellikle VP tedavi ihtiyacı olan ve bu tedaviyi alan hastalarda DŞİ'nin hastaların prognozunu öngörmede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde diğer vital parametrelerden ve şok indekslerinden etkili olacağı hipotezini test etmek için planladığımız bu çalışmada; acil serviste septik şok nedeniyle izlenen 343 hastanın izleminde şok indekslerinin prognozu öngörmede VP uygulama öncesinde ve sonrasında diğer vital parametrelerden daha etkili olduğunu saptadık. Çalışmamızda indekslerin kan laktat düzeyleri ile –zayıf düzeyde olan- korelasyonlarının kendi aralarında benzer olduğunu, mortaliteyi öngörmede kalp hızı ve şok indekslerinin performanslarının benzer olduğunu ve dolayısıyla çalışma hipotezimizin tersine diğer şok indeksleri yerine DŞİ'nin izleminin özel bir katkı sağlamayacağını saptadık.

Sepsis tüm dünyada kritik hastalıkların ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (94). Çalışmamızda acil servisimizde izlenen septik şok hastalarının %61'inin mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğunu, 28 günlük mortalitesinin %73,5 olduğunu saptadık. 2009-2019 yıllarında Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da sepsis ve septik şok hastalarının mortalitesini değerlendiren bir sistematik derlemede, 30 günlük mortalite %34,7 (%95 GA: %32,6–36,9), 90

günlük mortalite ise %38,5 (%95 GA: %35,4–41,5) bildirildi. Bu çalışmada sadece septik şok hastaları değil, şüpheli sepsis ve sepsis tanılı hastalar derlemeye dahil edilmişti ancak SOFA skorlarının median değerleri çalışmamıza benzerdi (95). Benzer şekilde Vincent ve ark. Kuzey Amerika ve Avrupa’da YBÜ’lerinde 28/30 günlük mortaliteyi %36,7 olarak bildirmişti. Ancak bu çalışmada sepsis-3 kriterleri ile değerlendirildiğinde hastaların hastane için mortalitesinin %52,1’e yükseldiği görülmüştü (96). Ülkeler arasında sepsis ve septik şok hastalarının sonuçları arasında farklılıklar bulunmaktadır (95). Çin’de YBÜ’lerinde septik şok mortalitesi %51,9 olarak bildirilmişti (97). Ülkemiz acil servislerinde sepsis epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Atatürk Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada acil servisten yoğun bakıma yatırılan hastalarda mortalite %40 verilmekle beraber qSOFA skoru 3 olan 16 hastada %66,7% olarak bildirilmiştir (98). Ülkemizde yoğun bakımlarda izlenen 1499 hastanın analizinde septik şok mortalitesi %70,4 olarak bildirilmiştir (7). Yakın zamanlı ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 28 günlük mortalite %35 olarak verilmişti ancak bu çalışmada hastaların SOFA skorları bizimkinden daha düşüktü (99). Hacettepe Üniversitesi’nde 63 hastanın sonuçlarının verildiği bir çalışmada mortalite %87,6 olarak bildirilmişti (100). Septik şok hastalarında mortalitemiz düşük gelirli ülkelerle benzerlik göstermektedir. Tunus’ta septik şok hastalarında mortalite %82, Hindistan’da ağır sepsis hastalarında mortalite %80 olarak bildirilmektedir (101,102). Biz bu çalışmada acil servisimizde izlenen VP tedavi gereksinimi olan hastaların sağkalımlarının gelişmiş ülkelere göre daha az olduğunu saptadık. Sadece VP tedavi alan hastaların çalışmaya alınmasının bu sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda hasta alımı için Sepsis-3 kriterlerini kullandık ve bu kriterlerde hasta alınan diğer çalışmalarda da daha yüksek mortalite olabileceği bildirilmişti (93). Ancak acil servisimiz ve ülkemizden bildirilen sepsis ve septik şok mortalitesinin dünyanın diğer bölgelerine göre yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ülkemizde bu önemli farklılığı değerlendirecek, sebeplerini saptayacak ve çözüm önerilerini belirleyebilecek çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Ayrıca acil servisler, yoğun bakımlar ve yataklı servislerde görev yapan hekimlerin ve farklı uzmanlık alanlarının, ülkemizde gelişmiş ülkelere göre belirgin olarak yüksek olan septik şok sağkalımını düzeltmek için acilen ortak bir aksiyonda bulunmaları gerektiği kanaatindeyiz.

Sepsis ve septik şok için yapılan çalışmalarda enfeksiyon odağı sıklığı sırasıyla; akciğer, intraabdominal ve üriner sistem olarak bildirilmiştir. Tanrıöver ve ark. yaptığı çalışmada enfeksiyon odağı olarak akciğer (%44,9), intraabdominal (%23,2) ve üriner sistem enfeksiyonu

(%13,0) olarak bildirildi (100). Yakın zamanda Almanya’da yapılan bir çalışmada enfeksiyon odağı olarak akciğer (%43,0), intraabdominal (%34,6) ve üriner sistem enfeksiyonu (%14,5) olarak bildirildi (101). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak acil servisimizde VP ihtiyacı olan septik hastalarda odağın sıklık sırasına göre akciğer, intraabdominal ve üriner sistem olduğu belirlendi.

Sepsiste sağkalım kampanyalarında (SSC) hastaların tanı ve tedavi süreçlerinin standardize edilmesi için çabalanmaktadır. 2018 SSC daha önceki önerilerden farklı olarak hastaların hedef sıvı (30mL/kg) ve antibiyotiğe ulaşma hedeflerinin sağlık sistemine başvuru sonrası ilk 1 saate indirilmesini önermiştir (59) . Ek olarak yakın tarihte yapılan bir çalışma antibiyoterapinin her 1 saat gecikmesinin 28 günlük mortalite için %0,42 artışa neden olduğunu bildirdi. Bu çalışmada 28 günlük mortalite için ilk 1 saat, 1-3 saat, 3-6 saat ve >6 saat olarak 4 zaman dilimi karşılaştırılmış ve 6 saatten uzun süren antibiyotik başlama süresinde gecikmenin mortaliteyi artırdığı bildirilmişti (OR=1.36 [1.12, 1.63]) (103). Çalışmamızda acil servise başvuru ve 2 L sıvı verilmesi arasındaki sürenin 1 saatin üzerinde olması durumunda 2,97 kat, başvuru-antibiyotik süresinin 1 saatin üzerinde olması durumunda ise 1,28 kat mortalitenin arttığını saptadık. Verilen sıvı tedavisinin mortalite üzerine etkisini inceleyen derlemede dengeli sıvıların kullanımını SF kullanımı ile karşılaştıran SPLİT (OR: 0,88 [%95 GA: 0,27-2,89]) (104), SMART (OR: 0,80 [%95 GA: 0,67-0,97]) (105) ve SALT (OR: 0,77 [%95 GA: 0,43-1,38]) (106) çalışmalarında dengeli solüsyonların az miktarda mortaliteyi azalttığı fakat SF ile anlamlı fark bulunmadığı belirtilmişti (107). Çalışmamızda dengeli sıvılar arasında bir karşılaştırma yapılmadı. Ancak başlangıçta SF dışında diğer sıvı ve kan ürünleri kullanılan hastaların sadece SF kullanılan hastalara göre mortalitesinin daha fazla olduğunu saptadık (OR: 1,79 [%95 GA: 1,09-2,93]). Bu hastalarda dengeli sıvıların yanında albümin, kan ürünleri gibi ek tedaviler verilmişti. Bu nedenle mortaliteyi etkileyen faktörün hastaların klinik durumlarının ciddiyetinin olması mümkündür. Ancak acil servislerde ilk yaklaşımda kritik kan ürünleri ihtiyacı dışında dengeli solüsyonlarla yeterli sıvı resüsitasyonunun önemi göz ardı edilemez.

Sepsisli hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının 28 günlük mortalite üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Türkiyede yapılan bir çalışmada MV ihtiyacının %75,4 olduğu ve mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir (100). Ek olarak Çin’de yapılan bir çalışmada sepsis hastalarının %48,1’inin MV ihtiyacı bildirilmiştir (OR:1,62 [%95 GA, 1,50–1,70]) (108). Pittet ve ark. yaptığı çalışmada MV ihtiyacının mortalite üzerine anlamlı etkisinin bulunduğu belirtildi (OR: 2,97 [%95

GA: 1,96-4,51])(109). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hasta grubunda MV ihtiyacının 28 günlük mortaliteyi 7,87 kat artırdığını saptadık. Yoğun bakımların aşırı kalabalıklığı nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların yoğun bakımlar dışında izlenme gereksinimi her geçen gün artmaktadır. Mekanik ventilasyonun yoğun bakımlar dışında uygulanması hastaların sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Özellikle acil servisler sürekli hasta devri olan dinamik kliniklerdir. Bu nedenle hastaların yoğun bakıma yatış süreleri prognozu olumsuz etkilemektedir. Yoğun bakıma yatırılan hastalara göre acil serviste mekanik ventilasyonda izlenen hastaların mortalitesinin 2-3 katı kadar fazla olduğu bildirilmektedir (110–112). Bir çalışmada acil serviste 7 saatten uzun mekanik ventilasyonda kalan hastalarda daha kısa süre kalanlarla karşılaştırıldığında mortalitede iki kat artışa neden olabileceği bildirilmiştir (111). Ancak çalışmamızda hastaların acil serviste kalış süresi ile mortalite arasında ilişki saptamadık. Sadece MV ile izlenen hastaların mortaliteleri incelendiğinde acil serviste kalış süresi ile mortalite arasında ilişki yoktu (OR: 0,995; %95 GA: 0,987-1,003). Acil servisimizde kritik bakım alanında düzenli ve sıklıkla uzun süreli kritik hasta izlemi yapılmaktadır. Sağlık personelinin tecrübesi yoğun bakıma yatan hastalarla benzer mortalitenin sebebi olabilir. Çalışmamızdaki verilerin toplandığı zaman dilimi de göz önüne alındığında pandemi dönemini içermesi nedeni ile hasta ve yakınlarının hastane başvurularında gecikmeye neden olmuştu. Bunun sonucunda tanı koymadaki sürecin uzaması ve tedavinin gecikmesi mortaliteyi artırmış olabilir.

Sepsisli hastalarda RRT ihtiyacı Shum ve ark. yaptığı çalışmada %23 (113), Brivet ve ark. yaptığı çalışmada ise %48 olarak bildirdi (114). Brivet ve ark. yaptığı çalışmada RRT tedavisi ihtiyacı bulunan sepsisli hastalarda %64 mortalite bildirilmişti (114). Türkiyede yakın zamanlı yapılan bir sepsis çalışmasında hastaların dörtte birinden fazlasının RRT tedavisi aldığı ve 30 günlük mortalitenin RRT alan hastalarda daha fazla olduğu görüldü (OR: 2,67 [%95 GA:1,70-4,21]) (7). Bizim çalışmamızda hastaların %11,7'sine RRT uygulanmıştı ve 28 günlük mortalite ile ilişkisinin ülke verilerine benzer olduğunu saptadık.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada VP dozunun mortalite ile ilişkili olduğu bildirildi. Bu çalışmada mortalite gelişen hastalara verilen VP dozları sağkalım sağlanan hastalara verilen dozların iki katından daha fazlaydı (ortancaları sırasıyla 0.11 mcg/kg/dk'ye karşın 0.05 mcg/kg/dk) (115). Biz çalışmamızda benzer şekilde mortalite gelişen hastalarda, sağkalım sağlanan hastaların iki katı kadar NE ihtiyacı olduğunu, ancak çalışma popülasyonuna verilen NE dozlarının önceki çalışmaya göre çok fazla olduğunu saptadık (ortancaları sırasıyla 0.50 mcg/kg/dk'ye karşın 0.25

mcg/kg/dk). Çalışmamızda ikinci VP ihtiyacı olan hastaların sağkalımlarının olmadığı saptandı. Daha önceki çalışmalarda da ikinci VP tedavi verilen hastaların sonlanımının olumsuz etkilenmeyebileceği bildirilmişti (116–119). Ancak bu çalışmalarda ikinci VP tedavi olarak vazopressin kullanıldığı bildirilmişti. Ülkemizde vazopressin olmadığı için NE'e yanıtız hastalarda ikinci seçenek vasopresör olarak dopamin veya adrenalin kullanılmak durumunda kalmaktadır. Çalışmamızda hastaların NE dozlarının literatürde benzer çalışmalardan daha yüksek olması ve ikinci VP başlanan hastaların arasında sağkalım olmaması çalışma grubumuzda hastaların klinik ciddiyetlerinin daha önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bu durum mortalitenin daha yüksek olmasının nedeni olabilir. Enfeksiyonu olan hastalarda hastalığın hızlıca tanımlanması ve tedavinin başlatılması önemlidir. Ülkemizde hastaların sağlık sistemine erişiminde gecikmeleri ya da enfeksiyonun tanımlanmasında gecikme, hastaneye gecikmiş ve daha kötü klinik durumla başvurular daha yüksek mortalitenin nedeni olabilir. Sağlık yöneticilerinin enfeksiyon ve sepsisin erken tanınması ve tedavisinin sağlanması için çalışmalar yapması bu sorunun çözümlerinden biri olabilir. Sonraki çalışmalarda sepsis hastalarının başvurularında gecikme nedenlerine odaklanması gerektiği kanaatindeyiz.

Kritik hastalarda laktat düzeyi kötü prognozu öngören ve tedavi yanıtını değerlendiren önemli bir parametredir (61). Güncel sepsis kılavuzlarında sepsisle ilk temas eden hekimlerin hastanın laktat düzeyini ölçmesi ve sonra tekrar ölçerek aradaki klerensi hesaplayarak tedaviye yön vermesi önerilmektedir (59,60). Bu nedenle çalışmamızda ilk iki laktat ölçümleri sırasında elde edilen vital bulguları belirledik. Bu ölçümlerle laktat düzeylerinin korelasyonunu değerlendirdik. Çalışmamızda hastaların ilk laktatları ile vital bulgular arasında bir korelasyon görülmemiş olup ikinci laktat ölçümlerinde kalp hızı ve şok indeksleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Laktat klerensi ile vital bulgularının klerenslerinin korelasyonları karşılaştırıldığında benzer şekilde şok indeksleri ile zayıf korelasyon olduğu ancak diğer vital bulgularla korelasyon olmadığı saptandı.

Ospina ve ark. yaptığı şok indekslerini içeren çalışma VP öncesi ve sonrasında ölçülen vital bulgular ve şok indekslerinin 28 ve 90 günlük mortalite ile ilişkisini değerlendirdi. Bu çalışmada ANDROMEDA çalışmasının popülasyonu da ayrıca değerlendirildi. Sonuç olarak VP öncesi ve sonrasında ölçülen DŞİ'lerin ve norepinefrin dozu (DSI*NE) ile çarpımının mortaliteyi öngörmeye diğer vital parametreler ve şok indekslerinden daha iyi eğri altında kalan alana sahip olduğunu bildirdi (14). Çalışmamızda da mortaliteyi öngörmeye VP öncesi ve sonrasında şok

indeksleri ve SOFA skorunun daha iyi olduğunu saptadık. Ancak bizim sonuçlarımızda VP öncesinde şok indeksleri arasında çok daha az fark vardı ve OŞİ'nin eğri altında kalan alanı diğerlerinden kısmen daha iyiydi. DŞİ norepinefrin dozu ile değerlendirildiğinde ise Ospina ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuç bulduk (**Tablo 19, Tablo 20**). Çalışmamız, Ospina ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde VP tedavi alan sepsis ve septik şok hastalarında şok indeksleri ve SOFA skorunun mortaliteyi öngörmeye daha etkili olacağını göstermektedir. Kalp hızı göz önüne alınmaksızın sıvı ve inotrop tedavi yanıtının değerlendirilmesi prognoz ve tedavi etkinliğinin gösterilmesinde önemli katkı sağlamamaktadır. Şoktaki hasta izleminde şok indekslerinde değişim göz önünde bulundurulmalıdır. Buna karşın önceki çalışmadan farklı olarak çalışmamızın sonuçlarına göre şok indekslerinin arasında farklılık, bildirilenden daha azdır ve güncel pratiğimizi değiştirerek DŞİ'nin bu endikasyonda kullanımını desteklememiştir.

Tablo 19. Çalışmamızdaki VP öncesi ROC eğrisi değerleri ile Ospina ve ark.'nın çalışmasının ROC eğrisi değerleri

Parametre		Eğri Altında Kalan Alan	%95 GA	
SKB	VP öncesi	0,438	0,371	0,505
	Ospina ve ark.*	0.496	0.432	0.560
Sofa skoru	VP öncesi	0,607	0,540	0,674
	Ospina ve ark.*	0,693	0,636	0,751
OAB	VP öncesi	0,421	0,354	0,488
	Ospina ve ark.*	0.488	0.425	0.550
DKB	VP öncesi	0,437	0,367	0,501
	Ospina ve ark.*	0,377	0,318	0,437
DŞİ	VP öncesi	0,605	0,542	0,669
	Ospina ve ark.*	0,681	0,622	0,740
OŞİ	VP öncesi	0,608	0,544	0,671
	Ospina ve ark.*	0,616	0,555	0,678
SŞİ	VP öncesi	0,600	0,535	0,665
	Ospina ve ark.*	0,593	0,530	0,656

*Çalışmadaki Preliminary cohort (Pre-VPs) 28 günlük mortalite değerleri alınmıştır.
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama at-rter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi

Tablo 20. Çalışmamızdaki VP sonrası 4. saat ROC eğrisi değerleri ile Ospina ve ark.'nın çalışmasının ROC eğrisi değerleri

Parametre		Eğri Altında Kalan Alan	%95 GA	
SKB	VP sonrası 4. saat	0,458	0,393	0,522
	Ospina ve ark.*	0,485	0,428	0,543
Sofa skoru	VP sonrası 4. saat	0,607	0,540	0,674
	Ospina ve ark.*	0,643	0,590	0,697
OAB	VP sonrası 4. saat	0,455	0,390	0,519
	Ospina ve ark.*	0,470	0,413	0,527
DKB	VP sonrası 4. saat	0,460	0,393	0,527
	Ospina ve ark.*	0,473	0,416	0,531
DŞİ	VP sonrası 4. saat	0,611	0,548	0,674
	Ospina ve ark.*	0,680	0,629	0,732
Kalp Hızı	VP sonrası 4. saat	0,616	0,553	0,680
OŞİ	VP sonrası 4. saat	0,629	0,567	0,690
	Ospina ve ark.*	0,560	0,503	0,616
SŞİ	VP sonrası 4. saat	0,623	0,560	0,686
	Ospina ve ark.*	0,547	0,489	0,604
DŞİ*NE doz	VP sonrası 4. saat	0,665	0,601	0,729
	Ospina ve ark.*	0,659	0,605	0,713

*Çalışmadaki ANDROMEDA SHOCK (VPs) 28 günlük mortalite değerleri alınmıştır.
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama at-rter basıncı, SŞİ: Sistolik şok indeksi, DŞİ: Diyastolik şok indeksi, OŞİ: Ortalama şok indeksi

A. KISITLILIKLAR

Retrospektif çalışmalara dair olan bazı kısıtlılıklar bizim çalışmamızda da mevcuttur. Öncelikle çalışmamıza sadece VP ihtiyacı olan sepsis ve septik şok hastaları alındı. Çalışmamızın çıkış noktası VP ihtiyacı olan septik şoktaki hastalarda DKB'nın SKB'dan daha fazla etkileneceği ve NE tedavisine yanıtın bu hasta grubunda daha fazla olacağıydı. Bu nedenle çalışmamızda acil serviste NE ihtiyacı daha fazla olan septik şok hastaları çoğunluktadır. VP ihtiyacı olmayan diğer tüm sepsis hastaları da göz önüne alındığında şok indekslerinin etkinliği daha farklı olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzun dışında kalan ve norepinefrin dışında alternatif VP uygulanan hastalar olabilir. Ancak acil servisimizde septik hastalara kılavuzlara uygun şekilde, öncelikle norepinefrin tedavisi verilmektedir. Bu nedenle bu hastaların sayısının çok az olabileceğini düşündük. Ayrıca ülkemizde vazopressin bulunmamaktadır ve VP olarak dopamin ve/veya adrenalin kullanılan hastalarda, bu ilaçların kalp hızına etkileri nedeniyle, şok indekslerinin değerlendirmesinin ve izleminin hatalı olacaktır.

Vazopressör tedavi alan hastalarda invaziv kan basıncı yapılması önerilmektedir. Özellikle hipotansif hastalarda invaziv kan basıncı daha güvenilir bir ölçüm yöntemidir. Ancak acil servisimizde sıklıkla invaziv kan basıncı izlemi yapılamamaktadır. Ayrıca NE'nin santral ya da periferel yoldan uygulanıp uygulanmadığı da değerlendirilmedi. İnvaziv kan basıncı izlemi ve VP verilme yolu ile sonuçların değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın tek merkez verileri ile yapılmış olması diğer bir kısıtlılığdır.

XI. SONUÇ

Çalışmamızda Charlson komorbidite indeksi ve SOFA skoru yüksek; daha fazla VP dozu, mekanik ventilasyon veya renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların mortalitesinin daha fazla olduğunu saptadık. Acil serviste 2 L ve üzeri sıvı ve antibiyotik verilme süresi bir saatten uzun olan hastalarda mortalite daha yüksek idi.

Hastaların ilk ölçülen laktat düzeyleri ile vital bulguları arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, ikinci laktat düzeyleri ile kalp hızı ve şok indeksleri arasında düşük düzeyde korelasyon olduğu görüldü.

Çalışmamızda VP tedavi alan sepsis ve septik şok hastalarında kalp hızı, şok indeksleri ve SOFA skorunun mortaliteyi öngörmeye, SKB ve OAB'dan daha iyi performansı olduğunu saptadık. Vazopresör öncesi ve sonrasında SKB, DKB veya OAB ölçümlerini takip edilmesi mortaliteyi öngörmeye tek başlarına yetersiz bulundu. VP yanıtının değerlendirilmesinde kalp hızı faktörünün dahil edilerek yapıldığı hesaplamalarda prognozun öngörülmesi, sadece kan basıncı izlemiyle yapılan hesaplamalardan daha isabetli sonuçlar vermektedir.

Septik şoktaki hasta izleminde şok indekslerinde değişim göz önünde bulundurulmalıdır. Buna karşın daha önceki çalışmaların aksine, çalışmamızın sonuçları diastolik veya modifiye/ortalama şok indekslerinin geleneksel şok indeksi yerine klinik pratikte kullanımlarını desteklememektedir.

XII. KAYNAKÇA

1. Geier F, Popp S, Greve Y, Achterberg A, Glöckner E, Ziegler R, Heppner HJ, Mang H, Christ M. Severity illness scoring systems for early identification and prediction of in-hospital mortality in patients with suspected sepsis presenting to the emergency department. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Sep;125(17-18):508-15.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774.
3. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol.* 2014 Nov-Dec;33(6):498-510.
4. Ferrario M, Cambiaghi A, Brunelli L, Giordano S, Caironi P, Guatteri L, Raimondi F, Gattinoni L, Latini R, Masson S, Ristagno G, Pastorelli R. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. *Sci Rep.* 2016 Feb 5;6:20391.
5. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1928-36.
6. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
7. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, Demirağ K, Baydemir C, Ünal N; Sepsis Study Group. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018 Apr 16;22(1):93.
8. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, Cho T, Daugharthy J, Klein W, Wittlake WA. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2006 Jan;13(1):109-13.
9. Svenson J, Besinger B, Stapczynski JS. Critical care of medical and surgical patients in the ED: length of stay and initiation of intensive care procedures. *Am J Emerg Med.* 1997 Nov;15(7):654-7.
10. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1995 Jul;23(7):1177-83.

11. Olsson T, Lind L. Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2003 Oct;10(10):1040-8.
12. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906-911.
13. van der Woude SW, van Doormaal FF, Hutten BA, J Nellen F, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. *Neth J Med*. 2018 May;76(4):158-166. PMID: 29845938.
14. Ospina-Tascón, G.A., Teboul, J.L., Hernandez, G. *et al*. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care* **10**, 41 (2020).
15. Kumar V. Immunometabolism: Another Road to Sepsis and Its Therapeutic Targeting. *Inflammation*. 2019 Jun;42(3):765-788.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
17. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2021 Jul 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31613449.
18. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzer M, Traeger K, Altherr J, Kron M, Hay B, Schneider M. Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009 May 18;9:25.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6.
20. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 Jul 11;26(1):56.

21. Ñamendys-Silva SA, Joachin-Sánchez E, Joffre-Torres A, Córdova-Sánchez BM, Ferrer-Burgos G, González-Chon O, Herrera-Gomez A. Usefulness of qSOFA and ECOG Scores for Predicting Hospital Mortality in Postsurgical Cancer Patients without Infection. *Int J Chronic Dis*. 2019 May 2;2019:9418971.
22. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87.
23. Peng Y, Zhang W, Xu Y, Li L, Yu W, Zeng J, et al. Performance of SOFA, qSOFA and SIRS to predict septic shock after percutaneous nephrolithotomy. *World journal of urology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Jan 15];39(2):501–10.
24. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019 Mar;170:1-9.
25. Hargrove J, Nguyen HB. Bench-to-bedside review: outcome predictions for critically ill patients in the emergency department. *Crit Care*. 2005 Aug;9(4):376-83.
26. Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MH, Nanayakkara PW. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation*. 2015 May;90:111-5.
27. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
28. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, Martina R, Nsutebu E. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018 Jun;35(6):345-349.
29. Mitsunaga T, Hasegawa I, Uzura M, Okuno K, Otani K, Ohtaki Y, Sekine A, Takeda S. Comparison of the National Early Warning Score (NEWS) and the Modified Early Warning Score (MEWS) for predicting admission and in-hospital mortality in elderly patients in the pre-hospital setting and in the emergency department. *PeerJ*. 2019 May 16;7:e6947.
30. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB; Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency

- department: the Mortality in the Emergency Department Sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med.* 2009 Oct;37(3):319-27.
31. Çıldır E, Bulut M, Akalın H, Kocabaş E, Ocakoğlu G, Aydın ŞA. Evaluation of the modified MEDS, MEWS score and Charlson comorbidity index in patients with community acquired sepsis in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2013 Apr;8(3):255-60.
 32. Shibahashi K, Sugiyama K, Okura Y, Hoda H, Hamabe Y. Can the shock index be a reliable predictor of early mortality after trauma in older patients? A retrospective cohort study. *Acute Med Surg.* 2019 May 7;6(4):385-391.
 33. King RW, Plewa MC, Buderer NM, Knotts FB. Shock index as a marker for significant injury in trauma patients. *Acad Emerg Med.* 1996 Nov;3(11):1041-5.
 34. Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma.* 2009 Dec;67(6):1426-30..
 35. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.
 36. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Oct 17;136(16):e232-e268.
 37. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med.* 1993 Feb;22(2):155-63.
 38. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726-34.
 39. Siegel JH, Greenspan M, Del Guercio LR. Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. *Ann Surg.* 1967 Apr;165(4):504-17.

40. Kübler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszyński W, Karpel E, Duszyńska W. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(1):7-13.
41. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD 2nd, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011 Dec 21;306(23):2594-605.
42. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):517-528.
43. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9;348(2):138-50.
44. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2016 Dec;22(6):546-553.
45. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):36-44. doi: 10.4161/viru.25436. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23774844; PMCID: PMC3916381.
46. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1989-1994.
47. Armstrong L, Medford AR, Hunter KJ, Uppington KM, Millar AB. Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin Exp Immunol.* 2004 May;136(2):312-9.
48. Härter L, Mica L, Stocker R, Trentz O, Keel M. Increased expression of toll-like receptor-2 and -4 on leukocytes from patients with sepsis. *Shock.* 2004 Nov;22(5):403-9.
49. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997 Jul;112(1):235-43.
50. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis.* 1992 Jun;14(6):1213-28.

51. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
52. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE et al.; Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2223-2234.
53. Saleh AS. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):994.
54. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia WJ, Sun GX, Wen AQ. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2018 May;33(5):296-309.
55. Chen X, Zhu W, Tan J, Nie H, Liu L, Yan D, Zhou X, Sun X. Early outcome of early-goal directed therapy for patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16):27510-27519.
56. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.
57. Tan VSR, Phua J, Lim TK. In sepsis, beyond adherence, timeliness matters. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9):2808-2811.
58. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.
59. Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44, 925–928 (2018).
60. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).
61. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2012 Jul;49(Pt 4):391-4.

62. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2729-32.
63. Hylands M, Moller MH, Asfar P, Toma A, Frenette AJ, et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth*. 2017 Jul;64(7):703-715. English.
64. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, Bonametti AM. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R28.
65. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR, van den Brule J, Dongelmans DA, et al. Emergency Department to ICU Time Is Associated With Hospital Mortality: A Registry Analysis of 14,788 Patients From Six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1564-1571.
66. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):225-235.
67. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Shariat Moharari R, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran*. 2015;53(9):562-7. PMID: 26553084.
68. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S49-62.
69. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, et al.; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1602-1612.
70. Kim H, Chung SP, Choi SH, Kang GH, Shin TG, et al.; Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:176-182.
71. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, et al.; STOP-IT Trial Investigators. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):1996-2005.

72. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1737-42.
73. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019 Aug 6;171(3):153-163.
74. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1852-8.
75. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8(8):CD000567.
76. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):829-839.
77. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, et al.; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 2;161(5):347-55.
78. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, et al.; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1561-71.
79. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochwerg B, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:75-83.
80. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, et al.; VANISH Investigators. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):509-18.
81. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, Carlsen JE, François B, et al.; SEPSIS-ACT Investigators. Effect of Selepressin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in

- Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 15;322(15):1476-1485.
82. Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V, Larsson A, Thörne J, Blomquist S. Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1576-83.
 83. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.
 84. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, et al.; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646-55.
 85. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(6):637–645.
 86. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct;14(Supplement_4):S280-S288.
 87. Lyu G, Wang X, Jiang W, Cai T, Zhang Y. [Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014 May;26(5):325-9. Chinese.
 88. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):163-172.
 89. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Guyatt G. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1565-71.
 90. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2088-98.

91. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, et al.; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1305-1315.
92. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3180-8.
93. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62-75.
94. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, et al.; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):380-6.
95. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 May 19;24(1):239.
96. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 May 31;23(1):196.
97. Xie J, Wang H, Kang Y, Zhou L, Liu Z, et al.; CHinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):e209-e218.
98. Kesmez Can F, Tekin E, Can A, Alay H, Aras A. The evaluation of sepsis in the emergency department and its association with mortality. *J Health Sci Med* 2021; 4(5): 741-745.
99. Erdoğan, M., & Fındıklı, H. A. (2021). Novel biomarker for predicting sepsis mortality: vitamin D receptor. *The Journal of international medical research*, 49(8), 3000605211034733.
100. Tanriover MD, Guven GS, Sen D, Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol Infect*. 2006 Apr;134(2):315-22.
101. Cheng, Allen C. MBBS, FRACP, PhD; West, T Eoin MD, MPH; Peacock, Sharon J. BM, BA, PhD Surviving sepsis in developing countries, *Critical Care Medicine*: August 2008 - Volume 36 - Issue 8 - p 2487

102. Frikha N, Mebazaa M, Mnif L, El Euch N, Abassi M, Ben Ammar MS. Choc septique dans une reanimatio Tunisienne: mortalite et facteurs associes. A propos de 100 cas [Septic shock in a Tunisian intensive care unit: mortality and predictive factors. 100 cases]. *Tunis Med.* 2005 Jun;83(6):320-5. French. PMID: 16156404.
103. Rüddel, H., Thomas-Rüddel, D.O., Reinhart, K. et al. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care* 26, 51 (2022).
104. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, et al.; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 27;314(16):1701-10.
105. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):829-839.
106. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, et al.; SALT Investigators * and the Pragmatic Critical Care Research Group; SALT Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 15;195(10):1362-1372.
107. Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2019 May;34(5):364-373.
108. Liu N, Ren J, Yu L, Xie J. Mechanical ventilation associated with worse survival in septic patients: a retrospective analysis of MIMIC-III. *J Emerg Crit Care Med* 2020;4:14.
109. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):684-93.
110. Easter BD, Fischer C, Fisher J. The use of mechanical ventilation in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012 Sep;30(7):1183-8.
111. Angotti LB, Richards JB, Fisher DF, Sankoff JD, Seigel TA, et al. Duration of Mechanical Ventilation in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2017 Aug;18(5):972-979.

112. Hung SC, Kung CT, Hung CW, Liu BM, Liu JW, et al. Determining delayed admission to intensive care unit for mechanically ventilated patients in the emergency department. *Crit Care*. 2014 Aug 23;18(4):485.
113. Shum HP, Kong HH, Chan KC, Yan WW, Chan TM. Septic acute kidney injury in critically ill patients - a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Ren Fail*. 2016 Jun;38(5):706-16.
114. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units- causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med*. 1996 Feb;24(2):192-8.
115. Jārvisalo MJ, Hellman T, Uusalo P (2021) Mortality and associated risk factors in patients with blood culture positive sepsis and acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy—A retrospective study. *PLoS ONE* 16(4): e0249561.
116. Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S, et al. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int*. 2017 Apr;37(4):552-561.
117. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003 May 13;107(18):2313-9.
118. Clem, Oktawia; Painter, Jacob; Cullen, Julia; McCain, Kelsey; Kakkera, Krishna; Meena, Nikhil; Hammond, Drayton 1350: NOREPINEPHRINE AND VASOPRESSIN VS NOREPINEPHRINE ALONE FOR SEPTIC SHOCK: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, *Critical Care Medicine*: December 2016 - Volume 44 - Issue 12 - p 413
119. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, et al.; VANISH Investigators. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):509-18.