

**T.C.
EGE
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**



**ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEPTİK ŞOK ÖN TANILI OLGULARDA AMPİRİK TEDAVİ BAŞLANMA
ZAMANININ KLİNİK GİDİŞE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Deniz AKYOL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ

**İZMİR
2021**

**T.C.
EGE
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEPTİK ŞOK ÖN TANILI OLGULARDA AMPİRİK TEDAVİ BAŞLANMA
ZAMANININ KLİNİK GİDİŞE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Deniz AKYOL**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ**

**İZMİR
2021**

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nı uzmanlık eğitimim için tercih etmemde stajyerlik döneminden itibaren bana ilham kaynağı olan, eğitimimin ilk gününden bugüne kadar tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması da dahil olmak üzere tüm çalışmalarımızda bilimsel merakı, çalışma disiplini, sonsuz hoşgörüsü ve sorularıma asla tükenmeyen sabrı ile yanıt veren meslek hayatımdaki en büyük motivasyon kaynağım tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Oğuz Reşat Sipahi'ye,

Berber çalışmayı her daim şans olarak gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan, iyi bir hekim olmayı öğreten, hep daha iyi olmam için yanımda olan ve yaklaşımları ile ufku açan uzmanlık eğitimim sonrası da devam etmesini dilediğim destekleri için başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sercan Ulusoy olmak üzere Prof. Dr. Ayşe Deniz Gökengin, Prof. Dr. Bilgin Arda, Prof. Dr. Tansu Yamazhan, Prof. Dr. Meltem Taşbakan ve Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu'ya,

Tez verileri toplama süreci de dahil olmak üzere tüm uzmanlık eğitimimde branşımızın vazgeçilmezi olan konsültasyon pratiğinde iş birliği içinde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta Acil Servis, Beyin Cerrahisi ve Kalp Damar Cerrahisi'nde çalışan olmak üzere hastanemizdeki hekim ve hemşire arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalışmaktan her daim keyif aldığım, sadece iş arkadaşı olmakla kalmayıp iyi ki yollarımız kesişmiş dediğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Uğur Önal, Uzm. Dr. Ayşe Uyan Önal ve Uzm. Dr. Gunel Guliyeva'ya,

Zorlu pandemi günlerinde omuz omuza çalıştığımız, ekip olmanın önem ve güvenini hissettiğim Dr. Dilşah Başkol, Dr. Seichan Chousein Memetali, Dr. Merve Mert Vahabi, Dr. Gamze Şanlıdağ ve Dr. Olcay Buse Kenanoğlu başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatı birlikte paylaştığım canım arkadaşlarım olan birlikte büyüdüğüm Hande Ayan Arslan'a, sevgi dolu kalplerine hayran olduğum Dr. Melike Demir Görür ve İbrahim Oğuz Görür'e, güçlü duruşuna her zaman saygı duyduğum Uzm. Dr. Havva Bakal'a, sağduyulu tavrı ile büyük destek kaynağım Uzm. Dr. Gülser Karakoç Tuğrul'a ve güzel enerjisi ile yüzümü güldüren Dr. Zehra Tuba Karaman'a,

Hayatımın her anında, uzak/yakın, iyi/kötü tüm zamanlarında varlığı için biricik kardeşim Dr. Yeliz Akyol'a,

Teşekkürlerimle.

Dr. Deniz AKYOL

İzmir-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XIV
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sepsis Tarihçesi	
2.2. Sepsis ve Tanımlamalar	
2.2.1.1991 Yılı Sepsis Toplantısı	
2.2.1.1.Enfeksiyon	
2.2.1.2.Bakteremi	
2.2.1.3. SIRS	
2.2.1.4.Sepsis	
2.2.1.5.Ağır sepsis	
2.2.1.6.Septik şok	
2.2.2.2001 Yılı Sepsis Toplantısı	
2.2.3.2012 Yılı Sepsis Toplantısı	
2.2.4.2016 Yılı Sepsis Toplantısı	
2.3. Sepsis Gelişme Kaynağı	
2.4. Sepsis ve Septik Şok Epidemiyolojisi	
2.4.1.Dünya’da Epidemiyoloji	
2.4.2.Türkiye’de Epidemiyoloji	
2.5. Sepsis ve Septik Şok Patofizyolojisi	
2.5.1.Septik Şokun Evreleri	
2.5.2.Sepsis ve Hiperglisemi	
2.5.3.PIRO Sistemi	
2.6. Sepsis Gelişiminde Risk Faktörleri	
2.7. Sepsiste Tanısal Yaklaşım	
2.7.1.Sepsiste Klinik Tanı	
2.7.1.1.Sepsis ve Akciğer	

2.7.1.2.Sepsis ve Böbrek	
2.7.1.3. Sepsis ve Karaciğer	
2.7.1.4. Sepsis ve Deri	
2.7.1.5. Sepsis ve Gastrointestinal Sistem	
2.7.1.6. Sepsis ve Santral Sinir Sistemi	
2.7.2. Sepsiste Laboratuvar Tanı	
2.7.2.1. C-reaktif protein (CRP)	
2.7.2.2. Prokalsitonin (PCT)	
2.7.3. Sepsiste Radyolojik Tanı	
2.7.4. Sepsiste Mikrobiyolojik Tanı	
2.7.4.1. Kan Kültürleri	
2.7.4.2. Moleküler Yöntemler	
2.8. Sepsiste Etiyoloji ve Enfeksiyon Odakları	
2.8.1.Antimikrobiyal Direnç	
2.9. Sepsis ve Tedavi	
2.9.1. Tedavide Genel Yaklaşım	
2.9.2. Antimikrobiyal Tedavi	
2.9.2.1. Ampirik antimikrobiyal tedavi başlama zamanı	
2.9.3. Antimikrobiyal Tedavi Dışı Tedavi	
2.9.3.1. Kaynak Kontrolü	
2.9.3.2. Sıvı Tedavisi	
2.9.3.3. Vazoaktif Medikasyonlar	
2.9.3.4. Kan ürünleri	
2.9.4. Marik Protokolü	
2.10. Sepsis ve Septik Şokta Mortalite ve Etki Eden Faktörler	
2.10.1. SOFA, qSOFA ve Mortalite	
2.10.2. Enfeksiyon Odağı ve Mortalite	
2.10.3. Mikrobiyolojik Etken ve Mortalite	
2.10.4. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Zamanı ve Mortalite	
2.11. Sepsis ve Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu	
2.12. Sepsis ve Korunma	
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	48

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	
3.3.Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi, Çalışmada Kullanılan Değişkenlere Ait Tanımlar	
3.4. Centers for Disease and Control Prevention (CDC) Kriterlerine Göre Enfeksiyon Tanımları	
3.4.1. Üriner Sistem Enfeksiyonu	
3.4.2. Pnömoni	
3.4.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	
3.4.4. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	
3.4.5. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	
3.4.6. Kemik Eklem Enfeksiyonu	
3.4.7. Mediastinit	
3.4.8. Perikardit	
3.4.9. Enfektif Endokardit	
3.5. Olgu Rapor Formu ve Veri Toplama Süreci	
3.6. Araştırmada İncelenen Değişkenler	
3.6.1. Bağımlı Değişkenler	
3.6.2. Bağımsız Değişkenler	
3.7. Mikrobiyolojik İnceleme	
3.7.1. Mikroorganizmanın Tanımlanması	
3.7.2. Antimikrobiyal Duyarlılık	
3.8. İstatistiksel Analiz	
3.9. Etik Kurul Onayı	
4.BULGULAR.....59	
4.1. Demografik Özellikler	
4.2. Septik Şok Tanısının Konulduğu Klinikler ve Yatış Süreleri	
4.2.1. Tanı Konulan Klinikler	
4.2.2. Yatış Süreleri ve Kliniklere Göre Dağılım	
4.3. Septik Şok Kaynağına (Toplum/hastane) Göre Dağılım	
4.4. Eşlik Eden Hastalıklar	
4.5. Mortalite Risk Tahmini Skorları (qSOFA ve SOFA)	
4.6. Laboratuvar Değerleri	

4.7. Olası Enfeksiyon Odakları

4.8. Mikrobiyolojik Etken

4.8.1. Mikrobiyolojik Etkenlerin Direnç Profili

4.9. Tedavi

4.9.1. Antimikrobiyal Tedavi

4.9.1.1. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Kapsayıcılığı

4.9.1.2. Antimikrobiyal Tedavi Başlama Zamanı

4.9.2. Steroit ve C Vitamini Destek Tedavisi

4.10. COVID-19 Enfeksiyonu

4.11. Sağkalım ve Etki Eden Faktörler

4.11.1. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Zamanına Göre Sağkalım

4.11.2. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu

İstenme Zamanına Göre Sağkalım

4.11.3. Septik Şok Tanısı Konulan Kliniğe Göre Sağkalım

4.11.4. Toplum ya da Hastane Kaynaklı Olmasına Göre Septik Şok ve Sağkalım

4.11.5. Septik Şok Tanısı Öncesi Antimikrobiyal Tedavi Öyküsüne Göre Sağkalım

4.11.6. Olası Enfeksiyon Odağına Göre Sağkalım

4.11.7. Mikrobiyolojik Etkene ve Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Sağkalım

4.11.8. Sağkalımı Etkileyen Faktörler

4.11.9. Birinci Ay Mortaliteyi Etkileyen Faktörler için Lojistik Regresyon Analizi

5.TARTIŞMA.....87

5.1. Örneklem Büyüklüğü

5.2. Sağkalımı Etkileyen Faktörler Dışındaki Başlıca Anlamlı Değişkenler

5.3. Genel Mortalite

5.4. Birinci Ay Sağkalımı Etkileyen Faktörler

5.4.1. qSOFA ve Sağkalım

5.4.2. SOFA ve Sağkalım

5.4.3. Laktat ve Sağkalım

5.4.4. Septik Şok Tanısı Konulan Birim ve Sağkalım

5.4.5. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi ve Sağkalım

5.5. Kısıtlılıklar

5.6. Çalışmanın Değeri

6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....99

7.KAYNAKLAR.....	101
8.EKLER.....	
8.1. Etik Kurul Onay Formu	
8.2. Gönüllü Onam Formu	
8.3. Olgu Rapor Formu	



Amaç: Çalışmanın birincil amacı, Sepsis-3 kriterlerine göre septik şok (SŞ) ön tanılı olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe etkisinin belirlenmesiydi. İkincil amaç ise, ampirik tedavinin etkenleri kapsama oranının bir aylık mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesiydi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2016 – Mart 2021 arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören, tez öğrencisi ve/veya tez danışmanı tarafından değerlendirilen, Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Birinci ay sağkalım, tek değişkenli analizler ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanan parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada, dahil edilme kriterlerine uyan 204 hasta [ortalama yaş $64,5 \pm 15,7$ (18-117) %37,2 kadın] değerlendirildi. Hastaların %31,3'üne (n=64) SŞ tanısı Acil Servis'te konuldu. En sık enfeksiyon odağı pnömoni (%71,5), üriner sistem enfeksiyonu (%26,4) ve bakteremi-fungemi (%20,5) idi. Mikrobiyolojik etken olguların %50'sinde izole edildi. En sık mikroorganizmalar %21,5 *Staphylococcus* spp., %19,6 *Klebsiella* spp., %17,6 *Acinetobacter* spp. ve %16,6 maya mantarlarıydı. Ampirik tedavinin etkeni kapsama oranı %76,4'tü. Ampirik tedavinin etkeni kapsadığı ve kapsamadığı hastalar arasında birinci ay mortalite açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,851$). Tek değişkenli analizde birinci ay sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri; birinci saatte antibiyotik başlanması (21/54-%38,9 karşı 34/150-%22,7 $p=0,021$), SŞ tanısı konulan birim (Acil Servis 8/64-%12,5 karşı yataklı birim 47/140-%33,5 $p=0,001$), SŞ tanısı konulduğu esnadaki SOFA (SOFA<11 33/70-%47,1 karşı SOFA $\geq$ 11 22/134-%19,1 $p=0,00007$) ve qSOFA skorları (qSOFA 2 27/58-%46,5 karşı qSOFA 3 28/146-%16,4 $p=0,000002$) ile arteriyel kan gazındaki laktat değeri (laktat 2-4 mmol/L 38/100-%38 karşı laktat $\geq$ 4 mmol/L 17/104-%16,3 $p=0,000049$) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise Acil Servis'te SŞ tanısı konulması ($p = 0,005$, olasılıklar oranı (OO) = 3,8, %95 GA [güven aralığı] = 1,4-9,6), SOFA skorunun ≥ 11 olması ($p = 0,003$, OO = 3,1, %95 GA = 1,4-6,5), qSOFA skorunun üç olması ($p = 0,02$, OO = 2,5, %95 GA = 1,1-5,4) ve arteriyel kan gazında laktat değerinin ≥ 4 mmol/L olması ($p = 0,027$, OO = 2,2, %95 GA = 1-4,6) birinci ay mortalite ile ilişkili saptandı.

Sonuç: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ alt kümesindeki

mortaliteyi etkileyen faktörlerin incelendiği ve vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanma süresi ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran Türkiye’deki ilk, Dünya’daki sayılı çalışmalardandır. Acil Servis ve hastanenin tüm birimlerinde SŞ tanı ve tedavi farkındalığının artırılmasına yönelik eğitim programları oluşturulup, erken tanıya ve konsültasyon istenmesine yönelik elektronik hasta dosyasında ek uyarıcı sistemler oluşturulmalıdır. SŞ tanısı konduktan sonra bir saat içinde antibiyotik başlanabilme oranları artırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Septik şok; ampirik tedavi; tedavi başlama zamanı; bir aylık mortalite



ABSTRACT

Aim: The main goal of this study was to determine the impact of the timing empirical antimicrobial therapy on the clinical progress of patients with the preliminary diagnosis of septic shock (SS) patients (diagnosed according to Sepsis-3 criteria). Secondary goal was to analyze the effect of empirical therapy coverage on one-month mortality.

Materials and Method: Adult (>18 years old) patients, who had preliminary diagnosis of SS according to Sepsis-3 criteria and hospitalized in the Ege University Hospital Department of Emergency Service and other inpatient units between March 2016 to March 2021 and who had been evaluated by the thesis student and/or thesis advisor, were included in the study. The one-month survival was evaluated with univariate analysis. Afterwards, the parameters with statistically significant results in univariate analysis were evaluated with logistic regression analysis.

Results: A total of 204 patients [mean age 64.5 ± 15.7 (18-117) 37.2% women), who met the inclusion criteria, were included in the study. The SS was diagnosed in the Department of Emergency Service in 31.3% (n=64) of the patients. The most common infection sites were pneumonia (71.5%) followed by urinary tract infection (26.4%) and bacteremia-fungemia (20,5%). Microbiological etiology was elucidated in 50% cases. The most common pathogens were 21.5% *Staphylococcus* spp, 19.6% *Klebsiella* spp 17.6% *Acinetobacter* spp and 16.6% yeasts. Rate of empirical therapy coverage on etiological agents was 76.4%. There was no statistically significant difference in terms of one-month mortality between patients in whom empirical therapy covered and did not cover the etiologic agent ($p=0.851$). In univariate analysis independent predictive factors that significantly affected one-month survival were; starting antibiotics at the first hour (21/54-38.9% vs. 34/150-22.7% $p=0.021$), the unit where the case was diagnosed with SS (Emergency Service 8/64-12.5% vs. other clinics 47/140-33.5% $p=0.001$), SOFA scores (SOFA<11 33/70-47.1% vs. SOFA $\geq$ 11 22/134-19.1% $p=0.00007$) and qSOFA scores (qSOFA 2 27/58-46,5% vs. qSOFA 3 28/146-16.4% $p=0.000002$), and lactate value in arterial blood gas (lactate 2-4 mg/dl 38/100-38% versus lactate $\geq$ 4 17/104-16.3% $p=0.000049$). The following variables were significantly associated with one-month mortality in multivariate analysis; diagnosis of SS in the Emergency Service ($p=0.005$, OR=3.8, 95%CI [confidence interval] 1.4-9.6), SOFA score $\geq$ 11 ($p=0.003$, OR=3.1, 95% CI= 1.4-6.5), qSOFA score of three ($p=0.02$, OR= 2.5, 95% CI = 1.1-5.4) and lactate value in arterial blood gas between $\geq$ 4 ($p=0.027$, OR=2.2, 95% CI = 1-4.6).

Conclusion: To our knowledge this is the first study in Turkey and one of the few studies in the world that analyse the factors affecting mortality in the SS subgroup diagnosed with Sepsis-3 criteria and investigating the relationship between the timing of antimicrobial therapy after starting vasopressor and mortality. Training programs should be designed to increase the awareness of SS diagnosis and treatment in the Emergency Service as well as all units of the hospital. Furthermore, additional warning systems should be created in the electronic patient file for earlier diagnosis and consultation. The rate of starting antibiotics within one hour after the diagnosis of SS should be increased.

Key words: Septic shock; empirical therapy; timing of therapy; one-month mortality



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. SIRS Kriterleri

Tablo 2. Sepsis-2 (2001) Tanı Kriterleri

Tablo 3. 2001 Uzlaşısı Toplantısı Çıkarımları

Tablo 4. 2012 Uluslararası Sepsiste Sağkalım Kampanyası Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 5. 2012 Uluslararası Sepsiste Sağkalım Kampanyası Ağır Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 6. SOFA Skoru Parametreleri ve Puanlama Sistemi

Tablo 7. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Dünya’da Sepsis ve Septik Şok İnsidansı

Tablo 8. Sepsiste Enflamatuvar Mediyatörler

Tablo 9. Gram-olumsuz Bakteremisi Olan Hastalarda Sepsis-1 Kriterlerine Göre Septik Şok Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Tablo 10. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Hastalarda Sepsis-2 Kriterlerine Göre Septik Şok Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Tablo 11. Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar

Tablo 12. Sepsiste Görülen Bulgular

Tablo 13. Sepsiste Sık Saptanan Etken Mikroorganizmalar

Tablo 14. Sepsis Odağına Göre Başlıca Olası Mikroorganizmalar

Tablo 15. Sepsis Tablosunda Konak Özelliklerine Göre Olası Mikroorganizmalar

Tablo 16. Sepsiste Sağkalım Kampanyası İlk Bir saat Tedavi Paketi

Tablo 17. Sepsiste Enfeksiyon Odağına Göre Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Önerileri

Tablo 18. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Septik Şok Ön Tanılı Hastalarda Mortalite İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 19. Enfekte Hastalardaki 30.gün Mortalite ile İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 20. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Septik Şok Ön Tanılı Hastalarda Mortalite

Tablo 21. Hastalara İlişkin Demografik Özellikler

Tablo 22. Acil Servis’teki Septik Şok Ön tanılı Hastaların İlgili Kliniklere Yatış Süresi

Tablo 23. Kliniklere Göre Hastanede Yatış Süresi Dağılımı

Tablo 24. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları

Tablo 25. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre qSOFA ve SOFA Skorları

Tablo 26. Septik Şok Tanısının Konulduğu Birime (Acil Servis/yataklı birim) Göre Laboratuvar Değerleri

Tablo 27. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Laboratuvar Değerleri

Tablo 28. Acil Servis/yataklı Birimde Tanı Konulmasına Göre Olası Enfeksiyon Odaklarının Dağılımı

Tablo 29. Toplum/hastane Kaynaklı Septik Şok Tanısının Konulmasına Göre Olası Enfeksiyon Odakların Dağılımı

Tablo 30. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Etken Mikroorganizma Dağılımı

Tablo 31. Gram-olumlu Etkenler için Metisiline ve Penisiline, Gram-olumsuz Etkenler için de KARBAPENEME DİRENÇ ORANLARI

Tablo 32. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Etken Mikroorganizmaların DİRENÇ PROFİLİ

Tablo 33. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Kapsayıcılığı

Tablo 34. Vazopresör Başlandıktan Sonra Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

Tablo 35. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İstenme Süresi

Tablo 36. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

Tablo 37. Septik Şok Tanısının Konulduğu Birime (Acil Servis / yataklı birim) Göre Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

Tablo 38. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre C Vitamini ve Steroit Tedavisi

Tablo 39. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre SARS-CoV-2 PZR Pozitif Saptanan Hastalar

Tablo 40. Erken ve Geç Tedavi Başlanan Grupta Sağkalım

Tablo 41. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İstenme Süresine Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 42. Acil Servis'te ve Yataklı Birimde Septik Şok Tanısı Konulan Hastalardaki Yedinci Gün ve Birinci Ay Sağkalım

Tablo 43. Toplum/hastane Kaynaklı Septik Şok Hastalarında Etken Soyutlanma Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 44. Ampirik Antimikrobiyal Tedavinin Başlanma Süresi ve Etken Soyutlanma Durumuna Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 45. Septik Şok Tanısı Öncesi Son Bir Ay İçerisinde Antimikrobiyal Tedavi Kullanımına Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 46. Enfeksiyon Odaklarına Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 47. Mikrobiyolojik Etken Soyutlanan Erken Tedavi (<1 saat) Başlanan Hastalarda Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 48. Mikrobiyolojik Etken Soyutlanan Geç Tedavi (>1 saat) Başlanan Hastalarda Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Birinci Ay Sağkalım

Tablo 49. Kan Kültüründe Üremesi Olan Hastalarda Tedavi Başlanma Süresine Göre Sağkalım

Tablo 50. Birinci Ay Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Tablo 51. Birinci Ay Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SIRS ve Sepsis Etiyolojisi

Şekil 2. Sepsis Tanı Algoritması

Şekil 3. Sepsis Tablosunda Koagülasyon ile Enflamatuvar ve Antienflamatuvar Yanıt

Şekil 4. Septik Şok Patofizyolojisi

Şekil 5. Sepsis Ön Tanılı Hastada Tedavi Algoritması

Şekil 6. Hastalara Septik Şok Tanısının Konulduğu Klinikler

Şekil 7. Mikrobiyolojik Etkenlerin Dağılımı

Şekil 8. Gram-olumlu Etkenlerin Dağılımı

Şekil 9. Gram-olumsuz Etkenlerin Dağılımı

Şekil 10. Fungal Etkenlerin Dağılımı



KISALTMALAR LİSTESİ

SŞ= Septik şok
GA= Güven aralığı
OO= Olasılıklar oranı
SCCM= The Society of Critical Care Medicine
ESICM= European Society of Intensive Care Medicine
SOFA= Sequential Organ Failure Assessment
qSOFA= Quick Sequential Organ Failure Assessment
ACCP= American College of Chest Physicians
SIRS= Systemic Inflammatory Response Syndrome
ATS= American Thoracic Society
SIS= Surgical Infection Society
TNM= Tümör, Nod, Metastaz
PIRO= Predisposition-Insult Infection-Response-Organ Dysfunction
INR= International Normalized Ratio
APTT= Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
SS= Standart sapma
SKB= Sistolik kan basıncı
OAB= Ortalama arteriyel basınç
PaO₂= Parsiyel oksijen basıncı
FiO₂= Fraction of inspired oxygen
CRP= C-reaktif protein
PCT= Prokalsitonin
MV= Mekanik ventilasyon
GKS= Glasgow Koma Skalası
AUROC= Area under the receiver operating characteristic curve
TNF= Tümör Nekrozis Faktör
IL= İnterlökin
PAF= Platelet aktive eden faktör
GM-CSF= Granulosit-monosit-koloni-stimulan faktör
BPI= Bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein
ICAM= Hücre içi adezyon molekülü
IFN= İnterferon

IL-1Ra= İnterlökin-1 reseptör antagonisti

LBP= Lipopolisakkarit bağlayan protein
NO= Nitrik oksit
PDGF= Trombositten açığa çıkan büyüme faktörü
sIL-2r= Solubl IL-2 reseptör
sTNFr= Solubl TNF reseptör
TGF-b= Transforming büyüme faktörü
VCAM= Damar hücre adezyon molekülü
APC= Aktive protein C
EPCR= Endotel protein C reseptörü
DM= Diabetes mellitus
KBY= Kronik böbrek yetmezliği
KKY= Konjestif kalp yetmezliği
ARDS= Akut Respiratuar Distress Sendromu
SSS= Santral sinir sistemi
PZ= Protrombin zamanı
MDR= Multidrug resistant
XDR= Extensively drug resistant
PDR= Pandrug resistant
IV= İntravenöz
SDBY= Son dönem böbrek yetmezliği
KB= Kan basıncı
YBÜ= Yoğun Bakım Ünitesi
HD= Hemodiyaliz
ETE= Endotrakeal entübasyon
EHYT= Erken hedefe yönelik tedavi
MRSA= Metisiline dirençli *S.aureus*
MÜ= Milyonünite
EHKM= Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
CDC= Centers for Disease and Control Prevention

1. GİRİŞ

Sepsis, The Society of Critical Care Medicine (SCCM)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (Avrupa Yoğun Bakım Derneği) tarafından 2016 yılında “enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtından kaynaklanan fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikler ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır (1). Klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon varlığında, ölümle sonuçlanabilen, SŞ ve çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir yelpazeye yayılabilen bir klinik antitedir.

Organ disfonksiyonu, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorunda iki veya daha fazla puan artışı olarak tarif edilmektedir. SOFA skoru hesaplaması için altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi [SSS], böbrek, koagülasyon ve karaciğer) toplam skor sıfır ile 24 arasında olacak şekilde sıfır ile dört puan arasında değerlendirilmektedir (2).

Yoğun Bakım Ünitesi’nin (YBÜ) dışında sepsis düşünülen hastalarda temel değerlendirme aracı olarak quickSOFA (qSOFA) skoru, 2016 yılında yayınlanan Güncel Sepsis-3 kriterlerine göre geçerlilik kazanmıştır. Solunum hızı (≥ 22 /dakika), bilinçte değişiklik (Glasgow koma skalası < 13) ve sistolik kan basıncı (≤ 100 mmHg) şeklinde üç bileşenden oluşmaktadır. Enfeksiyon ön tanılı hastada skorun iki ve ikiden büyük olması, sepsis olarak tanımlanmış olup mortalite oranının artması ile ilişkilendirilmiştir (3).

Septik şok mortalite riskini, tek başına sepsise göre daha çok artıran, dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormallikleri de içeren bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmaktadır. Güncel Sepsis 3 tanımlarına göre SŞ klinik olarak, ortalama arteriyel basıncını ≥ 65 mmHg düzeyinde tutmak için yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör ihtiyacı olan, laktat seviyesi > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) olan ve sepsis kriterlerini karşılayan hastaları içermektedir (1).

Sepsis-3 kriterlerine göre değerlendirildiğinde 2017 yılında Dünya çapında tahmini olarak 48,9 milyon kişi sepsisten etkilenmiş ve yaklaşık 11 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Tüm küresel ölümlerin %19,7’si sepsis ile ilişkili ölüm olarak bildirilmiştir. Yaşa göre standardize edildiğinde sepsis insidansı 1990 yılından 2017 yılına dek %37 oranında azalmıştır ancak bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Dünya’da 2017 yılında en yüksek sepsis insidansının Sahraaltı Afrika’da olduğu (16,5 milyon kişi) bunu Güney Asya (14,8 milyon kişi), Güneydoğu Asya (3,8 milyon kişi), Doğu Asya (3,1 milyon kişi) ve Okyanusya’nın (120 bin kişi) takip ettiği bildirilmiştir (4).

Sağkalım oranları, sepsis yönetimindeki gelişmeler ve hedefe yönelik erken tedavi yaklaşımlarına rağmen halen oldukça düşüktür. Mortalite oranları değişik çalışmalarda sepsis

tablosunda %20'lerden, SŞ geliştiğinde %80'lere dek çıkabilmektedir (5,6,7). Sepsis, hasta hastaneden taburcu edildikten sonra da artmış ölüm ve tekrarlayan hastane yatışı riskini arttırmaktadır. Çoğu ölüm, ilk altı ay içinde görülmekle birlikte, iki yıl boyunca risk devam etmektedir (8,9). Ayrıca sepsisin, yaşam kalitesinde de kalıcı bir düşüşe neden olduğu görülmektedir (10).

Sepsiste Sağkalım Kampanyası'nın (Surviving Sepsis Campaign) 2018 yılı güncellemesinde SŞ tablosunda ilk bir saat içinde yapılması önerilen uygulamalar içinde antibiyotik tedavisi başlamadan önce aerop ve anaerop olmak üzere en az iki set kan kültürünün alınması ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması güçlü öneri olarak sunulmuştur. Laktat rehberliğinde resüsitasyon ile de mortalitenin önemli ölçüde azaldığının gösterildiği randomize kontrollü çalışmalar söz konusu olup, arteriyel kan gazında ilk bakılan laktat ≥ 2 mmol/L ise iki-dört saat içerisinde tekrar ölçülüp başlanmış olan resüsitasyonun buna göre yönlendirilmesi ve doku hipoperfüzyonu göstergesi olan laktatın normalleştirilmesi hedeflenmelidir (11).

Septik şok ön tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalarda antimikrobiyal tedavinin başlanma zamanı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen uluslararası literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcut olup ülkemizde bu kapsamda bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 1989-2004 yılları arasında 2731 SŞ ön tanılı hastanın incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında tanı sonrası antimikrobiyal tedavinin medyan başlanma zamanı altı saattir (minimum= 0,45 - maksimum= 13,51 saat). Antimikrobiyal tedavinin tanı sonrası ilk altı saat içinde başlanması durumunda her bir saatlik gecikme için mortalitenin %7,6 arttığı bildirilmiştir. İlk yarım saat içinde başlanması halinde sağkalım oranı %82,7, ikinci yarım saatte %77,2'dir. Toplam sağkalım oranı ilk bir saatte %79,9 iken, altıncı saatte %42 bulunmuştur (12). Kültür sonuçları doğrultusunda ampirik tedavinin düzenlenmesi önerilmekle birlikte kan kültürlerinde üreme oranları %30-53 arasında değişmektedir (13,14).

Ampirik antimikrobiyal tedavi rejiminin olası enfeksiyöz etkenleri kapsayıcılığı, ilk olarak 1960-1970'li yıllarda rutin kültürlerde üreyen mikroorganizmaların en az birine duyarlı saptanması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım halen geçerliliğini korumaktadır (15). McCabe ve arkadaşları tarafından 1962 yılında yayınlanan ve 173 Gram-olumsuz bakteremi olgusunun incelendiği bir çalışmada uygun antibiyoterapi ile mortalite oranının %48'den %22'ye düştüğü bildirilmiştir (16). Sonraki yıllarda yapılan değişik çalışmalarda da uygun ampirik antibiyotik tedavi alan ile almayan grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda %3-49,5 oranında istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortalite oranında azalma görülmüştür (16,17,18,19).

Hidrokortizon ve C vitamini desteği sepsis tedavisinde yoğun olarak analiz edilen destek tedavi seçenekleridir. Ciddi sepsis ve SŞ kliniğindeki 47 hastaya antimikrobiyal tedavi ve destek tedaviye ek olarak Marik protokolü olarak tanımlanan C vitamini (4x1,5 gr), hidrokortizon (4x50 mg) ile tiyamin (2x200 mg) uygulamasının 47 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, hastane içi mortalitenin tedavi grubunda (%8,5) kontrol grubuna (%40,4) göre ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük saptandığı bildirilmiştir (20).

Bu çalışmanın birincil amacı, Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören Sepsis-3 kriterlerine göre toplum ve hastane kaynaklı SŞ ön tanıli olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe etkisinin belirlenmesi, ikincil amaçları ise ampirik tedavinin etkenleri kapsama oranının ve ampirik tedavi seçiminin bir aylık mortalite üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis Tarihçesi

"Sepsis" kelimesi, "bakteri varlığında" hayvan, sebze veya organik maddenin ayrışmasını ifade eden Yunanca "shjiz" kelimesinden türemiştir (21). Tıbbi anlamda "sepsis" kelimesinin ilk kullanımına 2700 yıldan daha uzun bir süre önce Homeros'un İlyada destanında rastlanmaktadır. Bu eserlerdeki "sepsis" terimi "sepo" (shpu) kelimesinden türemiştir ve "çürüyorum" anlamına gelmektedir. Bu terim aynı zamanda büyük hekim ve filozof Hipokrat'ın (MÖ 400 dolaylarında) Corpus Hippocraticum'daki yazılarında da bulunmaktadır. Hipokrat sepsisi; 'vücuttaki tehlikeli olabilen, kötü kokulu, biyolojik çürüme' olarak tanımlamıştır (22). Schottmueller tarafından 1914 yılında mikrobik etkenin kan dolaşımında tespit edilmesiyle, sepsiste gözlenen sistemik semptomların nedeninin bu mikroorganizmaların olduğunu ileri sürmesi, modern anlamda sepsis tanımının çıkış noktası olarak kabul edilmektedir (22,23). Yıllar içinde antimikrobiyal ajanların keşfedilmesiyle birlikte, mikrop teorisinin sepsisin patogenezi açıklamada yetersiz kaldığı görülmüştür. Sepsisli birçok hastanın, fırsatçı patojenin antimikrobiyal ajanlar ile başarıyla tedavi edilmesine rağmen ölmesi nedeniyle sepsis patogenezinin mikroorganizmadan çok konakçı faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (24).

2.2. Sepsis ve Tanımlamalar

Son 30 yılda sepsis ve SŞ tanımlarında çeşitli değişiklikler olmuştur. Buna bağlı olarak yakın geçmişte sepsis, sepsis sendromu ve SŞ ile ilgili yayınlardan rapor edilen mortalite oranlarında belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır (25). Bunun en önemli nedeni, aynı klinik tablonun değişik tanımlamalarla ifade edilmesi olarak değerlendirilmektedir.

2.2.1.1991 Yılı Sepsis Toplantısı

Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (SCCM ve ESICM) 1991 yılında ilk kez biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde standardizasyon oluşturmak adına bir toplantı yapmış ve bir araştırma takvimi oluşturulmasını planlanmıştır (26). Bu toplantı bir yıl sonra tekrar edilmiş olup araştırmacılar tarafından kabul gören ve yaygın kullanılan Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) teriminin tıp literatürüne girişi bu toplantı ile olmuştur (21). Bu uzlaşma toplantısında Sepsis-1 kriterleri olarak adlandırılan enfeksiyon, bakteremi, SIRS, sepsis, ağır sepsis ve SŞ tanımlamaları yapılmıştır.

2.2.1.1.Enfeksiyon

Patojen mikroorganizmaların konağa ait, normalde steril olan doku, vücut sıvısı veya vücut boşluklarında tespit edilmesi sonucu meydana gelen enflamatuvar cevaptır (27).

2.2.1.2.Bakteremi

Kan dolaşımında canlı bakterilerinin varlığıdır. Aralıklı, geçici veya sürekli olabilir. Virüs, mantar, parazitin bulunması da viremi, fungemi, parazitemi olarak isimlendirilmiştir. Mikroorganizma veya toksinlerinin kanda bulunması anlamına gelen septisemi kavramından bu toplantıda vazgeçilmiştir (27).

2.2.1.3. SIRS

Nedene bakılmaksızın vücutta oluşan sistemik, nörohümorale, endokrin ve kardiyovasküler cevapları içeren spesifik olmayan bağışıklık tetiklenmesi olarak tanımlanmıştır. Tablo 1’de gösterilen SIRS’ı tanımlayan dört kriterden ikisinin varlığında tanı konulmaktadır (27).

Tablo 1. SIRS Kriterleri (27)

a) Hipertermi ($>38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi varlığı ($<36^{\circ}\text{C}$)
b) Kalp atım hızının $>90/\text{dakika}$ olması
c) Solunum sayısının $>20/\text{dakika}$ veya arteriyel kan gazında PaCO_2 ’nin $<32\text{ mmHg}$ olması
d) Beyaz küre sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya periferik yaymada immatür nötrofil sayısının (band formu) $>\%10$ olması

(PaCO_2 = Parsiyel karbondioksit basıncı)

2.2.1.4.Sepsis

Klinik olarak şüphelenilen ya da kültür ile kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte, iki veya daha fazla SIRS kriterinin birlikte olmasıdır (27).

2.2.1.5.Ağır sepsis

Hipoperfüzyon anormallikleri, organ disfonksiyonu veya hipotansiyonla beraber olan sepsis tablosudur. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının 90 mmHg ’nın altında olması, ortalama kan basıncının 65 mmHg ’nin altında olması ya da bazal tansiyon değerleriyle karşılaştırıldığında sistolik kan basıncının 40 mmHg veya daha fazla düşmesi olarak tanımlanmıştır. Hipoperfüzyon göstergesi olarak da laktik asidoz, oligüri ve akut mental durum değişiklikleri kabul edilmiştir (27).

2.2.1.6.Septik şok

Ağır sepsis tablosundaki hastada yeterli sıvı replasmanına rağmen düzelmeyen arteriyel hipotansiyon veya organ disfonksiyonu ile karakterize akut dolaşım yetersizliğidir. Bu tanım

doğrultusunda dolaşım bozukluğu tespit edilen ancak vazopresör desteği alan hastalarda hipotansiyon görülmemesi SŞ tanısını dışlatmamaktadır ve yine de SŞ kabul edilmektedir (27).

2.2.2.2001 Yılı Sepsis Toplantısı

Yukarıda bahsedilen tanımların oldukça kabul görmesine ve yaygın kullanılmasına karşın sepsis patofizyolojideki elde edilen yeni gelişmeler ve buna bağlı yaklaşımlar nedeniyle tanımlamaları yeniden gözden geçirme gereği duyulmuştur. Bu nedenle 2001 yılında bir önceki topluluğa American Thoracic Society (ATS) ve Surgical Infection Society (SIS) da eklenerek daha geniş katılımlı yeni bir uluslararası uzlaşma toplantısı düzenlenmiştir (28). Bu toplantıda sepsis ve benzeri tabloların tanımlarının gözden geçirilmesi, yeni tanımlamaları geliştirmenin yollarının aranması ve sepsis tanısının doğru ve etkin konulması yollarının araştırılması amaçlanmıştır.

Sepsis-1 tanımları geçerli olmakla birlikte sepsisin kanser ile benzer özellikler (yayılım, yüksek mortalite, tıbbi ve cerrahi tekniklerle tedavi, hücresel düzeyde kompleks bozukluk olma gibi) göstermesi nedeniyle kavram bir kanser analogu gibi düşünülmüştür. TNM [T (tümör), N (nod= lenf nodu) ve M (metastaz)] evreleme sisteminden yola çıkılarak 'PIRO' (Predisposition-Insult Infection-Response-Organ Dysfunction) konsepti ortaya konulmuştur (28).

SIRS kavramının enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan sistemik enflamatuvar yanıtı tanımlayan kapsamlı bir tanım olduğu 2001 yılındaki Sepsis-2 Konferansı'nda da ifade edilmiştir. Enfeksiyon dışı enflamasyon; yanık, pankreatit, pulmoner emboli, iskemi, akut miyokart enfarktüsü, disekan aort anevrizması, kardiyak tamponat, adrenal yetmezlik, anafilaksi, ilaç aşırı dozu, travma, doku hasarı ve diğer hastalık durumları olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1). Ancak SIRS tanımı; özgül olmaması, SIRS kriterlerini sağlamayan hastalarda da benzeri mortalite oranlarının görülebilmesi, sağlanan kriter sayısının artmasının mortalite üzerinde etkisinin olmaması nedenleriyle de bir yandan eleştirilmiştir (28).



Şekil 1. SIRS ve Sepsis Etiyolojisi (28)

Sepsis-1 tanımları 2001 yılındaki Konferans'ta geçerliliğini sürdürmekle birlikte enfeksiyona karşı oluşan sistemik enflamasyona ait muhtemel belirti ve bulgular açısından beş ana başlık altında genişletilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Sepsis-2 (2001) Tanı Kriterleri (28)

1. Belirti ve bulgular
• Ateş ($>38,3^{\circ}\text{C}$)
• Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)
• Taşikardi (>90 dakika veya yaşa göre 2 SS fazla olması)
• Takipne (≥ 22 /dakika)
• Mental durum değişikliği (GKS <13)
• Belirgin ödem veya pozitif sıvı balansı ($>20\text{ ml/kg/24 saat}$)
• DM yokluğunda hiperglisemi ($>140\text{ mg/dl}$ veya $7,7\text{ mmol/L}$)
2. Enflamatuvar bulgular
• Lökositoz veya lökopeni ($>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$)
• Sola kayma (immatür nötrofil sayısının $>\%10$ olması)
• CRP ve PCT değerlerinin normal üst değerin 2 SS daha fazla olması
3. Hemodinamik belirti ve bulgular
• Hipotansiyon (SKB $<90\text{ mmHg}$, OAB $<70\text{ mmHg}$, SKB'nin düşmesi $>40\text{ mmHg}$)
• Miks venöz oksijen satürasyonu (SvO_2) $>\%70$
• Kardiyak indeks $>3,5\text{ L/dakika/mm}^2$
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 (bazal değerinden $>0,5\text{ mg/dl}$ artış olması)
• Koagülasyon anormallikleri (INR $>1,5$ veya aPTT >60 saniye)
• İleus
• Trombositopeni ($<100000/\text{mm}^3$)
• Hiperbilirubinemi (total bilirubin $>4\text{ mg/dl}$)
5. Doku perfüzyon bozukluğu belirti ve bulguları
• Laktat artışı ($\geq 2\text{ mmol/L}$)
• Kapiller geri dolumda azalma

(DM= Diabetes mellitus; SS= Standart sapma; GKS= Glasgow Koma Skalası; SKB= Sistolik kan

basıncı; OAB= Ortalama arteriyel basınç; PaO2= Parsiyel oksijen basıncı; FiO2= Fraction of inspired oxygen; PCT= Prokalsitonin; INR= International normalized ratio; aPTT= Aktive parsiyel tromboplastin zamanı)

Ağır sepsis ve SŞ tanımı 2001 Konferansı sonrasında aynı kalmakla birlikte, sepsis bazen hekimlerin karşısına başlangıç bulgusu olarak hemodinamik instabilite veya organ yetmezliği ile çıkabildiği için organ fonksiyon bozukluklarına ait parametreler de eklenmiştir. Sepsis-2 kriterlerinden hemodinamik belirti ve bulgular, organ disfonksiyonu belirti ve bulguları ile doku perfüzyon bozukluğu belirti ve bulguları da ağır sepsis kriterleri olarak kabul edilmiştir (29). Sepsis-2 uzlaş toplantısı sonrası yapılan bazı çıkarımlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 2001 Uzlaş Toplantısı Çıkarımları

Sepsis, ağır sepsis ve SŞ ile ilgili tanımlamalar 10 yıl önceki uzlaş toplantısındaki tanımlamalarla aynı kalmıştır.
Tanımlamalar hastanın enfeksiyona olan yanıtını detaylı bir şekilde tanımlamamaktadır.
Sepsis belirti ve bulguları 1991 yılındaki uzlaş toplantısındaki kriterlerden çok daha fazla ve detaylıdır ve uzlaş toplantısında bunlar belirlenmeye çalışılmıştır.
Sepsisin tanısında ve izleminde kullanılacak bir evreleme sistemine gereksinim duyulmaktadır.

(SŞ= *Septik şok*)

2.2.3.2012 Yılı Sepsis Toplantısı

Sepsis-2 tanı kriterleri 2012 yılındaki Konferans'ta yeniden düzenlenmiştir (Tablo 4) Sepsis, kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyonla beraber enfeksiyona ait sistemik belirti ve bulguların mevcut olması olarak tanımlanmıştır (30). Sepsis-2 kriterlerinin hemodinamik bulgularından miks venöz oksijen satürasyonu ve kardiyak indeks çıkarılmış, diğer tanı kriterleri geçerliliğini korumuştur.

Tablo 4. 2012 Uluslararası Sepsiste Sağkalım Kampanyası Sepsis Tanı Kriterleri (30)

Genel değişkenler	Enflamatuvar değişkenler	Hemodinamik değişkenler
Ateş >38,3°C veya <36°C	Lökosit >12000/ mm ³ veya <4000/mm ³	Arteriyel hipotansiyon (SKB <90 mmHg, OAB
Kalp hızı >90/dakika veya yaşa göre normal değer iki SS üstünde	İmmatür nötrofil sayısının>%10 olması	<70mmHg veya erişkinde >40 mmHg SKB düşüşü)
Takipne (≥22/dakika)	Plazma CRP normalin iki SS	

	üstünde	
Mental durum değişikliği	Plazma PCT normalin iki SS üstünde	
Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL/kg/24 saat)		
Hiperglisemi (diabet yokluğunda plazma glikozu >140 mg/dl veya 7,7 mmol/L)		
Organ disfonksiyon değişkenleri	Doku perfüzyon değişkenleri	
Arteriyel hipoksemi (paO ₂ /fiO ₂ <300)	Hiperlaktatemi (>1 mmol/L)	
Akut oligüri (uygun sıvı replasmanına rağmen en az iki saat süre boyunca <0,5 mL/kg/s idrar çıkışı)	Azalmış kapiller dolum veya beneklenme	
Kreatinin artışı (>0,5 mg/dL veya 44,2 µmol/L)		
Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT >60 saniye)		
İleus (bağırsak seslerinin olmaması)		
Trombositopeni (<100000 /mm ³)		
Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 µmol/L)		

(SS=Standart sapma; SKB=Sistolik kan basıncı; OAB=Ortalama arteriyel basınç; PaO₂= Parsiyel oksijen basıncı; FiO₂= Fraction of inspired oxygen; CRP= C-reaktif protein; PCT= Prokalsitonin; aPTT= Aktive parsiyel tromboplastin zamanı; INR= International normalized ratio)

Tanısal süreçte bakteremi şartı aranırken anlaşılmıştır ki mikrobiyolojik bulgular, klinik bulgularla eş zamanlı olarak ortaya çıkmamaktadır. Mikrobiyolojik bulgular ile tedaviye başlamak için beklemek zaman kaybına neden olmaktadır. Ancak enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanması halen oldukça önemli bir yere sahiptir (30).

Ağır sepsis, 2008 yılındaki Konferans'ta sepsisle beraber sepsise bağlı organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyonu bulunması olarak tanımlanmıştır. Ancak 2012 yılındaki Konferans'ta tanım değişmemiştir ve 2001 Konferansı'na dayanılarak ağır sepsis için organ yetmezliği belirteçleri (akciğer, böbrek, karaciğer), hemodinamik kriterlerinden hipotansiyon ile doku perfüzyon değişkenlerinden laktatı içeren tanısal kriterler oluşturulmuştur (Tablo 5) (30).

Tablo 5. 2012 Uluslararası Sepsiste Sağkalım Kampanyası Ağır Sepsis Tanı Kriterleri (30)

Sepsise bağlı hipotansiyon
Laktatın normal üst sınır değerden yüksek olması
İdrar çıkışı <0,5 mL/kg/s (uygun sıvı replasmanına rağmen en az iki saat süre boyunca)
Akut akciğer hasarı $PaO_2 / FiO_2 < 250$ (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda)
Akut akciğer hasarı $PaO_2 / FiO_2 < 200$ (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında)
Kreatinin >2 mg/dl
Bilirubin >2 mg/dl
Trombosit sayısı <100000/mm ³
Koagülopati (INR>1,5)

(PaO_2 = Parsiyel oksijen basıncı; FiO_2 = Fraction of inspired oxygen)

Septik şok tablosunu enfeksiyon dışı sebeplere bağlı şok tablosundan ayırt etmek önemlidir. Septik şok yönetiminde antimikrobiyal tedaviye hemen başlanmalıdır. Bu sayede klinik tablonun hızla düzeltilmesi ve doku düzeyinde meydana gelebilecek bir hasarın önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Septik şok 2012 yılındaki Konferans'ta, önceki tanımlara bağlı kalarak uygun sıvı replasmanına rağmen devam eden sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Uygun sıvı replasmanı 30 ml/ kg kristaloid infüzyonu olarak kabul edilmiştir. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu bulguları enfeksiyona bağlı hipotansiyon, laktat artışı veya oligüri olarak tanımlanmıştır (30).

2.2.4.2016 Yılı Sepsis Toplantısı

ESICM ve SCCM tarafından 2016 yılında yapılan Sepsis 3 isimli (3. Uluslararası Sepsis ve SŞ) toplantısında sepsisle ilgili tanımlarda değişiklikler yapılmıştır. SIRS, sepsis sendromu ve ciddi sepsis tanımlamaları terk edilmiştir, sepsis ve SŞ tanımları değiştirilmiştir (Sepsis-3

kriterleri) (1). Sepsis “enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Sepsis tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında SOFA skorunda akut olarak iki puan veya üstü değişim anlamlı kabul edilmiştir.

SOFA, organ fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği, mortalite ve morbidite değerlendirilmesinde kullanılan bir skarlama sistemidir. Nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner, hepatik ve üriner sistem olmak üzere altı sisteme ait parametrelerini içeren bir organ yetmezliği tanımlama aracıdır. Her bir sistem için puanlama sıfır ile dört arasında değişmekte olup sıfır ile 24 arasında bir puana karşılık gelmektedir (31). SOFA skarlama sistemi Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. SOFA Skoru Parametreleri ve Puanlama Sistemi (2)

Puan	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg)	≥400 MV var/yok	<400 MV var/yok	<300 MV var/yok	<200 MV var	<100 MV var
Koagülasyon (trombosit sayısı×10 ³ /mm ³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer (bilirubin, mg/dL)	<1,2	1,2-1.9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler*	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5,1-15 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin >0,1
SSS (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6

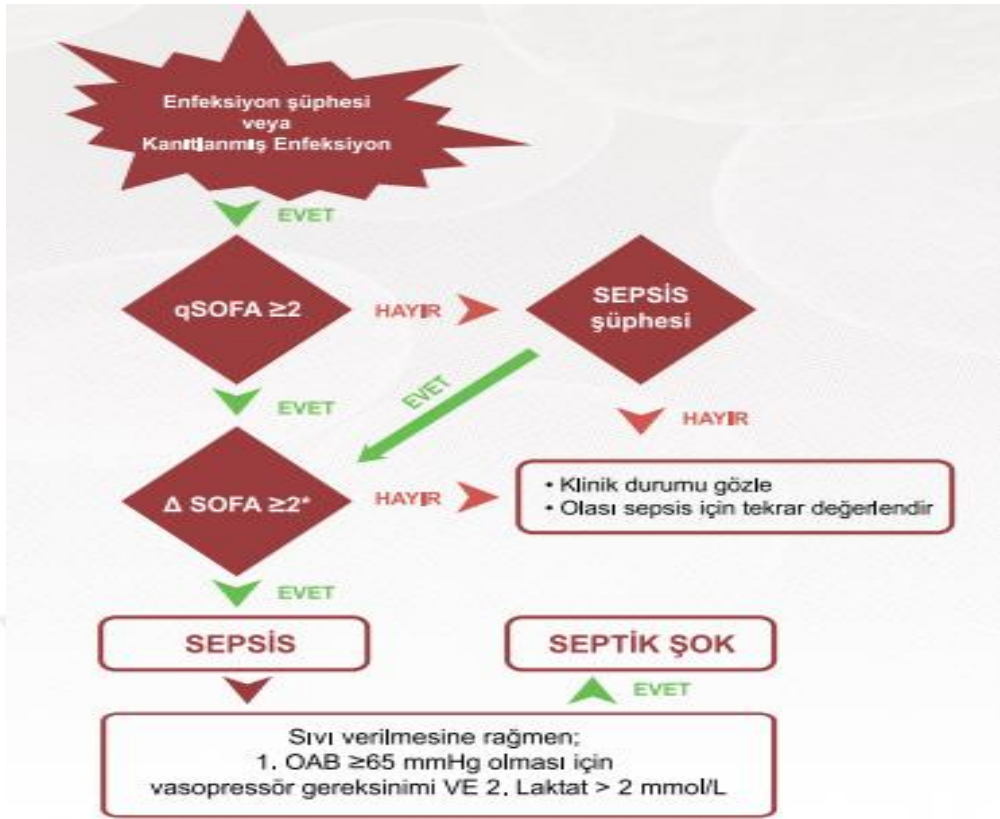
Böbrek (kreatinin, mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	>5
--	------	---------	-------	---------	----

(MV= Mekanik ventilasyon; SSS= Santral sinir sistemi; OAB= Ortalama arteriyel basınç; PaO2= Parsiyel oksijen basıncı; FiO2= Fraction of inspired oxygen; GKS= Glasgow Koma Skalası)

*Vazopresör dozları en az bir saat boyunca µg/kg/dakika verilmiş olmalıdır.

SIRS'in dezavantajları, SOFA skorunun başvuru anındaki hatalı tanı koydurma ihtimali ve hastayı hızlı bir şekilde değerlendirmeyi engellemesi farklı ve yeni bir skor kullanımı ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Sepsis tanılı hastalarda hastane içi mortalitede SOFA skoru SIRS'tan >%10 oranında daha öngörücü bulunmuştur (Area under the receiver operating characteristic curve [AUROC] 0,74 karşı 0,64) (3). Özellikle yoğun bakım dışı alanlarda (hastane dışı, Acil Servis veya genel hastane koşullarında) sepsis şüphesi olan erişkin hastalarda hızlı prognoz tayini açısından yatak başı bakılan qSOFA skora sistemi oluşturulmuştur. qSOFA skorunun iki ve ikiden büyük olması kötü klinik sonuç olarak tanımlanan yoğun bakımda yatış süresinin üç günden uzun olması ve mortalite oranının %10'dan fazla olması ile ilişkilendirilmektedir (1). Bu skor; bilinç durumu (Glasgow Koma Skalası [GKS] <13), sistolik tansiyon değeri (≤ 100 mmHg) ve solunum sayısından (≥ 22 /dakika) oluşmaktadır (1). Kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon durumunda iki veya daha fazla qSOFA kriterinin birlikteliği sepsis tanısı koydurmaktadır. Yoğun bakım dışı alanlarda hastane içi mortalitede qSOFA, SIRS ve SOFA ile benzer öngörüye sahip bulunmuştur (AUROC 0,81 karşı 0,76 karşı 0,79) (3).

Septik şok ise mortalitesi sepsisten daha yüksek bir sepsis alt kümesi olup, Sepsis-3 Konferansı ardından sepsis varlığında ortalama arter basıncının ≥ 65 mmHg olması için yeterli sıvı desteğine rağmen vazopresör gereksinimi duyulması ve serum laktat seviyesinin > 2 mmol/L (> 18 mg/dl) olması şeklinde tanımlanmıştır (1). Sepsis ve septik şok tanı algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Sepsis Tanı Algoritması (1)

2.3. Sepsis Gelişme Kaynağı

Toplum kaynaklı sepsis; hasta hastaneye yattığında enkübasyon döneminde olan, yatışının ilk 48-72 saatinde gelişen sepsis tablosudur.

Hastane kaynaklı sepsis ise; hastaneye yatışta enkübasyon döneminde olmayan, 48-72 saat sonra ve taburculuk sonrası 10 gün içinde ortaya çıkan sepsis tablosudur. Ancak cerrahi bir girişimi takiben 30 gün içinde veya kalıcı olarak yerleştirilen yabancı cisim (protez, yapay kalp kapağı vb) varlığında işlem sonrası bir yıla kadar gelişen sepsis kliniği hastane kaynaklı sepsis olarak kabul edilmektedir (32).

Çeşitli serilerde sepsis olgularının %53-66'sı toplum kaynaklı olarak rapor edilmiştir. Buna karşı son yıllarda hastane kaynaklı sepsis olgularında artış bildirilmektedir (33,34). Türkiye'de Baykara ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan sepsis ve SŞ ön tanılı hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada toplum kaynaklı enfeksiyon %32,8, hastane kaynaklı enfeksiyon ise %54,4 oranında bulunmuştur (35). Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalarda ise %36,5 hastane kaynaklı, %28,8 toplum kaynaklı enfeksiyon saptanmıştır. Ege Üniversitesi'nde 2013-2016 yılları arasında 254 SŞ ön tanılı hastanın incelendiği çalışmada da hastaların %78,3'si toplum kökenli, %21,7'si hastane kökenli SŞ olarak tespit edilmiştir (36).

2.4. Sepsis ve Septik Şok Epidemiyolojisi

Sepsis tanısı ya da tanımlamasında yıllar içinde yapılan önemli değişiklikler ile birlikte gerçek sepsis / SŞ insidansını bilmek zorlaşmıştır. Ancak değişmeyen sonuç, tüm Dünya’da yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden ciddi bir sağlık problemi ve yoğun bakım hastalarının gelişen destek tedavilere ve geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviye rağmen en başta gelen ölüm nedenlerinden biri olduğudur (29).

2.4.1.Dünya’da Epidemiyoloji

Sepsis-3 kriterlerine göre 2017 yılında yaklaşık 48,9 milyon kişinin sepsisten etkilendiği bildirilmiştir. Sepsis ve SŞ insidansı Dünya’da bölgelere göre farklılık göstermektedir. Dünya’da değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastalarda sepsis insidansı %4,4-92, SŞ insidansı ise %0,8-50 arasında değişmektedir (4). Tablo 7’de 2016-2020 arasında Sepsis-3 kriterlerine göre değerlendirilen çalışmalarda sepsis/SŞ insidansları gösterilmiştir.

Tablo 7. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Dünya’da Sepsis ve Septik Şok İnsidansı (4)

Yayın yılı	Ülke	Yazar	Sepsis insidansı (%)	Septik şok insidansı (%)
2016	İsveç	Mellhammar ve ark. (37)	%22,6 (109/482)	%0,8 (4/482)
2017	Amerika Birleşik Devletleri	Rhee ve ark. (38)	%5,98 (173690/2901019)	%0,94 (27502/2901019)
2017	Fransa, İsviçre, Belçika, İspanya	Freund ve ark. (39)	%24,8 (218/879)	%3,4 (30/879)
2017	İtalya	Piano ve ark. (40)	%64 (166/259)	%2 (6/259)
2018	Hollanda	Driessen ve ark. (41)	%9 (678/7500)	%4 (300/7500)
2018	Birleşik Krallık	Howitt ve ark. (42)	%9,4 (211/2230)	%7,1 (159/2230)
2019	İsveç	Ljüngström ve ark. (43)	%59 (1299/2196)	%50 (32/64)

2019	Hollanda	Verboom ve ark. (44)	%37,2 (460/1236)	%17 (211/1236)
2019	Çin	Tian ve ark. (45)	%4,4 (935/21191)	%2,3 (498/21191)
2020	Amerika Birleşik Devletleri	Engoren ve ark. (46)	%40,8 (12,043/29459)	%2,2 (676/29459)
2020	Japonya	Abe ve ark. (47)	%92 (569/618)	%17,6 (109/618)
2020	Hırvatistan	Vucelic ve ark. (48)	%13,1 (116/884)	%4,6 (41/884)

2.4.2. Türkiye’de Epidemiyoloji

Ülkemizde Sepsis-3 kriterlerine göre sepsis / SŞ epidemiyolojisi ile ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır. Türkiye’de 2016 yılında yapılan 94 hastane, 132 yoğun bakımın katıldığı çok merkezli sepsis nokta prevalans çalışmasına yoğun bakımda yatan 1499 hasta dahil edilmiştir. Sepsis-3 kriterlerine göre sepsis prevalansı %41,7 (626/1499), SŞ prevalansı ise %6,9 (104/1499) bulunmuştur (35).

2.5. Sepsis ve Septik Şok Patofizyolojisi

Sepsis, enfeksiyon sürecinde doğal immun sistemin bakteri hücre duvarı gibi mikrobik antijenik yapılar ve toksinler tarafından güçlü şekilde aktive edilmesiyle ilişkilidir. Günümüzdeki kavramsal yaklaşıma göre enfeksiyona verilen enflamatuvar ve sitokin yanıt, normalde enfeksiyonun tedavi edilmesini sağlayan bir sistemdir, fakat bu yanıt belli bir eşiği aştığında vücut için zararlı olmaktadır. Hücresel ve moleküler düzeyde sepsis patogenezi; enflamatuvar yanıtta dengesizlik, immun disfonksiyon, endotel disfonksiyonu, koagülopati, mitokondriyal hasar, otofaji, nöroendokrin anormallikler gibi birçok patofizyolojik bozukluğu içeren ve nihai olarak organ disfonksiyonuna yol açan çok kompleks bir süreçtir (49).

Sepsis sürecinde enflamasyonu mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinleri başlatır. Gram-olumsuz bakteri endotoksinleri üzerinde çok sayıda çalışma mevcuttur. Lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Ayrıca Gram-olumlu bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (*S.aureus*’un toksik şok sendromu toksinleri), *S.pyogenes*’in pirojenik toksinleri, *P.aeruginosa*’nın ekzotoksin A’sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler de enflamasyona neden olabilmektedir. Bu antijenik yapı ve

toksinler dolaşımdaki mononukleer fagositik hücreleri, CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4 ve granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (Tablo 8). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun kontrol altına alınmasında çok yararlı olurken, fazla miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanabilmektedir. Endotel hücre hasarı ise, hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği sürecine neden olabilmektedir. TNF, lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olmaktadır. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırır. Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olmaktadır. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması, miyokardiyal depresyon, vazodilatasyon/vazokonstriksiyon ve lökosit agregasyonu sonucunda şok ve organ yetersizliği ile gelişmektedir (49) (Şekil 4).

Tablo 8. Sepsiste Enflamatuvar Mediyatörler (50)

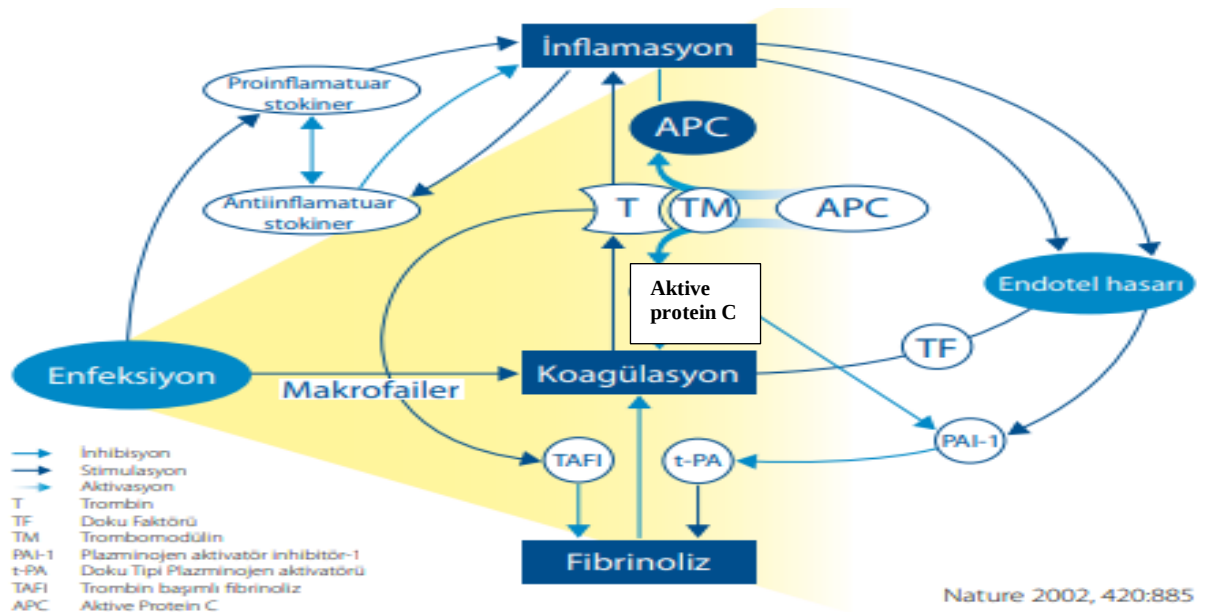
Konak hücre	Proenflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Antienflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-b
Nötrofil	İntegrin ekspresyonu, süperoksit, TNF-a IL-1		BPI, Defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfosit	IFN-g, TNF-a	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		

Trombosit	Serotonin, protonidler	PDGF	
Plazma bileşenleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

(BPI= Bakteriyel/permeabilite arttıran protein; CRP= C-reaktif protein; ICAM= InterCellular Adhesion Molecule; IL= İnterlökin; IFN-g= Interferon gama; IL-1Ra= Interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP= Lipopolisakkarit bağlayan protein; NO= Nitrik oksit, PAF= Platelet aktive eden faktör; PDGF=Platelet-derived growth factor; sIL-2r= Solubl IL-2 reseptör; sTNFr= Solubl TNF reseptör; TGF-b= Transforming büyüme faktörü; TNF= tümör nekroz faktörü; VCAM= Vascular cell adhesion protein)

IL-1 ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler arasında antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalması da sayılabilir. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antienflamatuvar özellikleri ile de dikkati çekmektedir (50).

Bahsedilen doğal antikoagülanlar içinde protein C önemlidir. Protein C endotel membran glikoproteini olan trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olur. Aktive protein C (APC) oluşuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptöründen (EPCR) ayrılır. Böylece faktör Va ve VIIIa inaktive, koagülasyon kaskadı bloke olur (50) (Şekil 3).



Şekil 3. Sepsis Tablosunda Koagülasyon ile Enflamatuvar ve Antienflamatuvar Yanıt (50)

Sepsis tablosundaki hastalarda bağışıklık baskılanmasının nedenleri arasında enflamatuvar yanıt (Th1), antienflamatuvar yanıt (Th2) kayışı, anergi, apoptoza bağlı CD4 T hücre, B hücre ve dendritik hücre kaybı, makrofajlarda MHC sınıf II ekspresyonunun azalması ve apoptotik hücrelerin bağışıklık baskılaması önemlidir (50).

2.5.1. Septik Şokun Evreleri

Septik şokta sıcak (vazodilatasyon) ve soğuk (vazokonstriksiyon) şok dönemi olarak iki dönem bulunmaktadır. Yaygın vazodilatasyon sonucu oluşan gelişen hipotansiyon sıcak şok dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde vazodilatasyona bağlı olarak sistemik vasküler direnç ve taşikardi gelişir (51). Vazodilatasyonun ana nedenleri;

- Katekolaminler, glukokortikoidler ve aldosteronun az üretilmesi ve üretilenlere de periferik direnç gelişmesi
- Vazodilatatör etkili adrenomedullin üretilmesi
- Vasküler endotelden nitrik oksit salgılanması
- Normal barorefleks olmaması nedeniyle düşük vazopressin seviyesi
- Platelet aktive eden faktörün salınımının artması
- Hipoksi ve bu nedenle biriken laktat seviyelerinin arteriyel düzeyde potasyum adenozin trifosfat kanallarını aktive etmesi
- Kapiller geçirgenliği artıran bradikinin üretimi.

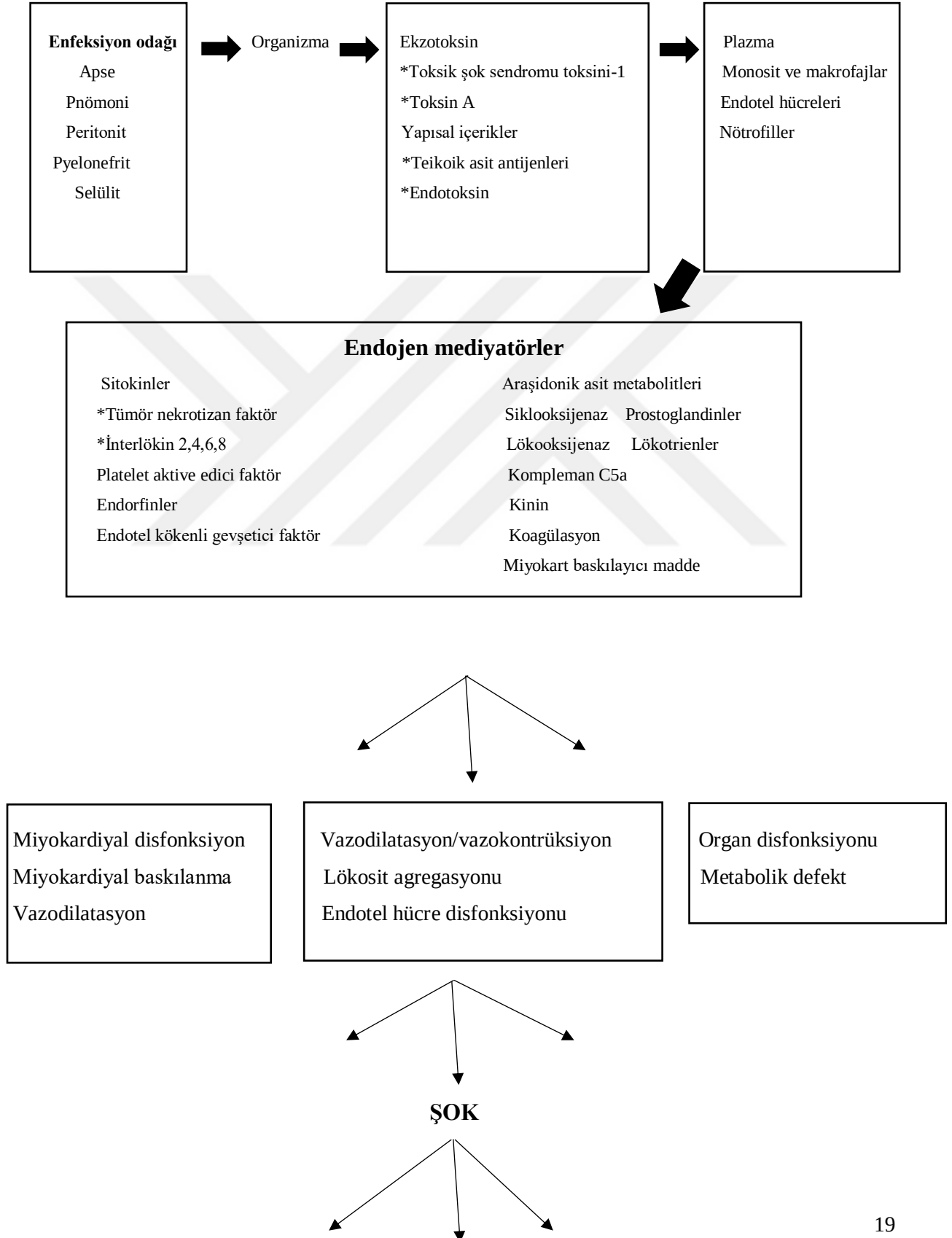
Septik şokun bir diğer evresi olan soğuk (vazokonstriktif) şok, kardiyak atımda azalma ve yüksek periferik dirençle karakterizedir. Hipovolemik hastalarda kan akımının dağılımında bozukluk, venöz göllenme, kapiller geçirgenlik artışı, hissedilmeyen kayıplar ve alımda azalma görülmektedir. Periferik vazokonstriksiyon ve devamında sıvı desteği sonrası genellikle vazodilatasyon gelişir (51).

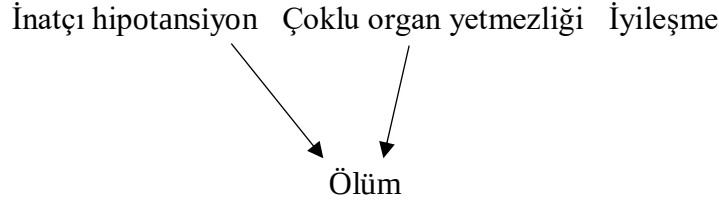
2.5.2. Sepsis ve Hiperglisemi

Strese bağlı hiperglisemi ve insülin direnci sepsisli hastaların büyük bölümünde görülmektedir. Bu metabolik değişikliklerin gelişiminden birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak asıl rolü, proenflamatuvar sitokinlerin ve kontregülatör hormonların aşırı salınımının oynadığı sanılmaktadır. Hiperglisemi proenflamatuvar, insülin ise antienflamatuvar özelliklere sahiptir (52).

Hipergliseminin etiyolojisinde stres düzenleyici hormonlar (katekolamin, glukokortikoid, glukagon, büyüme hormonu) ve sitokinlerin artmış salınımı (IL-1, IL-6, TNF-1) önemli yer tutmaktadır. Bunlar karaciğerde glikojen oluşumunu inhibe ederken aynı

zamanda, periferde de glikoz yıkımını inhibe eder. Beraberinde karaciğerde glukoneogenezi arttırırken, kasta da glikojenoliz ve lipolizi arttırır. Proenflamatuar sitokinler ise periferik insulin direncini arttırıp, glikoz kullanımını hem periferde hem de karaciğerde bozmaktadır (53).





Şekil 4. Septik Şok Patofizyolojisi (54,55)

2.5.3.PIRO Sistemi

Sepsisin patofizyolojisinin son zamanlarda daha iyi anlaşılmasıyla, skorlama sistemlerinin sınırlamaları ortaya çıkmıştır. Klinik olarak yararlı bir evreleme sistemi hastalık ile ilişkili olası olumsuzluklara, riske ve tedaviye olası yanıtı göre geliştirilebilir mi sorusu gündeme gelmiştir. Mitchell Levy tarafından sepsisin tanısı ve evrelemesi için malignitelerdeki TNM modeline benzer PIRO adı verilen yeni bir model ortaya konulmuştur (28). ‘P’ predispozan faktörleri (genetik faktörler, konağın bağışıklık durumu, demografik özellikler, yaşam şekli, eşlik eden hastalıklar), ‘I’, enfeksiyonu (tipi, yeri, yaygınlığı, mikroorganizmanın duyarlılığı, tedavi şekli, tedavi hızı), ‘R’, enfeksiyona verilen yanıtı (enfeksiyona karşı salgılanan pro/antiinflamatuvar sitokinler) ve ‘O’ da organ hasarını (şiddet, tutulum) tanımlamaktadır. PIRO sistemi sepsisin sınıflandırılmasında uygulanması gereken bir model olmaktan çok gelecek araştırmalar için önerilmiş, üzerinde çalışılması ve ileri araştırmalar yapılması gereken faydalı bir modeldir (28).

2.6. Sepsis Gelişiminde Risk Faktörleri

Sepsis için predispozan faktörler; konağa ait faktörler ve tedavi süreci ile ilgili faktörler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Konağa ait faktörler; yaş (yenidoğan veya 65 yaş üstü olmak), altta yatan hastalıklar [siroz, DM, kronik böbrek yetmezliği (KBY), konjestif kalp yetmezliği (KKY), onkolojik hastalıklar vs.], konak savunma mekanizmalarının zayıflaması (nötropeni, malignite, disproteinemiler, kortikosteroid ve diğer bağışıklık baskılayıcı tedaviler vs.), geniş travma ve yanıklar, lokal enfeksiyonlar, septik abortus ve son üç ayda antibiyotik kullanımıdır (54). Tedavi süreci ile ilgili başlıca faktörler ise; hastanın yakın zamanda YBÜ’de kalış öyküsü girişimsel işlem öyküsü, kan/kan ürünleri verilmesi, HD, üriner kateterizasyon ve majör cerrahi girişimlerdir (54).

Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ tanısı alan hastalarda yapılan SŞ gelişimi için risk faktörleri ile ilgili çalışma bulunmadığından, Tablo 9’da Sepsis-1 kriterlerine göre Güney Kore’de Gram-olumsuz bakteremisi olan 2286 hastanın incelendiği 2011 yılında yayınlanan bir

çalışmadaki, Tablo 10’da da idrar yolu enfeksiyonu tanılı 710 hastadan Sepsis-2 kriterlerine göre SŞ gelişen 80 hastanın incelendiği 2015 yılında yayınlanan Tayvan’da yapılan bir çalışmadaki SŞ gelişme açısından risk faktörleri risk katsayıları ile gösterilmiştir (56,57).

Tablo 9. Gram-olumsuz Bakteremisi Olan Hastalarda Sepsis-1 Kriterlerine Göre Septik Şok Gelişimi Açısından Risk Faktörleri (56)

Risk Faktörleri	Olasılıklar oranı (%95 GA)
Kronik böbrek yetmezliği	3,43 (2,51-4,67)
Kalıcı üriner kateter	2,45 (1,88-3,21)
Hematolojik malignite	1,89 (1,23-2,89)
Nötropeni	1,83 (1,2-2,8)
Kronik karaciğer hastalığı	1,65 (1,22-2,23)
Kronik akciğer hastalığı	1,62 (1,11-2,37)
Pnömoni	1,58 (1,1-2,27)
Kortikosteroid kullanımı	1,54 (1,02-2,33)
Mekanik ventilasyon	1,42 (1,03-1,95)
Solid organ tümörü	1,41 (1,1-1,8)
Kardiyovasküler hastalık	1,33 (1,01-1,75)

(GA= Güven aralığı)

Tablo 10. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanılı Hastalarda Sepsis-2 Kriterlerine Göre Septik Şok Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri (57)

Risk Faktörleri	Olasılıklar oranı (%95 GA)
Konjestif kalp yetmezliği	4,6 (1,9–11,2)
Akut böbrek yetmezliği	2,9 (1,6–5,5)
Koroner arter hastalığı	2,5 (1,1–5,6)
Serebrovasküler olay öyküsü	1,7 (0,9–3,1)
Bakteremi	1,6 (0,9–2,7)
Kalıcı üriner kateter	1,4 (0,6–3,5)

(GA= Güven aralığı)

2.7. Sepsiste Tanısal Yaklaşım

Sepsiste tanısal yaklaşımda klinik, laboratuvar, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi ayrıntılı öykü ve

fizik muayene oldukça önem taşımaktadır (1).

Sepsis temel olarak enfeksiyona bağlı gelişen enflamasyon tablosudur. Ancak sistemik enflamasyona yol açan klinik ya da hemodinamik olarak sepsise benzer birçok durum sepsis ile karışabilmektedir (1). Tablo 11’de sepsise benzer klinik tablolar özetlenmiştir.

Sepsis ile ilişkilendirilen klinik ve laboratuvar bulguların en önemli özelliği, hiçbir bulgunun tamamen sepsise spesifik olmaması, hepsinin travma, cerrahi girişim veya kardiyak olaylar vb. nedeni de ortaya çıkabilmesidir (58). SIRS, qSOFA ve SOFA gibi sepsis tanısı ve prognozunda kullanılan skorlama sistemleri bileşenleri aynı zamanda gelişen organ fonksiyon bozukluğuna, altta yatan hastalığa, primer enfeksiyon dışı patolojiye ve sistemik enflamasyona bağlı olarak da pozitif bulunabilmektedir. Buna ek olarak özellikle qSOFA skorundaki parametrelere bazalde sahip hastalarda durumu değerlendirmek ve ayırıcı tanıyı etkili bir şekilde yapabilmek klinisyenleri zorlamaktadır.

Tablo 11. Sepsise Benzer Klinik Tablo Oluşturan Enfeksiyon Dışı Durumlar (58)

Klinik olarak sepsise benzer durumlar	Hemodinamik olarak sepsise benzer durumlar
Hemoraji	Akut pankreatit
Pulmoner emboli	Spinal kord hasarı
Miyokart enfarktüsü	Anafilaksi
Pankreatit	Adrenal yetmezlik
Diabetik ketoasidoz (abdominal kriz)	
Sistemik lupus eritematozusun abdominal kriz ile alevlenmesi	
Ventriküler psödoanevrizma	
Atelektazi	
Masif aspirasyon	
Sistemik vaskülit	

2.7.1.Sepsiste Klinik Tanı

Sepsis evresine göre klinik belirti ve bulgular değişkenlik göstermektedir. Çoğu hastada ateş yüksekliği görülmekle birlikte hipotermi de ortaya çıkabilmektedir. Hipotermi kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (59). Hiperventilasyon da bazı olgularda ilk bulgu olabilmektedir. İzlemde gelişen hiperventilasyon ile respiratuvar alkaloz sepsis açısından oldukça uyarıcı özelliktedir (55). Tablo 12’de sepsiste görülebilen klinik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 12. Sepsiste Görülen Bulgular (55,58,59,60)

Spesifik olmayan bulgular	Sistem ilişkili bulgular
Ateş / hipotermi	Akciğer
Hiperventilasyon	Apne, siyanoz, solunum yetmezliği
Taşikardi	Böbrek
Bilinç değişikliği	Oligüri, anrüri, asidoz
Hipotansiyon	Karaciğer
	Sarılık, bulantı-kusma, hiperglisemi, hipoglisemi
	Deri
	Peteşiyal döküntü, hemorajik vezikül, ektima, selülit
	Gastrointestinal sistem
	Oral alım bozukluğu, bulantı-kusma, karında şişlik, karın ağrısı, hematokezya
	SSS
	Konfüzyon, kooperasyon-oryantasyon bozukluğu, letarji, nöbet

(SSS= Santral sinir sistemi)

2.7.1.1.Sepsis ve Akciğer

En yaygın akciğer problemi akut akciğer hasarına bağlı Akut Respiratuar Distress Sendromudur (ARDS). Mikrovasküler hasar sonucu alveolar geçirgenliğin bozulması sonrası akut akciğer ödemi ile karakterize bir klinik tablodur (58).

Gelişiminde pulmoner damar endotelindeki hasar kapiller kan akımını bozar ve

mikrovasküler geçirgenliği artırır. Akciğer kapiller dolaşımında nötrofillerin sıkışması da alveolokapiller membran hasarını artırır. Sonuçta interstisyel ve alveoler pulmoner ödem gelişir. Ventilasyon perfüzyon eşitsizliği oluşarak hipoksemi meydana gelir. Sepsis sürecinde bunların ardından ARDS ön plana çıkar ve akciğerin mikrovasküler yüzey alanının büyük kısmı hasar görmüş olur (61).

2.7.1.2.Sepsis ve Böbrek

Sepsis, sıklıkla akut tübüler nekroza bağlı oligüri, anüri ve sonucunda akut böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Hipovolemi, hipotansiyon, böbrek damarlarında vazokonstrüksiyon ve toksik ilaçlar böbrek yetmezliği gelişmesinde rol alabilmektedir (62). Glomerulonefrit ya da interstisyel nefrit sonucu da akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (60). Bakteriyel endokardit, şant enfeksiyonu, piyojenik organ enfeksiyonları gibi enfeksiyon odakları varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır (62).

Hemodiyaliz sırasında meydana gelen hipotansiyon da lökosit-diyaliz membran etkileşimleri sonucu proenflamatuvar mediyatörlerin salınmasına neden olabilmektedir (63).

2.7.1.3. Sepsis ve Karaciğer

Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerinin temizlenmesinde karaciğerin retiküloendotelial sistemi, savunmanın ilk basamağıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu enterik kaynaklı endotoksin ve bakteri ürünlerinin temizlenmesini engelleyebilmektedir. Endotoksin, sitokinler veya immunkompleks birikimlerin sonucunda ise akut karaciğer yaralanması veya iskemik bağırsak nekrozu gelişebilmektedir (60).

2.7.1.4. Sepsis ve Deri

Sepsiste gözlenen cilt bulguları mikroemboli ve immunkompleks vaskülit sonucunda gelişmektedir. Ektima, hemorajik veziküler veya bülloz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz veya peteşiyel lezyonlar olarak ortaya çıkabilmektedir (55).

2.7.1.5. Sepsis ve Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki tipik dolaşımsal anormallikler bağırsakların normal bariyer görevini baskılamaktadır. Sistemik dolaşıma lenfatik dolaşım aracılığıyla bakteri ve endotoksin translokasyonu meydana gelebilmekte, bu da çoklu organ yetmezliğine neden olabilmektedir (64,65,66). Bağırsak duvarlarında ödem ve enflamasyondan, villuslerde kısalma ve düzleşmeye kadar varan ülser ve hemoraji ile sonuçlanan değişiklikler görülebilmektedir (62).

2.7.1.6. Sepsis ve Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi komplikasyonları sıklıkla diğer organ yetmezliklerinden önce ortaya çıkmaktadır. En sık rastlanan SSS komplikasyonu bilinç değişikliğidir (ensefalopati).

Ensefalopatinin önemli bir bulgusu, SSS tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olmasıdır. Sepsis sürecinde oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, ajitasyon, letarji ve bilinçte küntlük de ortaya çıkabilmektedir. Hastalık iyileşme dönemine geçince, serebral fonksiyonlar geri dönebilmektedir; ancak ensefalopati kötü prognozla ilişkilidir (67).

2.7.2. Sepsiste Laboratuvar Tanı

Klinik bulgulara benzer olarak sepsis / SŞ hastasından görülen laboratuvar bulgular da spesifik özellikte değildir. Bulgular genel olarak doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu sonucu gelişen değişiklikleri kapsamaktadır (55).

Kompleman 3a (C3a) aktivasyonu sonucu nötrofili/nötropeni, trombositopeni ve Diffüz İntravasküler Koagülopati (DIK) gelişebilmektedir. Sepsis kliniğinin uzaması ve ağırlaşması halinde anemi de ortaya çıkabilmektedir (55).

Stres hormonlarının (katekolamin, kortizol ve glukagon) artması, artmış periferik insülin direnci, bozulmuş glikoz kullanımı ve azalmış insülin salınımı sebebi ile hiperglisemi gelişirken karaciğer glikojeninin azalması, glikoneogenezisin inhibisyonu ve adrenal yetmezlik sonucu da hipoglisemi görülebilmektedir (55).

Sepsis tablosunda görülebilen diğer laboratuvar bulgular hemogramda lökositoz/lökopeni ve/veya trombositopeni, transaminaz, billirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinde iki-üç kat artış, üre ve kreatinin de artış, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanında (PZ) uzama, arteriyel kan gazında erken dönemde respiratuvar alkaloz, geç dönemde metabolik asidoz ve laktat artışıdır (68).

2.7.2.1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein, en bilinen ve yaygın kullanılan akut faz yanıt proteinidir. Hepatositlerden enflamasyon veya doku hasarı sonrası sentezlenmektedir. Enfeksiyona spesifik bir gösterge olmamakla birlikte bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmesi nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır. Doku hasarı ve enflamasyonu açısından oldukça hassas bir belirteç olan CRP, enflamatuvar uyarıyı takip eden dördüncü-altıncı saatlerde yükselmeye başlar ve 36–50. saatte en yüksek seviyeyi görür. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat olup enflamasyonun sonlanmasıyla birlikte ortalama üç-beş gün içinde normal seviyeye düşmektedir (69).

2.7.2.2. Prokalsitonin (PCT)

Kalsitoninin önhormonu olarak tiroid bezinin parafoliküler-C hücrelerinden salgılanan PCT, sepsis klinik ağırlığı ile paralel seyreder, özellikle bakteriyel SŞ tablosunda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (70). Sağlıklı erişkinlerde PCT serum düzeyi 0,1 ng/ml'nin altındadır. Prokalsitoninin 0,25-0,5ng/mL olması antimikrobiyal tedavi gerektiren bir bakteriyel enfeksiyon varlığını düşündürür. Bakteriyel enfeksiyonlarda serum PCT değerleri sistemik

enfeksiyon başlangıcından iki-dört saat sonra yükselmeye başlar, sekizinci ve 24. saatler arasında pik yapar. Yarılanma ömrü 24-30 saattir (71). Prokalsitonin cevabı CRP cevabından daha hızlı olmaktadır. Prokalsitoninin sistemik enflamasyonun enfeksiyon dışı ve enfeksiyon ilişkili sebepleri ayırt etme potansiyeli de vardır (70).

2.7.3. Sepsiste Radyolojik Tanı

Sepsis ön tanılı hastalarda görüntüleme yöntemleri enfeksiyöz odağın belirlenmesi, enfeksiyon kaynağından mikrobiyolojik örnekleme yapılması, cerrahi veya girişimsel işlemlerin yapılması ve alternatif tanıların dışlanması amacıyla mümkün olan en kısa sürede ve en hızlı şekilde uygulanmalıdır.

Görüntüleme yöntemleri bulguları doğrultusunda sepsis/SŞ yöntemi güncel kılavuzlarda önemli yer tutmaktadır. Buna karşı görüntülemenin zamanı ve hangi yöntemin seçileceği ilgili hekimin klinik kararına bırakılmaktadır (1). Acil Servis'te, görüntüleme yöntemleri ile saptanabilecek olası enfeksiyon odaklarına yönelik ilk basamak öneriler akciğer grafisi ve karın ultrasonografisidir (73).

Optimum tedaviye de katkıda bulunabilmek amacıyla ileri görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) i)karın içi koleksiyonlar ve apseler gibi tedavisi ampirik tedavi rejiminin değiştirilmesini gerektirebilecek ii) tek başına antimikrobiyal tedavinin yetersiz kalacağı tablolar iii) mevcut klinik ve laboratuvar bulgular ile enfeksiyon odağının saptanamadığı durumlarda gerekli olabilmektedir (1).

2.7.4. Sepsiste Mikrobiyolojik Tanı

Sepsis / SŞ ön tanılı hastalarda tanının erken sürede konulması, sepsis klinik tanısının mikrobiyolojik doğrulamasında, patojenin belirlenebilmesi amacıyla tedavi başlanmadan önce kan kültürleri ve olası enfeksiyon odağına yönelik diğer kültürlerin alınması anahtar role sahiptir. Kültürde üreme olduğunda bakteri/fungusun antibiyotik/antifungal duyarlılığı belirlenerek antimikrobiyal tedavinin gereğinde genişletilmesi ya da daraltılması ile antibiyotik kullanımı daha akılcı hale getirilebilmektedir. Bu sayede hastanın etkene yönelik tedavi alma olasılığı artırılmakta, ilaç toksisitesi riski azaltılabilmekte, dirençli mikroorganizmaların gelişimi önlenmekte, tedavi maliyeti azaltılabilmekte ve destek tedavilerin de daha etkin uygulanması sağlanabilmektedir (1). Aynı zamanda elde edilen sürveyans verileri de ampirik tedavi yaklaşımına epidemiyolojik kanıt sağlayabilmektedir (73).

2.7.4.1. Kan Kültürleri

Erişkin hastalar için her sepsis atağında iki veya üç ayrı set kan kültürü alınmalıdır. Bunun sebeplerinden ilki bakteremi ve fungemi ataklarının %95'den fazlası iki veya üç kan kültürü alındığı zaman saptanabilmesidir. İkincisi ise klinik olarak önemli ve kontaminant

mikroorganizmalar açısından enfeksiyon kolonizasyon ayrımı yapmada klinisyene yardımcı olabilmesidir (74,75).

Kan kültürleri günümüzde altın standart tanı yöntemi kabul edilmekle birlikte sepsis erken tanı ve yönetimine katkıları bakımından çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Öncelikle 12-18 saatlik enkübasyon süresinin ardından mikroorganizmanın tanımlanması ve duruma göre kültür antibiyogram için ortalama 48-72 saat ek süre gerekmektedir. Ayrıca *Bartonella* spp., *Borrelia* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Coxiella* spp., *Legionella* spp., *Leptospira* spp., *Mycobacterium* spp., *Mycoplasma* spp., *Nocardia* spp. ve *Rickettsia* spp. gibi türleri rutin bakteriyolojik kültür ile tanımlamak zor ya da imkânsız olabilmektedir. Hastanın yakın zamanda kullanmış olduğu antibiyotik tedavisi ile de kan kültüründe üreme engellenebilmektedir. Bunların yanı sıra örnek miktarına, kan kültürü set sayısına, kandaki mikroorganizma yüküne ve sonuçları yorumlayan kişinin deneyimine bağlı olarak da kan kültür sonuçları değişkenlik gösterebilmektedir (73)

2.7.4.2. Moleküler Yöntemler

Kan kültürünün sepsis tanısındaki kısıtlılıkları da göz önüne alınarak değerlendirildiğinde moleküler hızlı tanı testlerinin gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Nükleik asit temelli multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu testleri sepsis tanısında henüz rutin mikrobiyoloji laboratuvarı kullanımında yerini almamış olsa da doğru ve hızlı tanıyı kolaylaştırmak, uygun ampirik antimikrobiyal tedavi seçimini sağlamak, gereksiz antimikrobiyal kullanımını önlemek, antimikrobiyal direncini, sağ kalım oranlarını arttırmak ve maliyeti azaltmak açılarından fayda sağlayabilmektedir (76)

Moleküler yöntemlerle mikroorganizmaların hızlı tespiti ampirik tedaviyi de önemli ölçüde yönlendirebilmektedir. Ampirik tedavi seçiminde önem taşıyan başlıca değişkenler toplum/hastane kökenli enfeksiyon olması, vücutta olası enfeksiyon bölgesi, olası etkenler, hastanın kolonizasyon durumu, hastanın yaşı, alerji durumu, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, eşlik eden hastalıkları ve yerel antimikrobiyal duyarlılık verileridir.

2.8. Sepsiste Etiyoloji ve Enfeksiyon Odakları

Tüm mikroorganizmalar sepsis tablosuna yol açabilmekle birlikte en sık bakteriyel etkenler neden olmaktadır (77). Bakteriyel etkenleri fungal, viral ve paraziter etkenler izlemektedir. Etiyolojide yer alan mikroorganizmalar, sepsis şiddetine, enfeksiyon kaynağına, enfeksiyonun toplum/hastane kaynaklı/sağlık hizmeti ile ilişkili oluşuna, hastanın eşlik eden hastalıklarına ve yerel direnç verilerine göre oldukça değişkenlik göstermektedir (30).

Sepsiste etken olan mikroorganizmaların epidemiyolojik açıdan incelendiği bir çalışmada 1979-1987 yılları arasında en sık saptanan mikroorganizmalar Gram-olumsuz

bakteriler iken, 2000 yılında incelenen 659,935 sepsis ön tanılı hastanın %52,1’inde Gram-olumlu bakteriler, %37,6’sında Gram-olumsuz bakteriler, %4,6’sında mantarlar ve %1’inde anaerop bakteriler tespit edilmiştir (78). Tablo 13’te sepsis tablosundaki hastalarda saptanan en sık etkenler gösterilmiştir ve en sık Gram-olumsuz bakterilerin sepsis etkeni olduğu görülmektedir.

Tablo 13. Sepsiste Sık Saptanan Etken Mikroorganizmalar (%)

	Gram-olumsuz bakteri	Gram-olumlu bakteri	Anaerop bakteri	Mantar	Parazit	Virus
Karlsson ve ark. (2007) (79)	33	59		4		
Esteban ve ark. (2007) (80)	57	41				
Blanco ve ark. (2008) (34)	50	40		6		
Vincent ve ark. (2009) (81)	62	47	5	4	1	
Beale ve ark. (2009) (82)	41	34		9	<1	1
Leligdowicz ve ark. (2014) (83)	34	26	3			
Kübler ve ark. (2015) (33)	58	34		16		1
Baykara ve ark. (2016) (35)	78,7	15,5		4,9		0,7

Sepsis kliniğindeki hastalarda tespit edilen olası enfeksiyon odakları çeşitlilik göstermekle birlikte; en sık akciğer (%13-64), batin içi (%9,6-20) ve üriner sistem enfeksiyonu (%14-45) tespit edilmektedir (80,81,84,85). Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (%1,4-10,5), cerrahi alan enfeksiyonu (%1,1-6), menenjit (%0,4-3) ve kardiyak sepsis (%0,4-0,6) daha nadir bildirilen diğer sepsis odaklarıdır (29,79,82,83,86,87). Baykara ve ark.'nin çalışmasında Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalarda en sık enfeksiyon odakları pnömoni (%81,7), batin içi enfeksiyon (%12,5), kan dolaşımı enfeksiyonu (%8,6) ve üriner sistem enfeksiyonudur (%6,7) (35). Ege Üniversitesi'nde 2013-2016 yılları arasında 254 SŞ ön tanılı hastanın incelendiği çalışmada en sık enfeksiyon odağı pnömoni (%46,8), üriner sistem enfeksiyonu (%18,5) ve batin içi enfeksiyon (%14,1) şeklinde saptanmıştır (36).

Sepsiste etken mikroorganizma; enfeksiyon odağına, enfeksiyonun geliştiği yere (toplum kaynaklı, sağlık hizmeti ilişkili, YBÜ kaynaklı), hastanın özelliklerine (bağışıklık sistemi baskılanmış, antibiyotik kullanım öyküsü, kateter varlığı vb.) ve yıllara göre değişmektedir.

Sepsis odağına göre en sık soyutlanan mikroorganizmalar Tablo 14'te gösterilmiştir. Toplum kaynaklı sepsis olgularında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'dur. Hastane kaynaklı sepsiste ise etken mikroorganizmalar 1950'li yıllarda Gram-olumlu bakteriler (*S.aureus*, *S.pyogenes*) iken, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile Gram-olumsuz mikroorganizmalarda (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.) artış ortaya çıkmıştır (49)

Ege Üniversitesi'nde 2013-2016 yılları arasında 254 SŞ ön tanılı hastanın incelendiği çalışmada mikrobiyolojik etken hastaların %39,7'sinde soyutlanmıştır. En sık tespit edilen etiyolojik ajanlar %35,6 *E.coli*, %18,8 *Enterococcus* spp., ve %13,8 *Acinetobacter* spp şeklindedir (36)

Tablo 14. Sepsis Odağına Göre Başlıca Olası Mikroorganizmalar
(29,79,81,82,83,85,86,87)

Sepsis odağı	Toplum kaynaklı etkenler	Hastane kaynaklı etkenler
Akciğer	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Aerop Gram-olumsuz basiller
Batin içi	<i>Escherichia coli</i>	Aerop Gram-olumsuz

	<i>Bacteroides fragilis</i>	basiller Anaeroplara <i>Candida</i> spp.
Deri yumuşak doku	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Polimikrobiyal	<i>Staphylococcus aureus</i> Aerop Gram-olumsuz basiller
Üriner sistem	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.	Aerop Gram-olumsuz basiller <i>Enterococcus</i> spp.

Belli klinik tablolarda olası etken mikroorganizmanın bilinmesi ampirik antimikrobiyal tedavi seçiminde son derece önemlidir. Konağın özelliklerine göre olası patojenler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Sepsis Tablosunda Konak Özelliklerine Göre Olası Mikroorganizmalar (88)

Konağın özelliği	Olası patojen
Yaşlılık	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Üriner sistem anatomik anomalisi	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Alkolizm	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Siroz	Gram-olumsuz çomaklar, <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i>
Aspleni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
DM	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., mukormikozis
Hipogammaglobulinemi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> ,

	<i>Escherichia coli</i>
Yanık	<i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa,</i>
Kistik fibrozis	Çok ilaca dirençli <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Burkholderia</i> spp.
İnsan immün yetmezlik virüsü	<i>Pneumocystis jirovecii, Pseudomonas</i> spp., <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> kompleks
Solid organ transplantasyonu	Gram-olumsuz bakteriler, sitomegalovirüs
Damar içi enstrümantasyon	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz-negatif stafilokoklar
Uzun dönem steroid kullanımı	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae</i>

(DM= Diabetes mellitus)

2.8.1. Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal direnç için tanımlanan üç temel direnç sınıflaması mevcuttur: MDR (multidrug resistant), XDR (extensively drug resistant) ve PDR (pandrug resistant). Multidrug resistant, bakterinin üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıfa karşı dirençli olması şeklinde tanımlanmaktadır. XDR, Türkçe olarak 'aşırı ilaç direnci', 'kapsamlı ilaç direnci', 'aşırı ilaca dirençli' gibi birçok farklı terimin kısaltması olarak kullanılmaktadır ve ilgili bakteri kökeninin bir ya da iki antibiyotik (kolistin, tigesiklin, aminoglikozit) dışında tüm antibiyotiklere dirençli olmasıdır. Pandrug resistant ise bakterinin kolistin ve tigesiklin dahil mevcut tüm antimikrobiyal ilaçlara dirençli olmasıdır (89).

Dünya'nın farklı bölgelerinde yoğun bakımda takip edilen hastalarda MDR direnç özelliğine sahip bakteriler tarafından gelişen enfeksiyonların prevalansı farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da ağır pnömonisi olan yoğun bakım hastalarında yapılmış, 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada %14,1 oranında MDR bakteri enfeksiyonu bildirilmiştir (90). Dünya çapında 24 YBÜ'de yürütülen, 1156 hastanın dahil edildiği hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarına ilişkin kapsamlı bir çalışmada %47,8 oranında MDR, %20,5 XDR ve %0,5 PDR bakteri enfeksiyonu saptanmıştır. MDR direnç oranı %0-83, XDR ise %0-80 arasında değişiklik göstermektedir. Bu çalışmaya Türkiye'den 63 hasta dahil edilmiştir, MDR %73, XDR %33 oranında saptanmıştır (91).

Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların da yıllar içinde sıklığı artmakta olup toplum kaynaklı enfeksiyonlarda %9,4 iken, hastane kaynaklı sepsislerde %20,7 ve yoğun bakımda

gelişen sepsis olgularında %59,1'e kadar yükselmektedir (34).

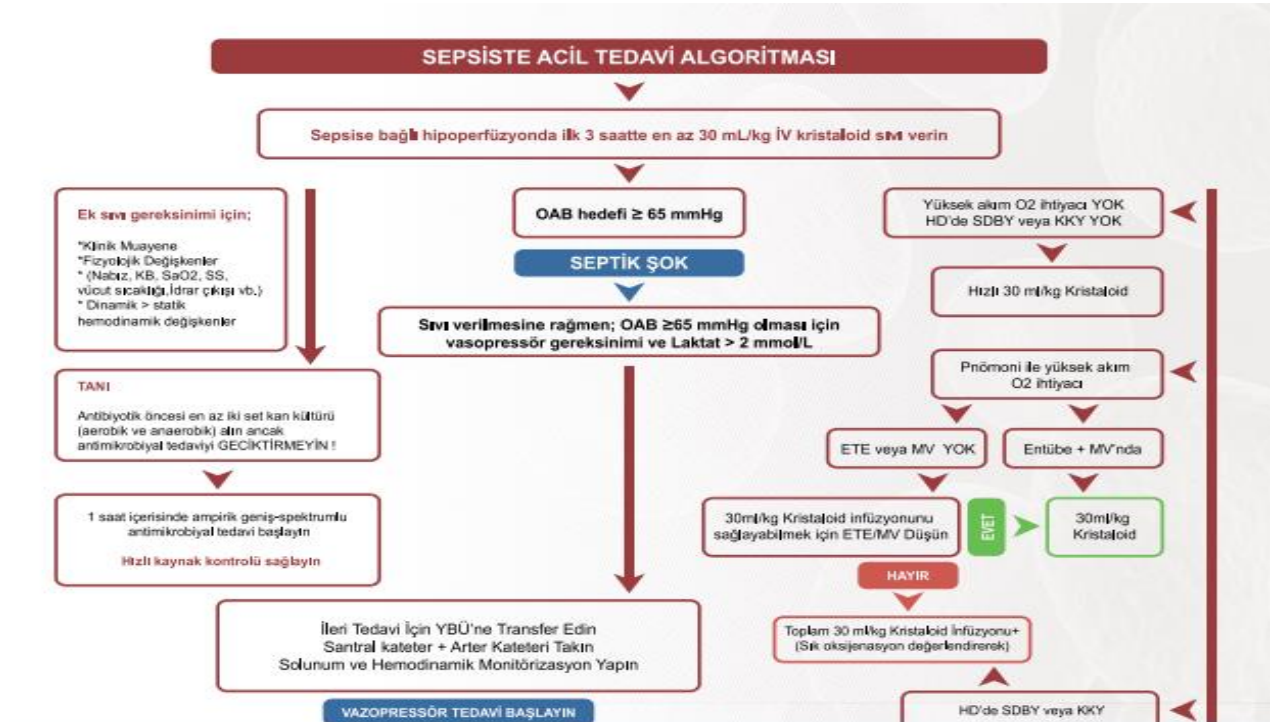
Baykara ve ark. tarafından yapılan 2016 yılında yayınlanan çalışmada mikroorganizmaların direnç özellikleri de incelenmiş ve *Acinetobacter* spp.'nin %74,8'i, *Klebsiella* spp.'nin %39'u, *Pseudomonas* spp.'nin %26,5'i karbapeneme dirençli bulunmuştur. Gram-olumlu izolatların yaklaşık %57'si *S.aureus* olarak tanımlanmıştır ve bunların % 75,4'ü metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) olarak bulunmuştur (35).

2.9. Sepsis ve Tedavi

2.9.1. Tedavide Genel Yaklaşım

Sepsis ve SŞ tıbbi acil durumlar olup en erken sürede ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanıp kaynak kontrolünün sağlanması ve destek tedaviler tedavi yönetiminin esas basamaklarını oluşturmaktadır. Şekil 5'te sepsis ön tanılı hastada önerilen sıvı tedavisi hedefleri, tanısal yaklaşım ile antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolü önerileri, SŞ tablosu gelişmiş ise de ileri tedavi için yoğun bakım takibi, solunum ve hemodinamik izlem algoritması özetlenmiştir.

Sepsiste Sağkalım Kampanyası tedavi paketi; başlangıç resüsitasyonu, antimikrobiyal tedavi, kaynak kontrolü, sıvı tedavisi, vazoaktif medikasyonlar, kortikosteroidler, kan ürünlerinin replasmanı, immunglobulinler, antikoagülan ajanlar, mekanik ventilasyon desteği, sedasyon ve analjezi, plazma glikoz kontrolü, renal replasman tedavisi, bikarbonat tedavisi venöz tromboemboli/stres ülser profilaksisi ve nütrisyon dan oluşmaktadır (1).



(OAB=Ortalama arteriyel basınç, IV=İntravenöz, SDBY=Son dönem böbrek yetmezliği, KKY=Konjestif

kalp yetmezliği, KB=Kan basıncı, YBÜ=Yoğun Bakım Ünitesi, HD=Hemodiyaliz, ETE=Endotrakeal entübasyon, MV=Mekanik ventilasyon)

Şekil 5. Sepsis Ön Tanılı Hastada Tedavi Algoritması (1)

Sepsis demeti 2004 yılından beri Sepsiste Sağkalım Kampanyası tarafından yayınlanan rehberlerin temel uygulaması olmuş, sepsis tedavi sürecinin en önemli köşe taşı olmuştur. Bu tedavi demeti ortaya çıkan kanıtlara göre, yeni sepsis rehberleri hazırlanmadan da gerektiğinde güncellemeler sırasında revize edilmiştir. Nihai olarak 2016 yılında yayınlanan son rehberden (Sepsis-3) yola çıkılarak 2018 yılında revize edilmiş “bir saat tedavi demeti” geliştirilmiş ve yayınlanmıştır (11).

Öncesinde yayınlanan kılavuzlarda; erken hedefe yönelik tedavi (EHYT) ilk altı saat hedeflerine işaret ederken, 2016 yılında ise ilk üç saat içinde sıvı resüsitasyonu hedefleri belirlenmiş ve ilk bir saat içinde antibiyotik başlanması güçlü öneri, orta kanıt düzeyi ile önerilmiştir (1). Sepsisin acil bir durum olduğu ve gerekli tüm tedavilerin ilk bir saat içinde başlanması gerektiği 2018 yılında yapılan en son güncellemede de vurgulanmaktadır. Bir saat tedavi demeti; laktat düzeyinin ölçülmesi, antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alınması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanması, damar içi sıvı tedavisi ve vazopresör uygulanmasını kapsamaktadır (11).

Bu kompleks hastalar için en önemli nokta, ayrıntılı ilk değerlendirmenin hemen yapılması ve hastaların tedavi yanıtının sürekli bir şekilde değerlendirilmesidir. Buna göre; Acil Servis ya da diğer servislerde sepsis tanısı konulduktan sonra ivedi olarak ilk bir saat içinde; kan kültürleri ve laktat düzeyi için hastaların kanları alınmalıdır. Laktat yüksekliği veya hipotansiyon varlığında 30 ml/kg sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotikle eş zamanlı olarak gereken olgularda vazopresör tedavileri ile birlikte başlanmalıdır. Bunların hepsinin beraber ve hemen yapılması önerilmektedir. Son kılavuz güncellemesi, sepsis yönetiminde zamanla yarışa hasta ile ilk karşılaşıldığı anda başlanması gerektiğinin altını bir kez daha çizilmektedir (11) (Tablo 16).

Tablo 16. Sepsiste Sağkalım Kampanyası İlk Bir saat Tedavi Paketi (11)

İlk 1 saatte yapılması gerekenler
Arteriyel kan gazında laktat düzeyini ölç.
Arteriyel kan gazında laktat >2 mmol/L ise tekrar ölç.
Antibiyotik vermeden önce kan kültürlerini al.
Geniş spektrumlu antibiyotik ver.
Hipotansiyon veya laktat düzeyi >4 mmol/L için hızlıca 30 ml/kg kristalloit başla.

Hasta sıvı resüsitasyonu süresince veya resüsitasyon sonrasında hipotansif ise >65mmHg OKB değerine ulaşmak amacıyla vazopresör ver.

“0. Dakika” veya “başvuru zamanı Acil Servis’te triyajın yapıldığı zaman veya başka bir yerden sevk ediliyorsa sepsis veya SŞ’nin tüm bileşenlerinin ortaya konduğu en erken an olarak tanımlanmıştır.

(SŞ= Septik şok; OKB= Ortalama kan basıncı)

2.9.2. Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis ya da SŞ tanılı hastalarda tanının en erken sürede konulması, ampirik antimikrobiyal tedavinin erken sürede başlanması, izlemde kültürlerinde üremesi olan hastalarda sonuçlar doğrultusunda tedavinin uygun olgularda daraltılabilmesi, ilaç toksisitesini ve dirençli etkenlerin gelişimini önlemek ve tedavi maliyetinin yönetimi açısından önemlidir. Tanının en erken sürede konulması ek olarak antimikrobiyal tedavi dışı destek tedavi girişimlerinin de erken sürede uygulanmaya başlanmasını sağlayabilmektedir (11).

Antimikrobiyal tedavi seçiminde olası enfeksiyon kaynağı, yaşadığı bölge, enfeksiyonun kazanıldığı yer (toplum, huzurevi veya hastane), tıbbi özgeçmiş ve yerel mikrobiyal direnç profilleri göz önüne alınmalıdır (11). Sepsiste Sağkalım Kampanyası 2016 tedavi önerileri kapsamında antimikrobiyal tedavi yönetiminde dikkat edilmesi gereken hususlar şu şekilde belirtilmiştir (1):

- 1) Hem sepsis hem de SŞ’de damar içinden uygulanacak antimikrobiyaller tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanmalıdır (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- 2) Şeptik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan (farklı sınıftan en az iki antibiyotik) ile ampirik geniş spektrumlu tedavi önerilmektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- 3) Patojen identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır (bilinen en iyi uygulama).
- 4) Enfeksiyon kaynaklı olmayan ağır enflamasyon durumlarında (örneğin pankreatit, yanık vb) uzamış antimikrobiyal profilaksi önerilmemektedir (bilinen en iyi uygulama).
- 5) Sepsis ve SŞ hastalarında antimikrobiyallerin dozları farmakokinetik/farmakodinamik prensiplere göre ve ilaçların özelliklerine göre belirlenmelidir (bilinen en iyi uygulama).

- 6) Bakteremi ve şok olmayan sepsis durumları dahil olmak üzere tedavisi devam eden çoğu diğer ciddi enfeksiyon durumunda rutin kombinasyon tedavisinin uygulanması önerilmemektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- 7) Nötropenik olan sepsis ya da bakteremi olgularının rutin tedavisinde kombinasyon yaklaşımı önerilmemektedir (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi).
- 8) Sepsis ve SŞ'de çoğunlukla yedi-on gün süreli antimikrobiyal tedavi yeterlidir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- 9) Klinik yanıtı geç sağlanan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, *S.aureus* bakteremisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropenik hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
- 10) Sepsis ve SŞ hastalarında antimikrobiyal tedavinin deeskalasyonu amacıyla günlük değerlendirme yapılmalıdır (bilinen en iyi uygulama).
- 11) Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasını desteklemek veya sepsis düşünülen ancak daha sonra klinik kanıtı zayıf olan hastalarda ampirik antibiyotiklerin kesilmesi amaçlı PCT düzeyi ölçümünün kullanımı düşünülmelidir. Prokalsitonin <0,5ng/ml olması ya da başlangıç değerinin %80'i oranında düşüş görülmesi durumunda tedavi sonlandırılması açısından değerlendirme önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

Ampirik tedavi, olası mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla ajandan oluşmalıdır. Tablo 17'de enfeksiyon odağına göre dirençli enfeksiyon risk faktörlerinin varlığı dikkate alınarak başlangıç ampirik tedavide önerilen tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri; beş günden uzun süreli hastanede yatış, son 90 gün içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yerel yüksek direnç oranları, bakımevinde yaşamak, rutin hemodiyaliz hastası olmak, evde yara bakımı tedavisi görmek, beş günden uzun süreli MV desteğinde olmak, damar içi ilaç bağımlısı olmak, bağışıklık sistemini baskılayıcı hastalığa sahip olmak/tedavi görmek ve yapısal akciğer hastalığına (bronşektazi, amfizem vb.) sahip olmak olarak belirtilmektedir (49).

Günümüzde artan direnç oranları gözönüne alındığında dirençli bakteri enfeksiyonu için risk faktörlerinin varlığında karbapenemler ve beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörleri monoterapide kullanılabilecek ajanlar olarak öne çıkmaktadır (92). Etken olarak metisiline dirençli stafilokoklar öngörülüyorsa, özellikle SŞ hastalarında, vankomisin, linezolid veya akciğer dışı enfeksiyon odaklarında daptomisin ile kombinasyon düşünülmelidir (93).

Tablo 17. Sepsiste Enfeksiyon Odağına Göre Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Önerileri (49)

Muhtemel enfeksiyon odağı	Dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri yok	Dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri var
Pnömoni	Seftriakson 2 gr + klaritromisin 500 mg Levofloksasin 750 mg	Piperasilin/tazobaktam 3x4,5 gram +/- amikasin 15 mg/kg Sefepim 3x2 gr +/- amikasin 15 mg/kg Meropenem 3x1 gr +/- amikasin 15 mg/kg MRSA riski varsa linezolid 2x600 mg eklenebilir
Üriner sistem enfeksiyonu	Seftriakson 2 gram +/- amikasin 15 mg/kg Siprofloksasin 2x400 mg	Ertapenem 1gr Piperasilin/tazobaktam 3x4,5 gr Meropenem 3x1 gr
Deri yumuşak doku enfeksiyonu (selülit, erizipel vb)	Sefazolin 3x2 gr Ampisilin/sulbaktam 4x3 gr	Daptomisin 6 mg/kg Vankomisin 25-30 mg/kg yükleme dozu ardından 2x15-20 mg/kg
Deri yumuşak doku enfeksiyonu Gazlı gangren (<i>Clostridium perfringens</i>)	Acil cerrahi debritleme Penisilin G 6x4 MÜ + klindamisin 3x900 mg	
Deri yumuşak doku enfeksiyonu Polimikrobiyal nekrotizan enfeksiyon (nekrotizan fasiit, bası yarası, diabetik ayak yarası vb)	Acil cerrahi debritleme Siprofloksasin 2x400 mg + klindamisin 3x900 mg Piperasilin/tazobaktam 3x4,5 gram Meropenem 3x1gr MRSA riski varsa; Daptomisin 6 mg/kg Vankomisin 25-30 mg/kg yükleme dozu ardından 2x15-20 mg/kg	

	Linezolid 2x600 mg eklenebilir	
Batın içi enfeksiyon	Seftriakson 2 gr Siprofloksasin 2x400 mg Sefepim 3x2 gr + Metronidazol 15 mg/kg yükleme dozundan 6 saat sonra 4x7,5 mg/kg veya piperasilin/tazobaktam 3x4,5 gr Meropenem 3x1 gr	Piperasilin/tazobaktam 3x4,5 gram +/- amikasin 15 mg/kg Meropenem 3x1 gram +/- amikasin 15 mg/kg
Bakteriyel menenjit	Seftriakson 2x2 gr veya sefotaksim 3x2 gr <i>S.pneumoniae</i>'da penisilin duyarlılığı düşük ise Vankomisin 2x10-20 mg/kg Rifampisin 1x600 mg <i>Listeria monocytogenes</i> için risk faktörü varsa; Ampisilin 6x2 gr	Sefepim 3x2 gr Meropenem 3x2 gr +/- Vankomisin 25-30 mg/kg yükleme dozu ardından 2x10-20 mg/kg
Odak bilinmeyen	Seftriakson 2 gr Levofloksasin 750 mg	Piperasilin/tazobaktam 3x4,5gram + amikasin 15 mg/kg Sefepim 3x2 gr + amikasin 15 mg/kg MRSA riski varsa; Daptomisin 6 mg/kg Vankomisin 25-30 mg/kg yükleme dozu ardından 2x15-20 mg/kg Linezolid 2x600 mg eklenebilir

(MRSA= Metisiline rezistan *S.aureus*; MÜ= milyonite)

2.9.2.1. Ampirik antimikrobiyal tedavi başlama zamanı

Sepsis tedavisinin temelini antimikrobiyal tedavi oluşturmaktadır. Sepsis düşünülen her hastada kan kültürleri ve diğer olası kaynaklardan kültürler alındıktan sonra ampirik uygun antimikrobiyal tedavi mümkün olduğunca erken zamanda başlanmalıdır. Ancak antimikrobiyal tedavi başlanma zamanı yaklaşımında sepsis ve SŞ ön tanılı hastaları ayrı olarak değerlendirmek gerekmektedir. Sepsis için öneriler sınırlıdır ancak SŞ’de antimikrobiyal tedavideki gecikmenin mortaliteyi arttığı bildirilmiştir (94,95).

Liu ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan 35000 sepsis hastasının incelendiği çalışmada ortalama antibiyotik başlanma süresi 2,1 (1,4-3,1) saat bulunmuştur. Antibiyotik başlanmasında her bir saatlik gecikmenin hastane içi mortalitede 1,09 kat (%95 GA= 1,05-1,13) artışa neden olmuştur. Antibiyotik uygulamasında her bir saatlik gecikme ile ilişkili mortalite artışı sepsis için %0,3 (%95 GA= 0,01-0,6; p = 0,04), ağır sepsis için %0,4 (%95 GA= 0,1-0,8; p = 0,02) ve SŞ için %1,8 olarak rapor edilmiştir (%95 GA= %0,8–3; p = 0,001) (94).

Whiles ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan, 3929 ağır sepsis hastasının SŞ’ye ilerlemesi sürecini irdelediği çalışmada hastaların %25’inde SŞ gelişmiştir. Ortalama antibiyotik başlanma süresi SŞ gelişen grupta 3,77 (1,96-6,42) saat, gelişmeyen grupta 2,76 (1,6-4,82) saat olarak bulunmuştur. İlk antimikrobiyal başlanmasına kadar geçen her bir saatlik gecikme SŞ’ye ilerlemede %8 artışla ilişkilendirilmiştir. Ampirik antimikrobiyal tedavi başlanana kadar geçen süre aynı zamanda hastane içi mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (OO= 1,05; %95 GA= 1,03–1,07) (95).

2.9.3. Antimikrobiyal Tedavi Dışı Tedavi

2.9.3.1. Kaynak Kontrolü (1)

Kaynak kontrolü “enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak için kontaminasyonu kontrol etmek; anatomi ve fonksiyonu onarmak için uygulanan tüm fiziksel önlemleri” kapsamaktadır (96).

Fiziksel önlemler apse drenajı, enfekte nekrotik dokuların debritleme, potansiyel enfekte cihazların ortadan kaldırılması ve devam eden mikrobiyal kontaminasyon kaynaklarının tanımlanıp mümkünse uzaklaştırılmasını içerir (49). Batın içi apse, gastrointestinal perforasyon, iskemik bağırsak veya volvulus, kolanjit, kolesistit, obstrüksiyon veya apse ile ilişkili piyelonefrit, nekrotik yumuşak doku enfeksiyonu, diğer derin yüzey enfeksiyonları (ampiyem veya septik artrit) ve implant enfeksiyonları gibi enfeksiyon odakları kaynak kontrolü için uygundur (97). Enfektif endokarditli SŞ’de enfekte dokunun (kapak, apse, enfekte alet, enfekte uzak metastatik lezyonlar) çıkarılması tedavinin temel taşlarından (98).

Bu konuda Sepsiste Sağkalım Kampanyası önerileri şu şekildedir:

1. Sepsis ve SŞ hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyon varlığında mümkün olan en kısa sürede kaynak kontrolü yapılması önerilmektedir (bilinen en iyi uygulama).
2. Sepsis veya SŞ'nin olası kaynağı olduğu düşünülen damar içi kateterlerin alternatif aktif damar yolu sağlandıktan ivedilikle çekilmesi önerilmektedir (bilinen en iyi uygulama).

2.9.3.2. Sıvı Tedavisi (1)

1. Sıvı resüsitasyonunun hemodinamik iyileşme devam ettiği sürece uygulanması önerilmektedir (bilinen en iyi uygulama).
2. Sepsis ve SŞ hastalarında ilk sıvı resüsitasyonunda ve damar içi hacim replasmanının devamlılığında ilk seçenek olarak dengeli kristaloidler (Hartman solüsyonu ve ringerli laktat) önerilmektedir (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
3. Sepsis veya SŞ hastaların sıvı resüsitasyonu için dengeli kristaloidler veya salin (%0,9'luk izotonik sodyum klorür) kullanılması önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Sepsis veya SŞ hastalarında fazla miktarda kristaloid gereksinimi olursa kristaloidlere albümin eklenmesi uygun görülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
5. Sepsis veya SŞ hastalarında damar içi hacim replasmanı için hidroksietil nişasta solüsyonlarının kullanılmaması önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
6. Sepsis veya SŞ hastalarının resüsitasyonunda kristaloitlerin jelatinlere tercih edilmesi uygun görülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

2.9.3.3. Vazoaktif Medikasyonlar (1)

1. İlk seçenek vazopresör olarak noradrenalin önerilmektedir (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
2. Ortalama arteriyel kan basıncını (>65 mmHg) hedefe yükseltebilmek için noradrenaline vazopresin (0,03 ü/dakikaya kadar) veya adrenalin eklenmesinin veya noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla vazopressin (0,03 ü/dakikaya kadar) eklenmesi uygun görülmektedir (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi).
3. Noradrenaline alternatif vazopresör ajan olarak dopaminin sadece seçilmiş vaka grubunda (örneğin düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılması önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).
4. Böbreğin korunması için düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
5. Yeterli sıvı yüklemesine ve vazopresör ajan kullanımına rağmen ısrarlı hipoperfüzyon

bulguları gösteren hastalarda dobutamin kullanımı önerilmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi).

6. Vazopresör gereksinimi olan tüm hastalara koşullar uygun olur olmaz arter kanülü takılmalıdır (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

2.9.3.4. Kan ürünleri (1)

1. Miyokart iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnız hemoglobin düzeyi 7 g/dL altına düşünce yapılması önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).

2. Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoietin uygulaması önerilmemektedir (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).

3. Kanama veya planlı girişimsel işlem olmadıkça pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesinde taze donmuş plazma kullanılması önerilmemektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

4. Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyi $<10000/\text{mm}^3$ olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey $<20000/\text{mm}^3$ olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Aktif kanama, cerrahi veya girişimsel işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeyleri ($\geq 50000/\text{mm}^3$) önerilmektedir (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi).

2.9.4. Marik Protokolü

Ciddi sepsis ve SŞ kliniğindeki PCT düzeyi >2 ng/ml olan hastalara yönelik retrospektif özellikte 2017 yılında yayınlanan bir çalışma ile antimikrobiyal tedavi ve destek tedaviye ek olarak Marik protokolü olarak isimlendirilen C vitamini (4x1,5 gr), hidrokortizon (4x50 mg ile tiyamin (2x200 mg) uygulaması tanımlanmıştır (20).

C vitamini serbest radikallere bağlı ortaya çıkan, oksidatif hasarı önleyen, aynı zamanda demir ve bakır içeren enzimler için de kofaktör olan güçlü bir antioksidandır (99,100). T hücre-makrofaj fonksiyonlarının iyileştirilmesinde ve mikrosirküler akımın devamlılığında da rol almaktadır (100).

Sepsis tedavisinde hiperenflamasyonu baskılamaya yönelik steroid kullanımına ait ilk çalışmalarda steroid yüksek dozlarda uygulanmıştır. Klinik kullanım başarısızlıkla sonuçlanmış olup ciddi yan etkilerle karşılaşmıştır (101). Ardından yüksek doz steroidlerle bağışıklık yanıtını maksimum düzeyde baskılamak yerine, şiddetli stres evrelerinde endojen steroid aktivitesi eksikliğini ikame etmek için düşük doz kortizol takviyesine odaklanan farklı bir teori ortaya atılmıştır. Kortizol vasküler tonus, endotel bütünlüğü ve hücre dışı kompartmandaki sıvı hareketleri üzerine etkili olup aynı zamanda katekolaminlerin vasokonstriktif etkilerini de kuvvetlendirmektedir (101,102,103).

Refrakter SŞ, 0,5µg/kg/dakikadan yüksek noradrenalin veya eşdeğerinden yüksek doz vazopresör desteği gerektiren, uç organ disfonksiyonu ile birlikte hipotansiyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Sepsiste Sağkalım Kampanyası 2016 tedavi önerileri kapsamında eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlarsa SŞ tedavisinde damar içi hidrokortizon önerilmemektedir. Ancak eğer hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozundan damar içi hidrokortizon uygun görülmektedir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi). Steroit tedavisinin vazopresör aldığı süre boyunca devam edilmesi önerilmektedir (1).

Tiyamin, askorbik asit gibi birçok enzimin kofaktörü olan ve suda çözünen bir vitamindir. Tiyamin eksikliğinde periferik vazodilatasyon, kardiyak disfonksiyon ve laktat düzeylerinde artış görülmektedir. Birçok çalışmada tiyamin eksikliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (104).

2.10. Sepsis ve Septik Şokta Mortalite ve Etki Eden Faktörler

Septik şok değişen ülke ve hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bildirilen farklı mortalite oranlarına sahip olmakla birlikte olguların yaklaşık 1/3'ünün kaybedildiği tıbbi bir acildir (4). Mortalite oranları, enfeksiyon etkeni mikroorganizma türüne, antimikrobiyal duyarlılığa, etkilenen organ sayısı ve hastanın yaşı gibi birçok faktörlere bağlı olarak değişmektedir. SOFA ve qSOFA kriterlerinin mortalite için prediktif değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli vazopresör uygulaması da mortalite oranlarının artışı ile ilişkilidir (105). Tablo 18'de Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalarda mortalite için tanımlanmış risk faktörleri ve olasılıklar oranları gösterilmiştir.

Tablo 18. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Septik Şok Ön Tanılı Hastalarda Mortalite İlişkili Risk Faktörleri (106)

Risk Faktörü	Olasılıklar oranı (%95 GA)
Kronik karaciğer hastalığı	3,5 (3-4)
Hematolojik malignite	1,6 (1,5-1,8)
Pnömoni	1,6 (1,4-1,7)
Komjestif kalp yetmezliği	1,3 (1,2-1,4)
Kronik akciğer hastalığı	1,1 (1-1,2)
Erkek cinsiyet	1,07 (1,05-1,1)

(GA= Güven aralığı)

Türkiye’de sepsis/SŞ ile ilgili en kapsamlı çalışma olan Baykara ve ark. tarafından yaptığı 2016 yılında yayınlanan 132 YBÜ’deki 1499 hastanın dahil edildiği nokta prevalans çalışmasında mortalite ile ilişkili en yüksek orana sahip üç risk faktörü *Candida* spp. ile enfekte olmak (OO= 3,5), SŞ gelişimi (OO= 3,3) ve renal replasman tedavisi uygulanması (OO= 2,6) olarak saptanmıştır. Risk faktörleri ve OO’ları Tablo 19’da gösterilmiştir (35).

Tablo 19. Enfekte Hastalardaki 30.gün Mortalite ile İlişkili Risk Faktörleri (35)

Risk faktörü	Olasılıklar oranı (%95 GA)
<i>Candida</i> spp. ile enfekte olmak	3,5 (1,4-8,6)
SŞ kliniği	3,3 (2,1-5,1)
Hemşire-hasta oranın 1:4 olması	1,9 (1,2-3)
Solid organ tümörü	1,9 (1-3,4)
Nokta prevalans günü SOFA skoru	1,1 (1,06–1,16)
APACHE 2 skoru	1,02 (1-1,03)
Yaş (yıllık artış)	1,02 (1,01-1,03)

(SŞ= Septik şok; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, GA= güven aralığı; APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Septik şok ön tanılı hastalarda ülke ve çalışmanın yapıldığı hasta grubuna göre mortalite oranları değişkenlik göstermektedir. Tablo 20’de 2016-2020 yılları arasında Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ tanısı alan Dünya’dan ve ülkemizden çeşitli çalışmalardaki 28.gün mortalite oranları gösterilmiştir. Mortalite oranı %21,5-85,5 arasında değişmektedir.

Tablo 20. Sepsis-3 Kriterlerine Göre Septik Şok Ön Tanılı Hastalarda Mortalite

Yayın yılı	Ülke	Yazar	Hasta sayısı	28.gün mortalite oranı (%)
2016	Türkiye	Önal ve ark. (36)	170	42
2016	Türkiye	Baykara ve ark. (35)	104	75,9
2016	Yunanistan	Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (107)	55	85,5

2017	Amerika Birleşik Devletleri	Liu ve ark. (94)	4668	26
2017	İngiltere	Shankar-Hari ve ark. (106)	39262	52,1
2018	Güney Kore	Ryoo ve ark. (108)	1060	25
2019	Arjantin, Şili, Kolombiya, Ekvador, Uruguay	Hernandez ve ark. (109)	424	34,9
2019	Almanya	Scheer ve ark. (110)	425	38
2019	Türkiye	Gürsoy ve ark. (111)	41	70,7
2020	Avustralya, Yeni Zelanda ve Brezilya	Tomoko ve ark. (112)	45	21,5
2020	Çin	Chang ve ark. (113)	80	31,2

2.10.1. SOFA, qSOFA ve Mortalite

SOFA skoru organ fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği yoğun bakımlardaki hastaların morbidite ve mortalitesiyle doğrudan ilişkili olduğu için yoğun bakımlarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlangıç ve izlemdeki en yüksek SOFA skorları mortalite ile en güçlü korelasyona sahip bulunmuştur. İlk ve izlemdeki en yüksek SOFA skoru 11'den, ortalama SOFA skoru beşten fazla olan hastalarda mortalitenin >%80 olduğu bildirilmiştir. Başlangıç SOFA skorundan bağımsız olarak, ilk 48 saat içinde skorun azalması halinde ölüm oranı <%6 iken, skorun değişmemesi veya artması durumunda, ilk skor iki-yedi arasında ise mortalitenin

%37, sekiz-11 arasında ise %60 olduğu bildirilmiştir (31).

qSOFA skorunun iki ve ikiden büyük olmasının kötü klinik sonuç olarak tanımlanan yoğun bakımda yatış süresinin üç günden uzun ve mortalite oranının %10'dan fazla olmasına neden olduğu rapor edilmiştir (1).

Sepsis-3 kriterlerine uygun 323 enfekte hastanın 28 günlük mortalite riski açısından incelendiği çalışmada birinci ay sonunda sağkalanlar ile ölenler karşılaştırılmış SOFA ve qSOFA skorunun ölenlerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Üç skorlama sisteminin 28. gün mortaliteyi tahmin edebilme etkinliği SOFA için (AUROC)=0,83, %95 GA, 0,76 – 0,9), qSOFA için (AUROC=0,67, %95 GA, 0,54 – 0,8) ve SIRS için AUROC=0,62, %95 GA 0,49 – 0,74) olarak bildirilmiştir Birinci ay mortalite tüm grupta %7, sepsis alt grubunda %11'dir ($p<0,0001$) (114).

2.10.2. Enfeksiyon Odağı ve Mortalite

Sepsis odağı birden fazla olan veya akciğerler ya da batın içi olan veya odak saptanamayan olgularda mortalite oranlarının, üriner sistem enfeksiyonlarına ve diğer odaklara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (82, 83, 115). Jeganathan ve ark. (87) tarafından sepsis hastalarında enfeksiyon odağı ile mortalite ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; genitoüriner sistem enfeksiyonlarına göre, akciğer enfeksiyonunda (OO= 5,56, %95 GA= 1,28–24,21), damar içi kateter ile ilişkili enfeksiyonda (OO= 9,15, %95 GA= 1,74–48,07), odak saptanamamış (OO= 10,44, %95 GA= 2,10–52,02) ve birden fazla odak saptanan (OO= 13,35, %95 GA 2,74–64,93) hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Sepsis-3 kriterlerine göre ülkemizde yapılan Önal ve ark. tarafından 254 SŞ hastasının incelendiği çalışmasında, üriner sistem enfeksiyonu tanımlı hastalarda birinci ay mortalite %40,7, pnömoni ön tanımlı hastalarda %57,9 ve batın içi enfeksiyon ön tanımlı hastalarda ise %66,6 saptanmıştır (36).

2.10.3. Mikrobiyolojik Etken ve Mortalite

Enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmanın, mortalite üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Gram-olumsuz bakteremilerde mortalitenin Gram-olumlu bakteremilere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (81,83). Sıklıkla etken olan mikroorganizmalardan *S. aureus* ve *Pseudomonas* spp. ile ortaya çıkan enfeksiyonlarda mortalite daha yüksek iken, *E.coli* ve enterokoklarda daha düşüktür (81). EPIC II çalışmasının çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, *Enterococcus* spp. (OO= 1,56, %95 GA 1,07-2,27), *Pseudomonas* spp. (OO= 1,38, %95 GA 1,17-1,64) ve *Acinetobacter* spp. (OO= 1,53, %95 GA 1,2-1,95) enfeksiyonları hastane mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (81). Ayrıca, anaerop ve fungal patojenlerde ve çoklu dirençli bakteri enfeksiyonlarında mortalite yüksektir.

Anaeroplarda mortalite oranı %34,5, fungal patojenlerde %31,4 ve çoklu dirençli mikroorganizmalarla gelişen hastane kaynaklı sepsislerde %12,8 iken yoğun bakımda kazanılmış sepsislerde bu oran %32,7'ye yükselmektedir (79,86).

2.10.4. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Zamanı ve Mortalite

Kumar ve ark. tarafından (12) 2006 yılında yayınlanan çalışmada SŞ'deki hastalarda antimikrobiyal tedavideki her bir saatlik gecikmede sağkalımı %7,6 azalttığı gösterilmiştir. Antimikrobiyal tedavi başlanma zamanı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer kapsamlı çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında yayınlanmış olup, Sepsis-3 kriterlerine göre tanı alan 35000 sepsis hastasını kapsamaktadır. Hastaların %13,3'ü (n=4668) SŞ tanısı almıştır. Sepsis tanısı ile izlenen hastaların %27,3'üne tanı sonrası ilk bir saatte antibiyotik başlanmıştır. Bu çalışmada da tedavideki her bir saatlik gecikmenin sağkalımı %1,14 azalttığı tespit edilmiştir (94).

2.11. Sepsis ve Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu

Acil Servis'te sepsis/SŞ ön tanılı hastalarda Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu ile gereksiz antibiyotik reçetelenmesinin önüne geçildiği, Acil Servis ve Enfeksiyon Hastalıkları ekipleri arasındaki yararlı iş birliğinin artırıldığı ve gereksiz hasta kabullerinin de azaltıldığı görülmüştür (116). Viale ve ark. tarafından yapılan 2017 yılında yayınlanan çalışmasında Acil Servis'teki ağır sepsis ve SŞ ön tanılı hastalar iki gruba ayrılmıştır. İlk gruba sadece standart bakım hizmeti verilirken, ikinci grupta Enfeksiyon Hastalıkları hekimi hastayı, Acil Servis'e başvurusundan sonraki ilk bir saat içinde değerlendirmiş ve hasta, iş birliği ile yönetilmiştir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası'na uyum oranı %4,6'dan %32'ye ($p<0,001$), uygun antibiyotik reçetelenmesi %30'dan %79'a ($p<0,001$) yükselmiştir (117).

2.12. Sepsis ve Korunma

Sepsisten korunma, enfeksiyon gelişmesinin önlenmesi ve enfeksiyon varlığında ise sepsis gelişmesinin önlenmesi olarak iki bileşenden oluşmaktadır (118). Enfeksiyon gelişmesinin önlenmesinde toplumsal ve sağlık bakımı ile ilişkili tanımlanan temel önlemler şu şekildedir:

Toplumsal önlemler:

- 1) Yeterli sıklıkta ve doğru şekilde el hijyeni (yemek hazırlamadan ve yemek yemeden önce, tuvaletten sonra, hapşıрма-öksürme sonrası, hayvanlarla temas sonrası)
- 2) Temiz su ve sanitasyon
- 3) Sağlıklı ve dengeli beslenme
- 4) Sigara içilmemesi

- 5) Erişkin bağışıklama (influenza, pnömokok, zona) ve kronik hastalıkların uygun bakımı
- 6) Uygun yara yeri bakımı

Sağlık bakımı ile ilişkili önlemler:

- 1) Hasta temasından önce, aseptik işlemlerden önce, vücut sıvısına maruz kalma riskinden sonra, hasta temasından sonra, hasta çevresi ile temastan sonra olmak üzere el hijyeni uygulaması
- 2) Temiz ve fonksiyonel sağlık ekipmanı
- 3) Temiz su ve sanitasyon
- 4) Enfeksiyon önleme ve kontrol programları
- 5) Santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlarından, üriner kateter enfeksiyonlarından ve ventilatör ile ilişkili pnömoniden korunma amaçlı kontrol demetleri oluşturulması ve uygulanması

Enfeksiyon varlığında sepsis gelişiminin önlenmesi için; sepsis işareti olabilecek (taşikardi, hipotansiyon, bilinç değişikliği, ateş yüksekliği, üşüme-titreme, aşırı terleme, nefes darlığı ve lokalize şiddetli ağrı) belirti ve bulgular konusunda yeterli bilgiye sahip olup bunlardan herhangi birinin varlığında en yakın sağlık kuruluşuna en hızlı sürede başvurulması ve uygun antimikrobiyal tedavinin en erken sürede destek tedavi ile birlikte başlanması önerilmektedir (119).

Dünya 2030 Yeni Sepsis Bildirgesi, önümüzdeki on yıl içinde ulaşılması hedeflenen kriterleri belirlemekte ve temel hedefleri ortaya koymaktadır (120).

- 1) Küresel sepsis sıklığı, enfeksiyonu önleme stratejileri ile düşürülecektir.
- 2) Hükümetler enfeksiyon yönetimini ülkelerin politikalarının göz önüne alarak ortaklaşa değerlendirilmesini sağlayacaktır.
- 3) Tüm ülkelerde çocuklar (yenidoğanlar dahil) ve erişkinler için erken tanıma sistemlerinin ve standartlaştırılmış acil tedavi yaklaşımının geliştirilmesi ile sepsis sağ kalımı artacaktır.
- 4) Dünya çapında tüm hastalar için uygun rehabilitasyon hizmetlerine erişim iyileştirilmiş olacaktır.
- 5) Sepsis hakkında toplumsal ve profesyonel bilgi düzeyi ve farkındalık artırılacaktır.
- 6) Küresel sepsis yükünün ölçülmesi ve sepsis kontrolü ve yönetim müdahaleleri önemli ölçüde iyileştirilecektir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Mart 2016 ile Mart 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (EHKM) bölümüne konsülte edilip tez öğrencisi ve /veya tez danışmanı ilgili öğretim üyesi tarafından değerlendirilen toplum/hastane kaynaklı Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalardan prospektif olarak toplanan verinin geriye dönük gözlemsel olarak değerlendirilmesi ile yapıldı.

Çalışmanın hipotezi “Antimikrobiyal tedavinin vazopresör ajan başlandıktan sonra bir saat içerisinde başlanması sağkalıma en az %10 katkıda bulunacaktır.” idi.

Aralık 2013-Mart 2016 tarihleri arasında EHKM Anabilim Dalı’na konsülte edilen ve konsültasyondan sonra bir saat içinde tedavisi başlanan 263 SŞ ön tanılı hastanın birinci ay sağkalımı %26,2’idi. Örneklem büyüklüğü insidans 1 (>1 saat sürede antibiyotik başlananlar) %26,2, insidans 2 (<1 saat içinde antibiyotik başlananlar) %36,2 olarak, tip 1 hata olasılığı (alfa değeri) 0,05, tip 2 hata olasılığı (beta değeri) 0,2 olarak kabul edilerek, iki kolda 336’şar hasta (toplam 672 hasta) olarak hesaplandı.

Aşağıda belirtilen çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayıp, dışlama kriterlerini sağlamayan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1) Üçüncü Uluslararası Sepsis ve SŞ uzlaşısı kararları Sepsis-3 kriterleri doğrultusunda SŞ tanısı almak

a) qSOFA ≥ 2 (solunum hızı ≥ 22 /dakika], bilinçte değişiklik [Glasgow koma skalası <13] ve sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg] / SOFA skorunda ≥ 2 değişim olması

b) ortalama arteriyel basıncını ≥ 65 mmHg düzeyinde tutmak için yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopresör ihtiyacı bulunması + arteriyel kan gazında laktat seviyesi >2 mmol/L olması (1)

2) Septik şok tanısı esnasında 18 yaşından büyük olmak

3) Mart 2016-Mart 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören EHKM bölümüne konsülte edilip, tez öğrencisi ve /veya tez danışmanı ilgili öğretim üyesi tarafından değerlendirilmek

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Gebe hastalar
2. 18 yaşın altında olan hastalar
3. Nötropenik hastalar
4. Septik şok kliniği geliştikten sonra dış merkeze sevk edilen hastalar
5. Batın içi enfeksiyon odağı olan hastalar

Batın içi enfeksiyon odağı olan hastalar, her hastada kaynak kontrolünün yapılmaması ve operasyon uygulanan bazı hastalarda da zaman bilgisine elektronik hasta dosyasından ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi, Çalışmada Kullanılan Değişkenlere Ait Tanımlar

Mart 2016-Mart 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören EHKM bölümüne konsülte edilip, tez öğrencisi ve /veya tez danışmanı ilgili öğretim üyesi tarafından değerlendirilen toplum/hastane kaynaklı Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalar vazopresör ajan başladıktan sonra ampirik tedavi başlanma zamanları da dahil olarak hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar esas alınarak kaydedildi.

Ampirik tedavinin etkenleri kapsama yüzdesi ve ampirik tedavi seçiminin bir aylık sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirildi. Ampirik tedavinin kapsayıcılığı, SŞ tanısı sonrası başlanan antimikrobiyal tedavinin, rutin kültürlerde üreyen en az bir mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı olarak saptanması kabul edildi.

3.4. Centers for Disease and Control Prevention (CDC) Kriterlerine Göre Enfeksiyon Tanımları (121)

Hastalarda şüphelenilen enfeksiyon bölgesine göre enfeksiyon kaynağının tanımı CDC kriterlerine göre standardize edildi (121). Bu bölgeler idrar yolu, alt solunum yolu, kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, diğer bölgelerin enfeksiyonu (SSS, kemik-eklem, mediasten, perikart, kalbin endokart dokusu) ve odaksız enfeksiyon olarak gruplandırıldı. Odaksız enfeksiyon grubu, klinik tanısı SŞ olan ancak klinik, görüntüleme ve mikrobiyolojik incelemeye rağmen enfeksiyon bölgesi belirlenemeyen hastaları içermektedir.

3.4.1. Üriner Sistem Enfeksiyonu

- 1) Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:
Ateş yüksekliği, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet belirti/bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/ml üreme olması ve en çok iki tür bakteri üremesi
- 2) Ateş yüksekliği, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet belirti/bulgularından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - a) Dipstick testinin lökosit esteraz ve/veya nitrat için pozitif olması
 - b) Piyüri (idrarda >10 lökosit/ml veya santrifüj edilmemiş idrarın büyük büyütmesinde >3 lökosit)
 - c) Santrifüj edilmemiş idrarın Gram boyamasında bakteri görülmesi
 - d) Miksiyon yoluyla alınmamış iki idrar kültüründe aynı üropatojenin (Gram-olumsuz bakteriler veya *Staphylococcus saprophyticus*) >100 koloni/ml miktarında üremesi
 - e) Uygun antibiyotik alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın $<10^5$ koloni/ml miktarında saf olarak üremesi
 - f) Doktorun üriner enfeksiyon tanısı koyması
 - g) Doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlaması

3.4.2. Pnömoni

Herhangi bir hasta için aşağıdakilerden en az biri:

- 1) Başka bir nedene bağlanamayan ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$)
 - 2) Lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) veya lökositoz ($\geq 12000/\text{mm}^3$)
 - 3) ≥ 70 yaş için başka bir nedenle açıklanamayan mental durum değişikliği
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- a) Yeni gelişen pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya solunum sekresyonlarında veya aspirasyon ihtiyacında artma
- b) Yeni başlayan veya artan öksürük, dispne veya takipne
- c) Fizik incelemede ral veya bronşiyal solunum sesi duyulması
- d) Gaz değişiminde kötüleşme (oksijen desatürasyonu [parsiyel oksijen basıncı $[\text{PaO}_2]/\text{FiO}_2 \leq 240$], oksijen ihtiyacında artma veya ventilasyon ihtiyacında artma)

Arka arkaya çekilmiş iki veya daha fazla akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin bulunması

- 1) Yeni veya ilerleyici ve kalıcı infiltrasyon

- 2) Konsolidasyon
- 3) Kavitasyon

3.4.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

1. Bir veya daha fazla kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın (*S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* spp. vb.) soyutlanması ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması
2. Ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ve cilt florası üyesi bir mikroorganizmanın farklı zamanlarda alınmış iki veya daha fazla kan kültüründe soyutlanması ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması

3.4.4. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu

Deri enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

1. Pürülan drenaj, püstül, vezikül
2. İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından en az ikisinin ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - a) İlgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe mikroorganizma soyutlanması
 - b) Soyutlanan mikroorganizma normal deri florası elemanlarından biri ise saf kültür halinde soyutlanmış olmalıdır
 - c) Kan kültüründen etkenin soyutlanması
 - d) Enfekte doku veya kanda pozitif antijen testi
 - e) İlgili dokunun mikroskopik incelemesinde multinükleer dev hücrelerin görülmesi
 - f) Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört kat artış saptanması

Yumuşak doku enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

- a) İlgili bölgeden alınan doku veya drenaj kültüründe mikroorganizma soyutlanması
- b) İlgili bölgeden pürülan drenaj
- c) Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede apse veya başka bir enfeksiyon bulgusunun saptanması
- d) İlgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması
- e) Kan kültüründen etken soyutlanması

f) Kanda veya idrarda pozitif antijen testi

g) Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört kat artış saptanması

3.4.5. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

İntrakranyal enfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural enfeksiyon, ensefalit) için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

1. Beyin dokusu veya duradan alınan kültürde mikroorganizma soyutlanması,
2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede apse veya intrakranyal enfeksiyona ilişkin bulguların saptanması
3. Başka nedenlerle açıklanamayan baş ağrısı, sersemlik, ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), fokal nörolojik belirtiler, bilinç durumunda değişiklik veya konfüzyondan ikisinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - a) İnce iğne aspirasyonu veya cerrahi sırasında ya da otopside biyopsi ile alınan beyin veya apse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma soyutlanması
 - b) Kan veya idrarda pozitif antijen testi
 - c) Enfeksiyona ilişkin radyolojik bulgular
 - d) Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış saptanması

Menenjit veya ventrikülit tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

1. Beyin omurilik sıvısından (BOS) mikroorganizma soyutlanması
2. Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, ense sertliği, meningeal belirtiler, kranyal sinir belirtileri veya irritabileden birinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - a) BOS'ta lökosit artışı, protein düzeyinde yükselme ve/veya glikozda azalma
 - b) BOS Gram boyamasında mikroorganizmanın görülmesi
 - c) Kan kültüründen mikroorganizma soyutlanması
 - d) BOS, kan veya idrarda pozitif antijen testi
 - e) Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış saptanması

3.4.6. Kemik Eklem Enfeksiyonu

Osteomyelit tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması yeterli kabul edildi:

1. Kemikten alınan kültürde mikroorganizma soyutlanması
2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak osteomyelit bulgularının saptanması

3. Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), enfeksiyon şüphesi olan alanda lokalize şişlik, hassasiyet, ısı artımı veya drenajdan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

- a) Kan kültüründe mikroorganizma soyutlanması
- b) Kanda pozitif antijen testi
- c) Enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması (direkt grafide, bilgisayarlı tomografide, manyetik rezonans görüntüleme veya sintigrafide)

Eklem veya bursa enfeksiyonu için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması yeterli kabul edildi:

- 1. Eklem sıvısı veya sinovyal biyopsi kültüründe mikroorganizma soyutlanması
- 2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik olarak eklem veya bursa enfeksiyonu bulgularının saptanması
- 3. Başka nedenlerle açıklanamayan eklem ağrısı, şişlik, hassasiyet, ısı artımı, efüzyon belirtileri veya hareket kısıtlılığından ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - a) Eklem sıvısının Gram boyamasında mikroorganizma ve lökosit görülmesi
 - b) Kanda, idrarda veya eklem sıvısında pozitif antijen testi
 - c) Eklem sıvısında hücre ve biyokimya profilinin enfeksiyon ile uyumlu olması ve başka bir romatolojik hastalıkla açıklanamaması,
 - d) Enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması.

Vertebral disk aralığı enfeksiyonu tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunması:

- 1. Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile ilgili bölgeden alınan kültürde mikroorganizma soyutlanması
- 2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede ilgili bölgede enfeksiyon bulgularının saptanması
- 3. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) veya ilgili bölgede ağrıyla birlikte enfeksiyonun radyolojik bulgularının olması
- 4. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) veya ilgili bölgede ağrıyla birlikte kan veya idrarda pozitif antijen testinin olması

3.4.7. Mediastinit

Mediastinit tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması yeterli kabul edildi:

- 1. Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan mediasten dokusu veya sıvısının kültüründe mikroorganizma soyutlanması
- 2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede mediastinit bulgularının saptanması
- 3. Ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), göğüs ağrısı veya sternal instabiliteden birinin ve aşağıdakilerden birinin olması:

- a) Mediastinal alandan pürülan drenaj
- b) Kan kültüründe veya mediastinal alandaki drenajdan alınan kültürde mikroorganizma soyutlanması
- c) Radyografik incelemede mediastinal genişleme

3.4.8. Perikardit

Perikardit tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması yeterli kabul edildi:

1. Ameliyat sırasında veya iğne aspirasyonu ile alınan perikard dokusu veya sıvısının kültüründe mikroorganizma soyutlanması
2. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), göğüs ağrısı, paradoksik nabız, kalp boyutlarında artıştan ikisinin ve aşağıdakilerden birinin olması:
 - a) Perikarditle uyumlu anormal elektrokardiyografi bulguları
 - b) Kanda pozitif antijen testi
 - c) Kalp dokusunun histolojik incelemesinde perikardit bulguları
 - d) Farinks veya gaitadan virüs soyutlanması ya da tipe özgü antikorlarda dört katı artış saptanması
 - e) Ekokardiyogram, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, anjiyografi veya diğer radyolojik incelemelerde enfeksiyon bulguları

3.4.9. Enfektif Endokardit

Aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması doğal veya yapay kalp kapak endokarditi tanısı için yeterli kabul edildi:

1. Kapak veya vejetasyon kültüründen mikroorganizma soyutlanması
2. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş ($>38^{\circ}$), yeni veya değişen üfürüm, embolik fenomen, deri belirtileri (peteşi, splinter hemoraji, ağrılı subkutan nodüller vb.), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim bozukluklarından ikisinin bulunması ve tanı antemortem konulmuşsa doktorun uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamış olması ve aşağıdakilerden biri:
 - a) İki kan kültüründen mikroorganizma soyutlanması
 - b) Kültür negatif ise veya kültür gönderilmemişse kapağın Gram boyamasında mikroorganizma görülmesi
 - c) Ameliyat sırasında veya otopside kapakta vejetasyonun görülmesi
 - d) Kan veya idrarda pozitif antijen testi
 - e) Ekokardiyogramda yeni gelişen vejetasyon görülmesi

3.5. Olgu Rapor Formu ve Veri Toplama Süreci

Kayıtlı her bir hasta dosyası için olgu rapor formu dolduruldu ve sorumlu araştırmacı tarafından ya da çalışma personelinden yetkili bir temsilci tarafından imzalandı. Hastaların

dosyasındaki bilgiler eksiksiz ve doğru bir şekilde kaydedildi.

Prospektif olarak aşağıdaki parametreler kaydedildi.

- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar)
 - Hastanın yattığı klinik, hastaneye yatış tarihi ve süresi (gün), Acil Servis'te kalış süresi (saat), SŞ tanısı konulma tarihi, saati ve tanı konulan birim (Acil Servis/yataklı birim), Acil Servis'te SŞ tanısı konulduysa yataklı birime transfer süresi (saat)
- Septik şok kaynağı (toplum/hastane kaynaklı)

Hasta hastaneye yattığında enkübasyon döneminde olan, yatışının ilk 48-72 saatinde gelişen SŞ toplum kaynaklı, hastaneye yatışta enkübasyon döneminde olmayan, 48-72 saat sonra ve taburculuktan sonraki 10 gün içinde gelişen SŞ hastane kaynaklı olarak tanımlandı. Ancak cerrahi bir girişimi takiben 30 gün içinde veya kalıcı olarak yerleştirilen yabancı cisim (protez, yapay kalp kapağı vb) varlığında işlem sonrası bir yıla kadar gelişen SŞ hastane kaynaklı SŞ olarak kabul edildi (48).
- SOFA, qSOFA skorları
- Olası enfeksiyon odakları
- Laboratuvar parametreleri (CRP, PCT, lökosit, arteriyel kan gazında laktat), Mart 2020 sonrası COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonuçları
- Septik şok tanısı öncesi-sonrası 24 saat zaman diliminde gönderilen kültür (kan [perifer, kateter], solunum [balgam, derin trakeal aspirasyon, bronkoskopik aspirasyon], idrar [orta akım, sonda, ürostomi], doku, beyin omurilik sıvısı, dren) sonuçları
- Vazopresör başlanma tarihi ve saati
- Vazopresör sonrası Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme süresi
- Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sonrası antimikrobiyal tedavi başlanma süresi
- Ampirik olarak başlanan antimikrobiyal ilaçlar ile başlanma tarihleri ve saatleri
- Ampirik tedavi kapsayıcılık verisi
 - Uygulanan antibiyotik dışı tedaviler (kortikosteroid, C vitamini, vazopresör ajan)
 - Birinci hafta ve birinci ay sağkalım verisi

3.6. Araştırmada İncelenen Değişkenler

Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri aşağıda belirtildiği şekilde belirlendi.

3.6.1. Bağımlı Değişkenler:

- Birinci hafta ve birinci ay sağkalım

3.6.2. Bağımsız Değişkenler:

- Septik şok tanısı konulan birim (Acil Servis, yataklı birim)
- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet)
- Yandaş hastalıklar (DM, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, solid organ malignitesi, kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler olay, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı, hematolojik malignite, kronik karaciğer hastalığı)
- Septik şok kaynağı (toplum/hastane kaynaklı)
- SOFA, qSOFA skorları
- Olası enfeksiyon odakları (üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, SSS enfeksiyonu, kemik eklem enfeksiyonu, mediastinit, perikardit, enfektif endokardit, odak belirlenemeyen)
- Laboratuvar parametreleri (CRP, PCT, lökosit, arteryel kan gazında laktat)
- Mart 2020 sonrası dönemde COVID-19 PZR test sonuçları
- Septik şok döneminde gönderilen kültür (periferik kan, kateter kan, solunum, idrar, doku, beyin omurilik sıvısı, dren) sonuçları (bakteri, fungus isimlendirme ve duyarlılık sonuçları)
- Vazopresör başlanma tarihi ve saati
- Vazopresör sonrası antimikrobiyal tedavi başlanma tarihleri ve süresi
- Vazopresör sonrası Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme süresi
- Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sonrası antimikrobiyal tedavi başlanma süresi
- Ampirik olarak başlanan antimikrobiyal ilaçlar ve ampirik tedavi kapsayıcılık verisi
- Uygulanan antibiyotik dışı tedaviler (kortikosteroid, C vitamini, vazopresör ajan)
- Acil Servis'te kalış süresi (saat)
- Hastanede yatış süresi (gün)
- Acil Servis'te SŞ tanısı konulan hastalarda yataklı birime transfer süresi (saat)

3.7. Mikrobiyolojik İnceleme

Kan kültürü örnekleri en az iki set 10'ar ml perifer ve mevcut ise kateterden ponksiyon yapılacak bölge alkol (%70) ile silinerek antibiyotik tedavisi başlanmadan önce farklı iki venden 15-20 dakika arayla alındı. Kan kültür şişesinin üzerindeki lastik tıpa steril olmadığı için plastik kapak kaldırıldıktan sonra alkol ile silindi, kan kültür şişesine ekildi ve sonrasında tekrar alkol ile silindi.

Kan kültürüne ek olarak hastanın klinik bulgularına göre olası enfeksiyon odağına yönelik eş zamanlı idrar (orta akım, sonda, ürostomi), solunum örneği (balgam, derin trakeal

aspirasyon, bronkoskopik aspirasyon), doku örneği, beyin omurilik sıvısı ve/veya dren sıvısı örnekleri de gönderildi.

3.7.1. Mikroorganizmanın Tanımlanması

Periferik / kateter kan kültürlerinin aerobik ve anaerobik kültür şişelerine (BacT / ALERT, BioMérieux, Durham, ABD) ekimi yapıldı ve otomatik mikrobiyal tespit sistemi (BacT / ALERT 3D, BioMérieux, Durham, ABD) kullanıldı. Sinyal veren pozitif kan kültürü örnekleri idrar, dren sıvısı vb. gibi diğer örneklerle birlikte %5 kanlı koyun agara ve Eozin Metilen-mavi Laktoz Sükroz (EMB) agara (BioMerieux, Fransa) ekildi. Mikrobiyal tanımlama için MALDI-TOF-MS (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) (VITEK MS, BioMérieux, Fransa) kullanıldı. Antibakteriyel duyarlılık testleri EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi (122).

3.7.2. Antimikrobiyal Duyarlılık

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz tanımlaması için çift disk sinerji testi uygulandı. Sefalosporin (sefotaksim/seftazidim 30 µg) içeren diskler ile klavulonik asit (10 µg) içeren disklerin merkezleri arasında 20 mm olacak şekilde plak üzerine yan yana yerleştirildi. Herhangi bir sefalosporin inhibisyon zonunda beş milimetreden fazla çap artışı olması ya da klavulonik asit içeren diske doğru genişleme olması durumunda GSBL pozitif kabul edildi (123). Karbapenem minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK), gradyan testleri (E-test, BioMérieux, Fransa) ile belirlendi.

Çoklu ilaca dirençli (multidrug resistant [MDR]) etken; üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıfa karşı dirençli olması, kapsamlı ilaca dirençli etken (extensively drug resistant [XDR]) bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere dirençli olup, kolistin ve tigesiklin duyarlı olması ve tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli etken de kolistin ve tigesiklin dahil eldeki tüm antibiyotik gruplarına dirençli olan mikroorganizmalar PDR olarak tanımlandı (89).

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, öncelikle Excel dosyasına girildi, ardından SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25 programına aktarıldı ve bu program ile analiz edildi. Nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Nicel değişkenlerin karşılaştırmalarında Student T Test kullanıldı.

Nitel değişkenler çapraz tablolar halinde frekans ve yüzdelere halinde sunuldu ve dağılımları karşılaştırılan grup sayısına göre çift gözlü ya da çok gözlü Chi-Square Testi ile karşılaştırıldı.

Tüm testlerde 1. tip hata payı için $\alpha=0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi; "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamalı kabul edildi.

Birinci aydaki mortalite için yapılan tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ sonuçlanan değişkenler binary lojistik regresyon yöntemi ile analiz edildi. Binary lojistik regresyon testi enter metodu ile mortalite bağımlı değişken, tek değişkenli analizde $p<0,05$ olarak sonuçlanan değişkenler kovaryant olarak kabul edilerek gerçekleştirildi.

3.9. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.04.2021 tarih ve 21-4.1T/27 sayılı karar ile onaylandı.



4.BULGULAR

Çalışmaya Mart 2016 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi gören, EHKM bölümüne konsülte edilip ilgili tez öğrencisi ve/veya tez danışmanı ilgili öğretim üyesi tarafından değerlendirilen ve Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı 204 hasta dahil edildi. Hastaların hepsi Sepsis-3 tanı kriterlerine göre SŞ tanısını karşılamaktaydı (1).

4.1. Demografik Özellikler

Hastaların %62,7'si (n=128) erkek, %37,2'si (n=76) ise kadındı. Tüm hastaların yaş ortalamaları $64,5 \pm 15,7$ yıldır (minimum=18 – maksimum=117). Kadın hastaların yaş ortalamaları $65,2 \pm 16,4$ yıl (minimum=18 – maksimum=117), erkeklerin yaş ortalamaları $64,1 \pm 15,3$ yıl (minimum=20 – maksimum= 94) idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,629$). Hastaların yaş grupları Dünya Sağlık Örgütü 2011 sınıflamasına göre oluşturuldu ve demografik özellikleri Tablo 21'de gösterildi (124).

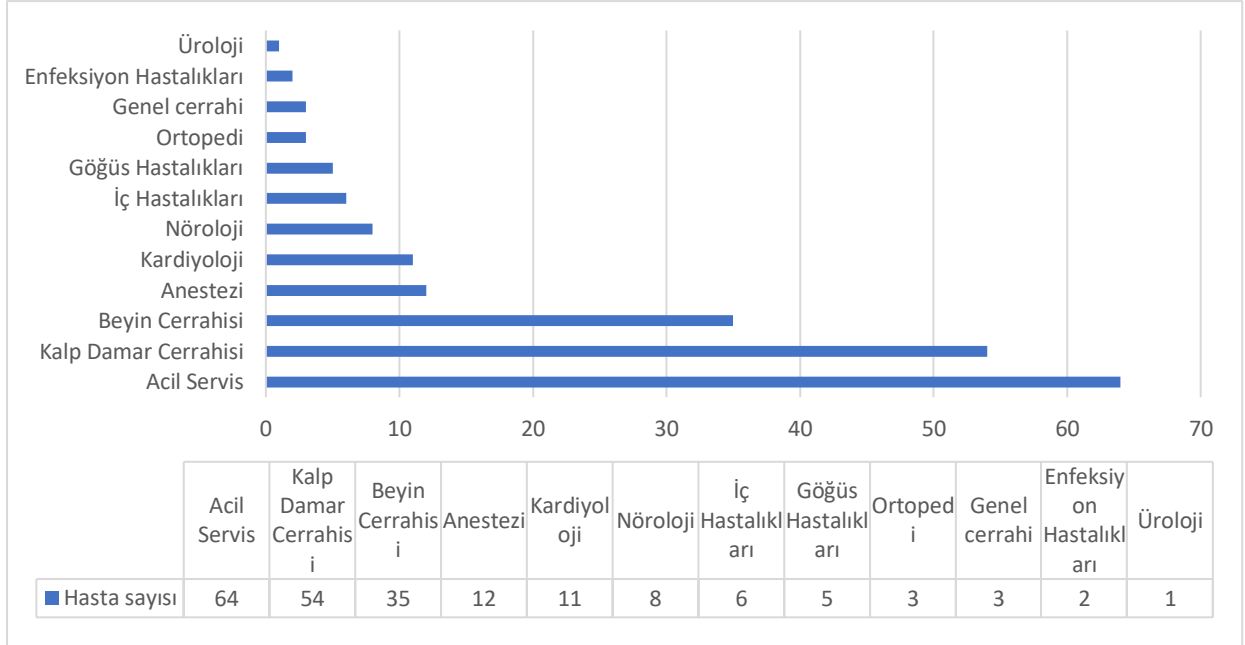
Tablo 21. Hastalara İlişkin Demografik Özellikler

	Hasta sayısı (n=204)	Yüzde (%)
Yaş grubu (124)		
18 – 65 yaş	100	49
66 – 79 yaş	71	34,8
80-117 yaş	33	16,1
Cinsiyet		
Kadın	76	37,2
Erkek	128	62,7
Toplam	204	100

4.2. Septik Şok Tanısının Konulduğu Klinikler ve Yatış Süreleri

4.2.1. Tanı Konulan Klinikler

Hastaların %31,3'üne (n=64) SŞ tanısı Acil Servis'te, %68,6'sına (n=140) ise hastanenin diğer çeşitli yataklı birimlerinde konuldu. Septik şok tanısının konulduğu kliniklerin dağılımı Şekil 6'da gösterildi. Acil Servis dışında en sık SŞ tanısı konulan üç klinik; Kalp Damar Cerrahisi (%26,4), Beyin Cerrahisi (%17,1) ve Anestezi Kliniği (%5,8) idi.



Şekil 6. Hastalara Septik Şok Tanısının Konulduğu Klinikler

4.2.2. Yatış Süreleri ve Kliniklere Göre Dağılım

Acil Servis'te SŞ tanısı konulan hastaların %51,5'inde (n=33) Acil Servis'ten herhangi bir kliniğe yatışı olmadan ölüm gerçekleşti. Diğer 31 hasta ise Anestezi (n=22, %70), Göğüs Hastalıkları (n=3, %9,6), Genel Cerrahi (n=2, %6,4), İç Hastalıkları (n=2, %6,4), Kardiyoloji (n=1, %3,2) ve Beyin Cerrahisi (n=1, %3,2) kliniklerine transfer oldu.

Acil Servis'ten diğer kliniklere transfer olan hastalar alt grup olarak incelendiğinde ilgili kliniğe transfer süresi $12,7 \pm 15,3$ saat (minimum=1 – maksimum= 59) idi. Kliniklere göre yatış süresi dağılımı Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. Acil Servis'teki Septik Şok Ön tanılı Hastaların İlgili Kliniklere Yatış Süresi

Klinik	Hasta sayısı n=31 (%)	Ortalama süre saat $\pm$ SS	Minimum-maksimum
Anestezi	22 (70)	14,4 $\pm$ 17,5	1-59
Göğüs Hastalıkları	3 (9,6)	7,6 $\pm$ 4,9	2-11
Genel Cerrahi	2 (6,4)	2 $\pm$ 1,4	1-3

İç Hastalıkları	2 (6,4)	15 ± 12,7	6-24
Kardiyoloji	1 (3,2)	8	8
Beyin Cerrahisi	1 (3,2)	12	12

(SS=Standart sapma)

Hastaların ortalama hastanede yatış süresi $12,2 \pm 16,1$ gün (minimum=1-maksimum=113), Acil Servis'te ölüm gerçekleşen hastalar hariç toplam 171 hastanın ortalama hastanede yatış süresi ise $14,3 \pm 16,9$ gün (minimum=1 – maksimum= 113) idi. Acil Servis'ten yataklı birime geçebilen 31 hastanın ortalama yatış süresi $10,2 \pm 12,6$ gün (minimum=1 – maksimum=65) saptanırken, Acil Servis'te ölüm gerçekleşen hastaların Acil Servis'te kalış süresi ise $31,6 \pm 65,8$ saat (minimum= 5 – maksimum= 389) idi ($p=0,0002$). Yataklı servislerde SŞ gelişen 140 hastada ise hastanede ortalama yatış süresi $15,11 \pm 17,6$ gün (minimum=1 - maksimum=113) bulundu. Acil Servis'ten yataklı birimlere transfer olan 31 hasta ile yataklı servislerde SŞ gelişen 141 hastanın hastanede yatış süreleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,143$).

Kliniklere göre hastaların yatış süresi dağılımı Tablo 23'te belirtildi.

Tablo 23. Kliniklere Göre Hastanede Yatış Süresi Dağılımı

Klinik adı	Hasta sayısı (n)	SŞ tanısı sonrası ortalama hastanede yatış süresi (gün ± SS) gün
Kalp Damar Cerrahisi	54	$15,1 \pm 17,1$
Beyin Cerrahisi	36	18 ± 13
Anestezi	34	$7 \pm 6,6$
Kardiyoloji	12	$21,1 \pm 30$
Nöroloji	8	$6 \pm 7,4$
Göğüs Hastalıkları	8	$7,7 \pm 8,7$
İç Hastalıkları	8	$17,7 \pm 25,7$
Genel Cerrahi	5	$24,8 \pm 24,3$
Ortopedi	3	$23,3 \pm 36,1$
Enfeksiyon Hastalıkları	2	$17,5 \pm 7,7$
Üroloji	1	4

(SŞ=Septik şok; SS=Standart sapma)

4.3. Septik Şok Kaynağına (Toplum/hastane) Göre Dağılım

Toplum kaynaklı SŞ 78 (%38,2), hastane kaynaklı SŞ 126 (%61,7) hastada bulundu. Septik şok tanısı konulan en sık üç klinikte dağılım Acil Servis %6,2 (n=4) hastane kaynaklı, %93,7 (n=60) toplum kaynaklı, Kalp Damar Cerrahisi %92,5 (n=50) hastane kaynaklı, %7,4 (n=4) toplum kaynaklı ve Beyin Cerrahisi %97,1 (n=34) hastane kaynaklı, %2,8 (n=1) toplum kaynaklı şeklindeydi ve üç klinik arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,00001)

4.4. Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların %83,3'ünde (n=170) en az bir kronik hastalık mevcuttu. Eşlik eden en sık üç kronik hastalık DM (n=60, %35,2), hipertansiyon (n=71, %34,8), ve koroner arter hastalığı (n=57, %33,5) iken en az sıklıkta eşlik eden üç hastalık kronik karaciğer hastalığı (n=4, %2,3), hematolojik malignite (n=6, %2,9) ve bağ dokusu hastalığı (n=7, %4,1) idi.

Eşlik eden hastalıklar Tablo 24'te özetlendi.

Tablo 24. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları

Eşlik eden hastalık	n (%)
Hipertansiyon	71 (34,8)
DM	60 (35,2)
Koroner arter hastalığı	57 (33,5)
Konjestif kalp yetmezliği	46 (27)
Solid organ malignitesi*	39 (19,1)
Kronik böbrek hastalığı	28 (16,4)
Serebrovasküler olay	18 (10,5)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	17 (10)
Bağ dokusu hastalığı	7 (4,1)
Hematolojik malignite**	6 (2,9)
Kronik karaciğer hastalığı	4 (2,3)

[*: İntrakranyal kitle (9), akciğer kanseri (5), mide kanseri (3), yumuşak doku sarkomu (2), hepatoselüler kanser (2), nazofarenks kanseri (2), meme kanseri (2), mesane kanseri (2), kolon kanseri (2), larenks kanseri (2), böbrek kanseri (1), prostat kanseri (1), endometrium kanseri (1), diz tümörü (1), periampuller tümör (1), malign mezotelyoma (1), mandibula kanseri (1), skuamöz hücreli karsinom (1)]

[**: Akut myeloid lösemi (3), Non-hodgkin lenfoma (1), Hodgkin lenfoma (1), kronik lenfositik lösemi (1)]
(DM= Diabetes mellitus)

4.5. Mortalite Risk Tahmini Skorları (qSOFA ve SOFA)

Acil Servis'te SŞ tanısı konulan 64 hastanın qSOFA skoru $2,6 \pm 0,4$ (minimum=2 -

maksimum= 3) iken, Acil Servis dışı yataklı birimlerde SŞ tanısı konulan 140 hastada qSOFA skoru $2,7 \pm 0,4$ (minimum=2 – maksimum= 3) idi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,084$).

Hastalardan Acil Servis dışı yataklı birimlerde SŞ tanısı konulan hastalarda SŞ atağı başlangıcında SOFA skoru $11,2 \pm 2,7$ (minimum=5 – maksimum= 18) iken Acil Servis’te SŞ tanısı konan hastalarda ise ortalama SOFA skoru $11,6 \pm 3,1$ (minimum=4 – maksimum= 19) idi ($p=0,348$).

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı SŞ gelişen altgruplarda qSOFA skoru iki ve üç olan hastaların sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,807$). SOFA ve qSOFA skorlarının SŞ tablosunun gelişme kaynağına göre (toplum/hastane) değerleri Tablo 25’te gösterildi.

Tablo 25. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre qSOFA ve SOFA Skorları

	Toplum kaynaklı SŞ (n=78)	Hastane kaynaklı SŞ (n=126)	p değeri
qSOFA 2	23	35	0,792
qSOFA 3	55	91	
Ortalama SOFA skoru	$11,4 \pm 2,9$	$11,3 \pm 2,8$	0,807

(SŞ= Septik şok; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment)

4.6. Laboratuvar Değerleri

Septik şok tanısı anında tedavi öncesi kanda lökosit, CRP, arteryel kan gazında laktat değerleri tüm hastalarda mevcuttu, ve ortalama değerleri sırasıyla $18037 \pm 11187/\text{mm}^3$ (normal değer aralığı [NDA]= $4500-11000/\text{mm}^3$) (minimum=1450 – maksimum= 62720), $15,3 \pm 11,4$ mg/dl (NDA=0-5 mg/L) (minimum=0,07 – maksimum= 66,1) ve $5,9 \pm 4,6$ mg/dl (NDA=1-1,5 mmol/L) (minimum=2 – maksimum= 24) olarak tespit edildi. Prokalsitonin değeri ise 67 (%32,8) hastada mevcuttu, ortalama değeri $23,8 \pm 32,2$ µg/l (ND=<0,05 µg/l) (minimum=0,34 – maksimum= 100) idi. Lökositöz 162 (%79,4) hastada mevcuttu. Arteryel kan gazında laktat, 100 hastada (%1,4) 2-4 mmol/L aralığında, 104 (%50,9) hastada ≥ 4 mmol/L, PCT ise bir hastada (%1,49) <0,5 1 µg/l ve 66 hastada (%98,5) $\geq 0,5$ µg/l bulundu.

Septik şok tanısının konulduğu birime (Acil Servis/yataklı birim) göre lökosit, CRP, PCT ve arteryel kan gazında laktat değerleri Tablo 26’da gösterildi. Arteryel kan gazında laktat değeri Acil Servis’te SŞ tanısı konulan hastalarda yataklı birime göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0,030$). Lökosit, CRP ve PCT değerleri arasında SŞ tanısının konulduğu birim

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre lökosit, CRP, PCT ve arteriyel kan gazında laktat değerleri de Tablo 26’da gösterildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 26. Septik Şok Tanısının Konulduğu Birime (Acil Servis/yataklı birim) Göre Laboratuvar Değerleri

	Acil servis (n=64)	Yataklı birimler (n=140)	p değeri
Lökosit (4500-11000 /mm³)	18633 ± 13104	17765 ± 10232	0,608
CRP (0-5 mg/L)	15,3 ± 13,3	15,3 ± 10,4	1
PCT (n=20/47) (<0,05 µg/l)	30,7 ± 39,3	22,5 ± 30,6	0,360
Arteriyel kan gazında laktat (n=64/140) (mmol/L)	6,9 ± 4,7	5,4 ± 4,5	0,030

(CRP= C-reaktif protein; PCT= Prokalsitonin)

Tablo 27. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Laboratuvar Değerleri

	Toplum kaynaklı SŞ (n=78)	Hastane kaynaklı SŞ (n=126)	p değeri
Lökosit (n=78/126) (4500-11000 /mm³)	18183 ± 12411	17947 ± 10408	0,884
CRP (n=78/126) (0-5 mg/L)	14,9 ± 13,1	15,5 ± 10,2	0,715
PCT (n=27/40)	30,8 ± 38,8	21,1 ± 28,9	0,245

(<0,05 µg/l)			
Arteriyel kan gazında laktat (n=78/126)	6,4 ± 4,4	5,6 ± 4,7	0,227

(CRP= C-reaktif protein; SŞ= Septik şok; PCT= Prokalsitonin)

4.7. Olası Enfeksiyon Odakları

Septik şoka neden olabilecek olası enfeksiyon odakları incelendiğinde; 24 (%11,7) hastada odak belirlenemedi. Enfeksiyon odağı belirlenen 180 hastanın 104'ünde (%57,7) tek odak, 76'sında (%42,2) birden fazla odak saptandı. En sık enfeksiyon odağı pnömoni (n=146, %71,5) idi. Pnömoni, KİKDE ve diğer odakların saptanma sıklığı yataklı birimlerdeki SŞ tanısı konan olgularında, Acil Servis'te tanı konan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (Tablo 28).

Kırk iki (%20,5) hastada kan kültüründe üreme oldu. Bakteremi 38 (%18,5), fungemi ise beş (%2,4) hastada saptandı. Hastaların birinde hem bakteremi hem de fungemi mevcuttu.

Tablo 28. Acil Servis/yataklı Birimde Tanı Konulmasına Göre Olası Enfeksiyon Odaklarının Dağılımı

	Acil Servis n=64 (%)	Yataklı birim n=140 (%)	Toplam n=204 (%)	p değeri
Pnömoni	38 (59)	108 (77,1)	146 (71,5)	0,009
İYE	19 (29,6)	35 (25)	54 (26,4)	0,481
Bakteremi-fungemi	9 (14)	33 (23,5)	42 (20,5)	0,119
DYDE	5 (7,8)	6 (4,2)	11 (5,3)	0,300
KİKDE	1 (1,5)	20 (14,2)	21 (10,2)	0,005
Diğer*	0 (0)	13 (9,2)	13 (6,3)	0,011
Belirlenemedi	8 (12,5)	16 (11,4)	24 (11,7)	0,825

(*: Santral sinir sistemi enfeksiyonu (8), spondilodiskit (2), mediastinit (1), perikardit (1), enfektif endokardit (1) (İYE= İdrar yolu enfeksiyonu; DYDE=Deri yumuşak doku enfeksiyonu); KİKDE= Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu)

Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre olası enfeksiyon odakları incelendiğinde, toplum kaynaklı 10 (%12,8), hastane kaynaklı 14 (%11,1) hastada odak belirlenemedi. Odak belirlenen 180 hastada toplum/hastane kaynaklı SŞ'de en sık üç enfeksiyon odağı (n=48, %61,5 - n=98, %77,7), idrar yolu enfeksiyonu (n=21, %26,9 - n=33, %26,1) ve bakteremi-fungemi (n=15, %19,2 - n=27, %21,4) idi. Pnömoni, KİKDE ve diğer

odakların saptanma sıklığı hastane kaynaklı SŞ tanılı hastalarda toplum kaynaklı SŞ tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (Tablo 29).

Tablo 29. Toplum/hastane Kaynaklı Septik Şok Tanısının Konulmasına Göre Olası Enfeksiyon Odakların Dağılımı

	Toplum kaynaklı SŞ n=78 (%)	Hastane kaynaklı SŞ n=126 (%)	Toplam n=204 (%)	p değeri
Pnömoni	48 (61,5)	98 (77,7)	146 (71,5)	0,012
İYE	21 (26,9)	33 (26,1)	54 (26,4)	0,908
Bakteremi- fungemi	15 (19,2)	27 (21,4)	42 (20,5)	0,705
DYDE	5 (6,4)	6 (4,7)	11 (5,3)	0,612
KİKDE	3 (3,8)	18 (14,2)	21 (10,2)	0,017
Diğer*	1 (1,2)	12 (9,5)	13 (6,3)	0,019
Belirlenemedi	10 (12,8)	14 (11,1)	24 (11,7)	0,712

(*: Santral sinir sistemi enfeksiyonu (8), spondilodiskit (2), mediastinit (1), perikardit (1), enfektif endokardit (1), (SŞ= Septik şok; İYE= İdrar yolu enfeksiyonu; DYDE=Deri yumuşak doku enfeksiyonu; KİKDE=Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu)

4.8. Mikrobiyolojik Etken

Hastaların %50'sinde (n=102) toplam 143 mikrobiyolojik etken soyutlandı. Etken soyutlanan hastaların 32'sinde (%31,3) birden fazla mikroorganizma mevcuttu. Mikrobiyolojik etken Acil Servis'te SŞ tanısı konulan 64 hastanın 26'sında (%40,6), yataklı birimde tanı konulan 140 hastanın 76'sında (%54,2) soyutlanırken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,070).

Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre etken mikroorganizma dağılımı Tablo 30'da gösterildi. Toplum kaynaklı SŞ'de en sık üç etken mikroorganizma *E.coli* (%23,5),

Klebsiella spp. (%18,4) ile *Staphylococcus* spp. (%18,4) ve mantar (%13,1), hastane kaynaklı SŞ’de ise *Acinetobacter* spp. (%25), *Staphylococcus* spp. (%23,4) ve *Klebsiella* spp (%20,3) ile *Pseudomonas* spp. (%20,3) olarak saptandı. Toplum kaynaklı SŞ alt grubunda *E.coli* (p=0,036), hastane kaynaklı SŞ alt grubunda ise *Acinetobacter* spp. (p=0,014) ve *Pseudomonas* spp. (p=0,045) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu; diğer etkenler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 30. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Etken Mikroorganizma Dağılımı

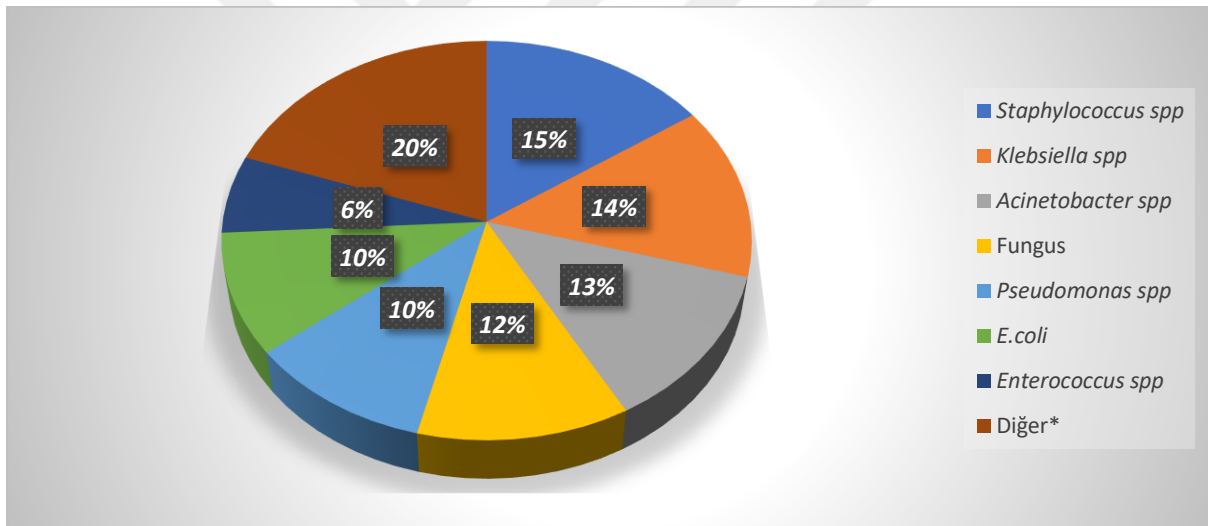
Etken mikroorganizma	Toplum kaynaklı SŞ (n=38)	Hastane kaynaklı SŞ (n=64)	p değeri
<i>Staphylococcus</i> spp.	7 (%18,4)	15 (%23,4)	0,625
<i>Klebsiella</i> spp.	7 (%18,4)	13 (%20,3)	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (%5,2)	16 (%25)	0,014
Mantar	5 (%13,1)	12 (%18,7)	0,586
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (%5,2)	13 (%20,3)	0,045
<i>E.coli</i>	9 (%23,6)	5 (%7,8)	0,036
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (%10,5)	5 (%7,8)	0,723

Diğer*	11	17	0,821
	(%28,9)	(%26,5)	

(*: *C.striatum* (1/4), *Haemophilus influenzae* nontip b (3/1), *Serratia marcescens* (1/3), *Proteus mirabilis* (2/3), *Enterobacter cloacae* (0/3), *Stenotrophomonas maltophilia* (1/1), *Salmonella enteritidis* (1/0), *Citrobacter koseri* (1/0), *S.pneumoniae* (1/0), *S.mitis/oralis* (0/1), *M.tuberculosis* (0/1)]

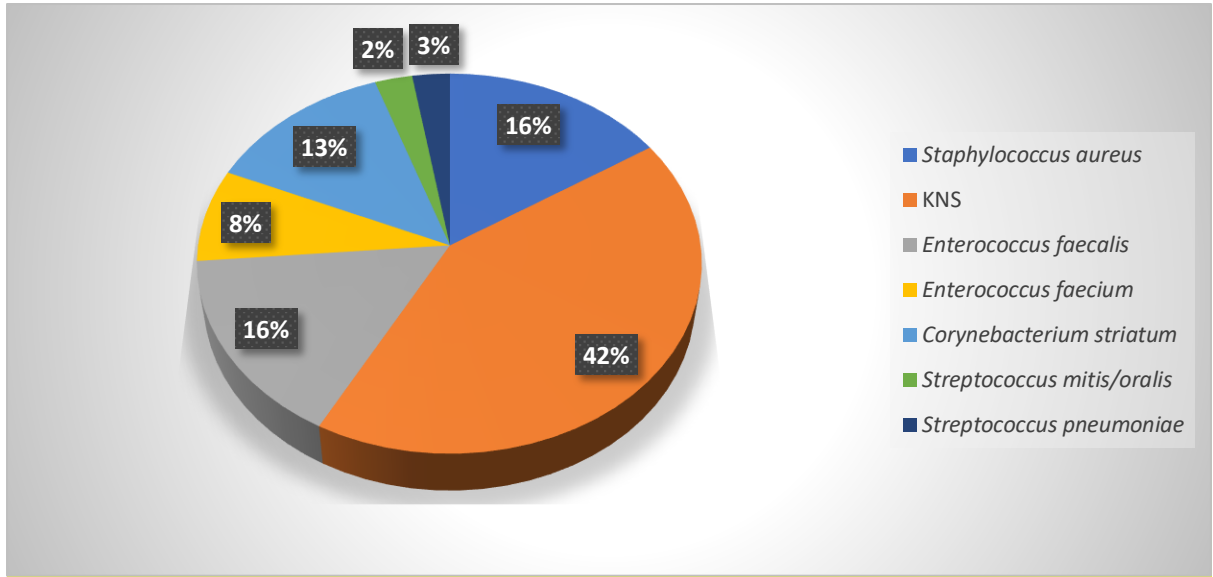
(SS= Septik şok)

Gram-olumlu toplam 38 etken 37 (%36,2) hastada, Gram-olumsuz toplam 87 etken 70 (%68,6), fungal toplam 17 etken 17 (%16,6) hastada ve *Mycobacterium tuberculosis* bir (%0,9) hastada tespit edildi. Etiyolojide en sık yer alan mikroorganizmalar 22 (%21,5) *Staphylococcus* spp., 20 (%19,6) *Klebsiella* spp., 18 (%17,6) *Acinetobacter* spp. ve 17 (%16,6) maya mantarı idi. Toplam etken mikroorganizmaların dağılımı Şekil 7’de, Gram-olumlu, Gram-olumsuz ve fungal etkenlerin dağılımları Şekil 8,9 ve 10’da gösterildi.



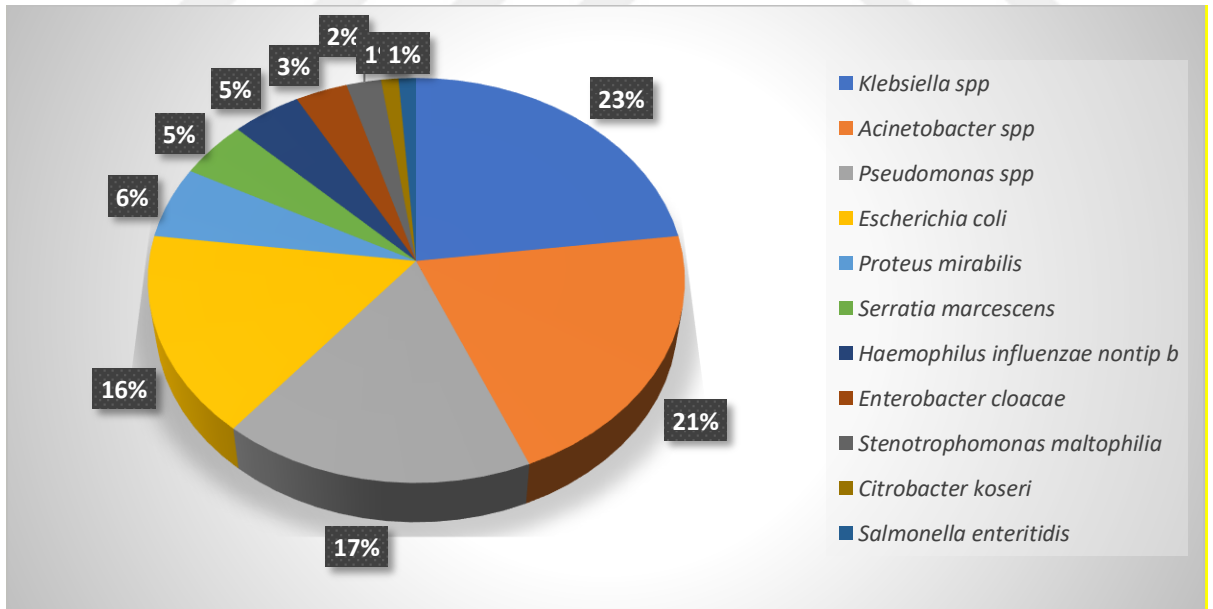
[*: *C.striatum* (5), *Haemophilus influenzae* nontip b (4), *Serratia marcescens* (4), *Proteus mirabilis* (5), *Enterobacter cloacae* (3), *Stenotrophomonas maltophilia* (2), *Salmonella enteritidis* (1), *Citrobacter koseri* (1), *S.pneumoniae* (1), *S.mitis/oralis* (1), *M.tuberculosis* (1)]

Şekil 7. Mikrobiyolojik Etkenlerin Dağılımı

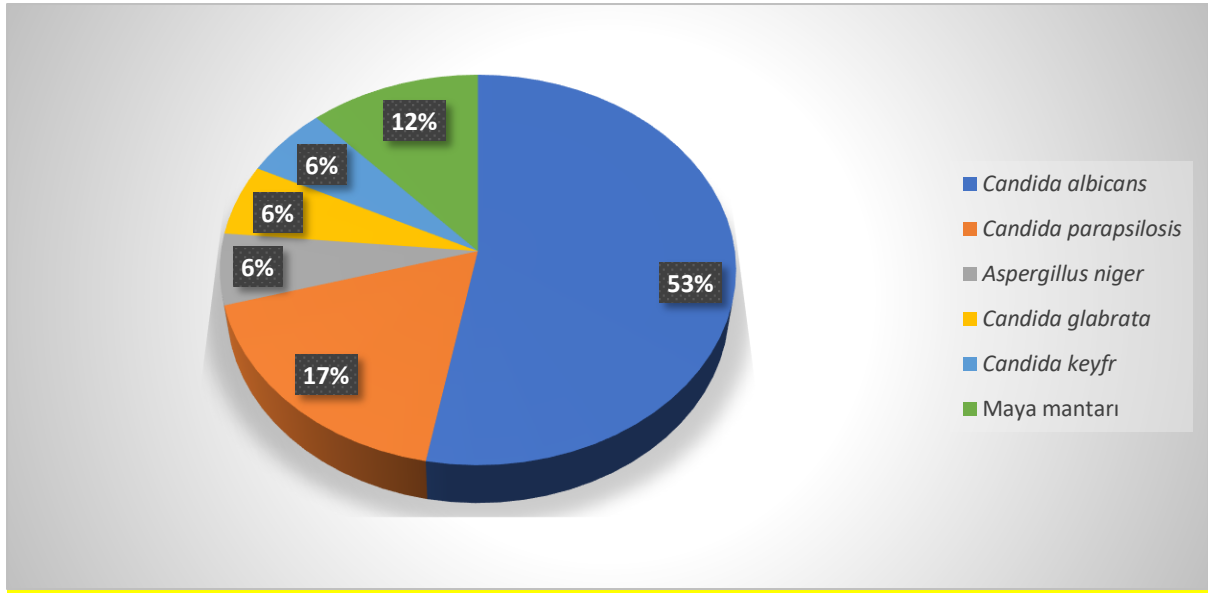


Şekil 8. Gram-olumlu Etkenlerin Dağılımı

(KNS= Koagülaz-negatif stafilokok)



Şekil 9. Gram-olumsuz Etkenlerin Dağılımı



Şekil 10. Fungal Etkenlerin Dağılımı

4.8.1. Mikrobiyolojik Etkenlerin Direnç Profili

Etken mikroorganizmalar direnç profili açısından incelendiğinde; 38 Gram-olumlu etken arasında *S.aureus* için altı etkenden ikisinin (%33,3), koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) için 16 etkenden tümünün (%100) metisiline dirençli olduğu tespit edildi.

İzole edilen dokuz enterokok suşunun üçünde (iki *E.faecalis*, bir *E.faecium*) (%33,3) ampisilin ve birinde (*E.faecium*) (%11,1) vankomisin direnci saptandı. *S.pneumoniae* ve *S.mitis/oralis*'te penisilin direnci saptanmadı.

GSBL pozitifliği *E.coli*'de 10/14 (%71,4) ve *Klebsiella* spp.'de 15/20 (%75), *Proteus mirabilis*'te 2/5 (%40) ve *Enterobacter cloacae*'de 2/3 (%66,6) olarak tespit edildi.

Klebsiella spp. için 20 etkenden 12'sinde (%60), *Acinetobacter* spp. için 18 etkenden 16'sında (%88,8), *Pseudomonas* spp. için 15 etkenden sekizinde (%53,3), *E.coli* için 14 etkenden birinde ve *Enterobacter cloacae* için üç etkenden birinde olmak üzere Gram-olumsuz etkenlerde %44,2 (31/70) hastada karbapeneme direnç saptandı.

Tablo 31'de Gram-olumlu etkenler için metisiline ve penisiline, Gram-olumsuz etkenler için de karbapeneme direnç oranları gösterildi.

Tablo 31. Gram-olumlu Etkenler için Metisiline ve Penisiline, Gram-olumsuz Etkenler için Karbapeneme Direnç Oranları

	n (%)
Metisilin-penisiline duyarlı Gram-olumlu etken	12/37 (32,4)

Metisilin-penisiline dirençli Gram-olumlu etken	25/37 (67,5)
Karbapeneme duyarlı Gram-olumsuz etken	39/70 (55,7)
Karbapeneme dirençli Gram-olumsuz etken	31/70 (44,2)

Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre etken mikroorganizmaların *Staphylococcus* spp. için metisiline, *Enterococcus* spp. için ampisiline ve vankomisine, Gram-olumsuz etkenlerde GSBL ve karbapeneme direnç profili Tablo 32’de gönderildi.

Tablo 32. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Etken Mikroorganizmaların Direnç Profili

	Toplum kaynaklı SŞ=38 (%)	Hastane kaynaklı SŞ =64 (%)	p değeri
Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>	2/38 (5,2)	0/64 (0)	0,136
Metisiline dirençli KNS	3/38 (7,8)	13/64 (20,3)	0,157
Ampisiline dirençli <i>Enterococcus</i> spp.	1/38 (2,6)	2/64 (3,1)	1
Vankomisine dirençli <i>Enterococcus</i> spp.	0/38 (0)	1/64 (1,5)	1
Karbapeneme dirençli Gram- olumsuz etken	4/38 (10,5)	27/64 (42,1)	0,0001

(SŞ= Septik şok; *S.aureus*= *Staphylococcus aureus*, KNS= Koagülaz-negatif stafilokok ; GSBL= Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz)

Kan kültüründe üremesi olan hastalarda etiolojide en sık dört etken *Staphylococcus* spp. (n=16), *Acinetobacter* spp. (n=6), *E.coli* (n=6) ve *Enterococcus* spp. (n=6) olarak saptandı.

Gram-olumsuz etkenlerde karbapeneme direnç %39,1 (9/23), Gram-olumlu etkenlerde metisilin/penisiline direnç %78,2 (18/23) idi.

4.9. Tedavi

4.9.1. Antimikrobiyal Tedavi

En sık başlanan ampirik antimikrobiyal tedavi rejimleri meropenem-teikoplanin/vankomisin %19,1 (n=39), meropenem-teikoplanin/vankomisin -antifungal %15,1 (n=31) ve meropenem-tigesiklin-antifungal %13,2 (n=28) idi. Buna karşın kolistin içeren antimikrobiyal tedavi rejimi 39 (%19,1), antifungal içeren antimikrobiyal tedavi rejimi ise 102 (%50) hastada kullanıldı.

Ampirik antifungal tedavi dağılımı mikafungin %66,6 (n=68), anidulafungin %17,6 (n=18), kaspofungin %5,8 (n=6), lipozomal amfoterisin B %3,9 (n=4), vorikonazol %2,9 (n=3), posakonazol %1,9 (n=2) ve flukonazol %1,9 (n=2) şeklindeydi.

4.9.1.1. Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Kapsayıcılığı

Mikrobiyolojik etken soyutlanan 102 hastanın 78'inde (%76,4) ampirik tedavi üreyen mikrorganizma ya da mikroorganizmaları kapsarken, 24'ünde (%23,5) kapsamıyordu. Ampirik tedavi kapsayıcılığı olan 78 hastanın 49'unda (%62,8) bir ilaç, 28'inde (%35,8) iki ilaç ve birinde (%1,2) üç ilaç mikroorganizmaya duyarlıydı. Fungal etken saptanan 17 hastanın 10'unda (%58,8) ampirik tedavi antifungal de içeriyordu. Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre etken mikrorganizma soyutlanan hastalarda ampirik tedavi kapsayıcılığı arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 33).

Tablo 33. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Ampirik Antimikrobiyal Tedavi Kapsayıcılığı

	Toplum kaynaklı SŞ (n=38)	Hastane kaynaklı SŞ (n=64)	p değeri
Ampirik tedavi kapsayıcılığı	32 (%84,2)	46 (%71,8)	0,227

(SŞ= Septik şok)

4.9.1.2. Antimikrobiyal Tedavi Başlama Zamanı

Hastalar 2016 Sepsiste Sağkalım kampanyası (Sepsis-3) önerileri doğrultusunda ilk antimikrobiyal tedavi uygulaması bir saat içinde olanlar ve bir saatten geç olanlar olarak iki gruba ayrıldı. İlk antimikrobiyal tedavi alımı ilk bir saatte olan hastalar erken, bir saatin üzerinde olanlar ise geç grup olarak değerlendirildi. Erken gruptaki hasta sayısı 54 (%26,4), geç gruptaki hasta sayısı 150 (%73,5) idi.

Vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanana kadar geçen sürenin dağılımı Tablo 34’te gösterildi.

Tablo 34. Vazopresör Başlandıktan Sonra Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

Antimikrobiyal tedavi başlanma süresi	Hasta sayısı n (%)
<30 dakika	11 (5,3)
30-60 dakika	43 (21)
60 dakika-3 saat	23 (11,2)
3-6 saat	42 (20,5)
6-12 saat	26 (12,7)
12-18 saat	11 (5,3)
18-24 saat	3 (1,4)
>24 saat	45 (22)

Vazopresör başlandıktan sonra Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme süresi dağılımı Tablo 35’te gösterildi. Olguların yalnızca %54,8’inde ilk bir saat içinde Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istendiği saptandı. İlk bir saat içinde konsültasyon istenen 112 hastanın 62’sinde (%55,3) bir saatten sonra konsültasyon istenen 92 hastanın 27’sinde (%29,3) konsültasyon sonrası ilk bir saatte antimikrobiyal tedavi başlandı ($p=0,0018$).

Tablo 35. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İstenme Süresi

Antimikrobiyal tedavi başlanma süresi	Hasta sayısı n (%)
<30 dakika	75 (36,7)
30-60 dakika	37 (18,1)
60 dakika-3 saat	22 (10,7)
3-6 saat	10 (4,9)
6-12 saat	10 (4,9)
12-18 saat	4 (1,9)
18-24 saat	1 (0,4)
>24 saat	45 (22)

Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre Sepsis-3 önerileri doğrultusunda vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi alımı bir saat içinde (erken grup) olanlar ve bir saatten geç (geç grup) olanlar Tablo 36’da gösterildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,021$).

Tablo 36. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

	Toplum kaynaklı SŞ n=78 (%)	Hastane kaynaklı SŞ n=126 (%)	p değeri
Erken grup (<1 saat)	28 (35,8)	26 (20,6)	0,021
Geç grup (>1 saat)	50 (64,1)	100 (79,3)	

(SŞ= Septik şok)

Septik şok tanısının konulduğu birime (Acil Servis / yataklı birim) göre Sepsis-3 önerileri doğrultusunda vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi alımı bir saat içinde (erken grup) olanlar ve bir saatten geç (geç grup) olanlar Tablo 37’de gösterildi.

Tablo 37. Septik Şok Tanısının Konulduğu Birime (Acil Servis / yataklı birim) Göre Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi

	Acil Servis’te SŞ Tanısı n=64 (%)	Yataklı Birimde SŞ Tanısı n=140 (%)	p değeri
Erken grup (<1 saat)	16 (25)	38 (27,1)	0,332
Geç grup (>1 saat)	48 (75)	102 (72,8)	

(SŞ= Septik şok)

Sepsis-2 önerilerinin sunulduğu 2012 yılı Sepsiste Sağkalım kampanyası doğrultusunda antimikrobiyal tedavi başlanma süresi ilk üç saat ve üç saatten sonra olarak ayrıldığında, ilk üç saat grubunda 77 (%37,7), üç saatten sonra tedavi başlanan grupta 127 (%62,2) hasta

bulunmaktaydı.

Sepsis-1 önerilerine göre ise antimikrobiyal tedavi başlanma süresi ilk altı saat ve sonrası olarak ayrıldığında ilk altı saatte tedavi başlanan 119 (%58,3), altı saatten sonra başlanan 85 (%41,6) hasta mevcuttu.

4.9.2. Steroit ve C Vitamini Destek Tedavisi

C vitamini ve/veya steroit destek tedavisi 72 (%35,2) hastaya uygulandı. Her iki tedaviyi birlikte alan 57 (%79,1), sadece C vitamini alan 2 (%2,7) ve sadece steroit alan 13 (%18) hasta mevcuttu. C vitamini alan 59 hastada ortalama uygulanma süresi $9,7 \pm 7,4$ gün (minimum=1 - maksimum= 31) iken, steroit alan 70 hastada ortalama uygulanma süresi $8,2 \pm 6,9$ gün idi (minimum=1 – maksimum= 31). Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre C vitamini ve steroit tedavisinin her ikisini de alan hastaların sayısının hastane kaynaklı SŞ grubunda toplum kaynaklı SŞ gelişen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 38).

Tablo 38. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre C Vitamini ve Steroit Tedavisi

	Toplum kaynaklı SŞ n=78 (%)	Hastane kaynaklı SŞ n= 126(%)	p değeri
C vitamini ve steroit tedavisi alanlar	8 (10,2)	49 (38,8)	0,0001

(SŞ= Septik şok)

4.10. COVID-19 Enfeksiyonu

Çalışmada ülkemizde ilk COVID-19 enfeksiyonu vakasının görüldüğü 11 Mart 2020'den sonra başvuran 97 hasta mevcuttu. Bu dönemdeki hastaların sekizinde (%8,2) SARS-CoV-2 PZR pozitif saptandı. Tümüne toraks BT çekildi. Hastaların ikisinin BT'si (%25) COVID-19 pnömonisi ile uyumlu, beşinde (%62,5) şüpheli ve birinde (%12,5) uyumsuz olarak raporlandı. Septik şok gelişme kaynağına (toplum/hastane) göre SARS-CoV-2 PZR pozitif saptanan hastalar Tablo 39'da gösterildi.

Tablo 39. Septik Şok Gelişme Kaynağına (toplum/hastane) Göre SARS-CoV-2 PZR Pozitif Saptanan Hastalar

	Toplum kaynaklı SŞ (n=38)	Hastane kaynaklı SŞ (n=59)	p değeri
COVID-19 enfeksiyonu	2 (5,2)	6 (10,1)	0,475

(SŞ= *Septik şok*, COVID=*Coronavirus Disease*)

4.11. Sağkalım ve Etki Eden Faktörler

Hastaların yedinci gün sağkalımı %44,1 (90/204), birinci ay sağkalımı %26,9 (55/204) saptandı.

4.11.1. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Zamanına Göre Sağkalım

Hastalara vazopresör açılmasından sonraki süre göz önüne alınarak erken (<1 saat) ve geç (>1 saat) antibiyotik başlanan grupta yedinci gün sağkalım erken grupta geç gruba göre daha yüksek oranda olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,309) (Tablo 40).

Ampirik antimikrobiyal tedavinin vazopresör açılmasından sonraki ilk bir saat, ilk üç saat, ilk 6 saat aralığında başlanmasına göre incelenmesinde, ilk bir saatte tedavi başlanan hastalarda birinci ay sağkalım oranı diğer hastalardakine göre istatistiksel olarak daha yüksekti (21/54-%38,9 karşı 34/150-%22,7 p=0,021). Buna karşın, ilk üç saatte başlanan hastalar ve diğerleri (23/77-%29,9 karşı 32/127-%25,2 p=0,465) ile ilk altı saatte antibiyotik başlanan hastalar ve diğerleri karşılaştırıldığında (34/119-%28,6 karşı 20/85-%23,5 p=0,539) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 40. Erken ve Geç Tedavi Başlanan Grupta Sağkalım

	Erken grup (<1 saat) (n=54)	Geç grup (>1 saat) (n=150)	Toplam (n=204)	p değeri
7.gün sağkalım n (%)	27 (50)	63 (42)	90 (44,1)	0,309
Birinci ay sağkalım n (%)	21 (38,8)	34 (22,6)	55 (26,9)	0,021

4.11.2. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İstenme Zamanına Göre Sağkalım

Vazopresör açılmasından sonra Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme zamanı <30 dakika ile >24 saat olanların dağılımlarına göre birinci ay sağkalım oranları Tablo 41’de gösterildi. İlk yarım saatte konsülte edilenlerle diğerleri arasında (24/75 %32 karşı 31/129 %24 $p=0,252$ ve ilk bir saatte konsülte edilenlerle diğerleri arasında birinci ay sağkalımları açısından anlamlı fark yoktu (34/112 %30,4 karşı 21/92 %22,8 $p=0,268$).

Tablo 41. Vazopresör Başlandıktan Sonra Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu İstenme Süresine Göre Birinci Ay Sağkalım

Antimikrobiyal tedavi başlanma süresi	Hasta sayısı n	Birinci ay sağkalım n (%)
<30 dakika	75	24 (32)
30-60 dakika	37	10 (27)
60 dakika-3 saat	22	4 (18,1)
3-6 saat	10	1 (10)
6-12 saat	10	1 (10)
12-18 saat	4	0 (0)
18-24 saat	1	0 (0)
>24 saat	45	15 (33,3)

4.11.3. Septik Şok Tanısı Konulan Kliniğe Göre Sağkalım

Septik şok tanısı en sık konulan üç klinikte birinci ay sağkalım oranları sırasıyla Acil Servis %12,5 (8/64), Kalp Damar Cerrahisi %35,1 (19/54) ve Beyin Cerrahisi %34,2 (12/35) şeklindeydi ve üç klinik arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). Tablo 42’de Acil Servis’te ve yataklı birimde SŞ tanısı konulan hastaların yedinci gün ve birinci ay sağkalım sonuçları gösterildi. Yataklı birimlerde SŞ tanısı konulan hastalarda Acil Servis’te SŞ tanısı konan hastalara göre yedinci gün ve birinci ay sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,0000008$ ve $p=0,0016$).

Tablo 42. Acil Servis’te ve Yataklı Birimde Septik Şok Tanısı Konulan Hastalardaki Yedinci Gün ve Birinci Ay Sağkalım

	Acil Servis’te SŞ tanısı	Yataklı birimde SŞ tanısı	p değeri
--	--------------------------	---------------------------	----------

	Acil Servis'te ölüm	Acil Servis'ten yataklı birime transfer		
7.gün sağkalım n (%)	0/33 (0)	12/31 (38,7)	78/140 (55,7)	0,0000008
Birinci ay sağkalım n (%)	0/33 (0)	8/31 (25,8)	47/140 (33,5)	0,0016

(SŞ=Septik şok)

4.11.4. Toplum ya da Hastane Kaynaklı Olmasına Göre Septik Şok ve Sağkalım

Toplum kaynaklı SŞ ön tanıılı hastalarda birinci ay sağkalım %20,5 (16/78), hastane kaynaklı SŞ ön tanıılı hastalarda %30,9 (39/126) saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,102$). Etken soyutlanan olgularda birinci ay sağkalım %26,4 (27/102), etken soyutlanmayanlarda %27,4 (28/102) saptandı ($p=0,874$).

Septik şok gelişme kaynağı (toplum/hastane) ile etken soyutlanma durumuna göre birinci ay sağkalım Tablo 43'te gösterildi. Toplum ve hastane kaynaklı SŞ alt gruplarında etken soyutlanma durumu açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,655$ karşı $p=0,941$). Etken soyutlananlar ve soyutlanmayanlar alt gruplarında toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı SŞ olguları arasında birinci ay sağkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,155$ karşı $p=0,368$).

Tablo 43. Toplum/hastane Kaynaklı Septik Şok Hastalarında Etken Soyutlanma Göre Birinci Ay Sağkalım

	Toplum kaynaklı SŞ (n=78)	Hastane kaynaklı SŞ (n=126)	p değeri
Etken soyutlananlarda	7/38 (18,4)	20/64 (31,2)	0,155
Etken soyutlanmayanlarda	9/40 (22,5)	19/62 (30,6)	0,368
p değeri	0,655	0,941	

(SŞ=Septik şok)

Tedavi başlanma süresine (erken/geç) ve etken soyutlanma durumuna göre toplum/hastane kaynaklı SŞ hastalarında birinci ay sağkalım Tablo 44'te gösterildi ve

istatistiksel olarak fark saptanmadı. Erken (<1 saat) ve geç (>1 saat) olarak ampirik antimikrobiyal tedavinin başlandığı toplum/hastane kaynaklı SŞ olguları arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,291 karşı p=0,073).

Tablo 44. Ampirik Antimikrobiyal Tedavinin Başlanma Süresi ve Etken Soyutlanma Durumuna Göre Birinci Ay Sağkalım

			Birinci Ay sağkalım n (%)	p değeri
Erken tedavi (<1 saat) (n=54)	Toplum kaynaklı SŞ (n=28)	Etken soyutlanan	4/15 (26,6)	0,680
		Etken soyutlanmayan	5/13 (38,4)	
	Hastane kaynaklı SŞ (n=26)	Etken soyutlanan	7/18 (38,8)	0,265
		Etken soyutlanmayan	5/8 (62,5)	
Geç tedavi (>1 saat) (n=150)	Toplum kaynaklı SŞ (n=50)	Etken soyutlanan	3/23 (13)	0,857
		Etken soyutlanmayan	4/27 (14,8)	
	Hastane kaynaklı SŞ (n=100)	Etken soyutlanan	13/46 (28,2)	0,793
		Etken soyutlanmayan	14/54 (25,9)	

(SŞ=Septik şok)

4.11.5. Septik Şok Tanısı Öncesi Antimikrobiyal Tedavi Öyküsüne Göre Sağkalım

Septik şok tanısı konulmasından önceki bir ay içerisinde antimikrobiyal tedavi kullanma öyküsüne göre birinci ay sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,511 Table 45).

Tablo 45. Septik Şok Tanısı Öncesi Son Bir Ay İçerisinde Antimikrobiyal Tedavi Kullanımına Göre Birinci Ay Sağkalım

	SŞ tanısı öncesi son bir ay içerisinde herhangi bir antimikrobiyal tedavi alanlar n (%)	SŞ tanısı öncesi son bir ay içerisinde herhangi bir antimikrobiyal tedavi almayanlar n (%)	p değeri
Birinci ay sağkalım	45/173 (26)	10/31 (32,2)	0,511

(SŞ=Septik şok)

4.11.6. Olası Enfeksiyon Odağına Göre Sağkalım

Olası enfeksiyon odağı saptanan hastalarda birinci ay sağkalım %27,7 (50/180), odak belirlenemeyenlerde %20,8 (5/24) tespit edildi (p=0,471). Odak belirlenen 180 hastanın tek odak belirlenen alt grubunda birinci ay sağkalım %28,8 (30/104), birden fazla odak belirlenen alt grubunda ise %26,3 (20/76) idi (p=0,708).

Enfeksiyon odaklarına göre birinci ay sağkalım Tablo 46’da gösterildi. Pnömoni, İYE, bakteremi, KİKDE, DYDE, diğer odak alt grubu ve odak saptanamayan alt grupların birinci ay sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,671). En yüksek sağkalım DYDE’de (%45,4) saptanırken, en düşük birinci ay sağkalım bakteremi-fungemi alt grubunda idi (%21,4).

Tablo 46. Enfeksiyon Odaklarına Göre Birinci Ay Sağkalım

	Enfeksiyon odağı	Hasta sayısı (n)	Birinci ay sağkalım n (%)
Odak belirlendi		180	50 (27,7)
Olası enfeksiyon odağı	Pnömoni	146	42 (28,7)
	İYE	54	12 (22,2)
	Bakteremi- fungemi	42	9 (21,4)
	KİKDE	21	5 (23,8)
	DYDE	11	5 (45,4)

	Diğer*	13	3 (23)
Odak belirlenemedi		24	5 (20,8)

(*: Santral sinir sistemi enfeksiyonu (8), spondilodiskit (2), mediastinit (1), perikardit (1), enfektif endokardit (1))
(İYE= İdrar yolu enfeksiyonu; KİKDE=Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu; DYDE= Deri yumuşak doku enfeksiyonu)

Birinci ay sağkalımda, İYE ve pnömoni arasında ($p=0,354$), DYDE ile diğer olası enfeksiyon odağı saptanan olgularda ($p=0,176$), DYDE ile diğer tüm olgular arasında ($p=0,155$) ve DYDE ile odak belirlenemeyen hastalar arasında ($p=0,134$) anlamlı fark görülmedi.

4.11.7. Mikrobiyolojik Etkene ve Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Sağkalım

Mikrobiyolojik etken soyutlanan hastalarda birinci ay sağkalım %26,4 (27/102) iken etken soyutlanmayan hastalarda %27,4 (28/102) idi ($p=0,874$).

Ampirik antimikrobiyal tedavinin kapsayıcı olduğu olgularda ise birinci ay sağkalım %26,9 (21/78), kapsamadığı olgularda %25 (6/24) bulundu ($p=0,851$). Tek ilaç içeren ampirik tedavinin kapsayıcı olduğu 50 hastanın 13'ünde (%26), iki ilaç içeren tedavinin kapsayıcı olduğu 28 hastanın da sekizinde (%28,5) birinci ay sağkalım söz konusuydu; tek ya da iki ilaç ile kapsama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,797$).

Ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanma süresi (erken/geç) ve kapsayıcılığına göre birinci ay sağkalım Tablo 47 ve 48'de gösterildi.

Erken tedavi (<1 saat) grubunda etken soyutlanan ve soyutlanmayanlar arasında birinci ay sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,293$). Etken soyutlanmayanlar ile etken soyutlanan+ampirik tedavi ile kapsananlar ve etken soyutlanan +ampirik tedavi ile kapsanmayan gruplar arasında da birinci ay sağkalımda anlamlı fark yoktu ($p=0,552$).

Etken soyutlanan+erken tedavi başlanan grupta ampirik tedavinin kapsadığı hastalarda birinci ay sağkalım oranı, ampirik tedavinin kapsamadığı gruba göre yaklaşık %6 daha yüksek bulunsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,763$) (Tablo 47).

Tablo 47. Mikrobiyolojik Etken Soyutlanan Erken Tedavi (<1 saat) Başlanan Hastalarda Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Birinci Ay Sağkalım

			Birinci ay sağkalım	p değeri

			n (%)	
Erken tedavi (<1 saat) (n=54)	Etken soyutlanan (n=33)	Ampirik tedavi kapsıyor	9/26 (34,6)	0,763
		Ampirik tedavi kapsamıyor	2/7 (28,5)	
	Etken soyutlanmayan (n=21)		10/21 (47,6)	

Geç tedavi (>1 saat) grubunda etken soyutlanan ve soyutlanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,887). Etken soyutlanmayanlar ile etken soyutlanan+ampirik tedavisi kapsayıcı olanlar ve etken soyutlanan+ampirik tedavisi kapsayıcı olmayan gruplar arasında da anlamlı fark görülmedi (p=0,989).

Etken soyutlanan geç tedavi başlanan grupta ampirik tedavinin kapsadığı hastalarda ampirik tedavinin kapsamadığı gruba göre birinci ay sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (p=0,969) (Tablo 48).

Tablo 48. Mikrobiyolojik Etken Soyutlanan Geç Tedavi (>1 saat) Başlanan Hastalarda Ampirik Tedavi Kapsayıcılığına Göre Birinci Ay Sağkalım

			Birinci ay sağkalım n (%)	p değeri
Geç tedavi (>1 saat) (n=150)	Etken soyutlanan (n=69)	Ampirik tedavi kapsıyor	12/52 (23)	0,969
		Ampirik tedavi kapsamıyor	4/17 (23,5)	
	Etken soyutlanmayan (n=81)		18/81 (22,2)	

Kan kültüründe üreme olan hastalarda birinci ay sağkalım %21,4 (9/42) iken etken soyutlanan ancak kan kültürü dışındaki bir örnekte üremesi olan hastalarda birinci ay sağkalım %30 (18/60) idi (p=0,334).

Kan kültüründe üremesi olan alt grupta erken ve geç dönemde tedavinin başlanma süresine göre birinci ay sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,658$, Tablo 49). Kan kültüründe bakteri üremesi olan hastalarda birinci ay sağkalım %21 (8/38) iken, fungal etken üreyenlerde %20 (1/5) idi ($p=0,956$).

Tablo 49. Kan Kültüründe Üremesi Olan Hastalarda Tedavi Başlanma Süresine Göre Sağkalım

	Erken grup (<1 saat)	Geç grup (>1 saat)	p değeri
Birinci ay sağkalım	4/16 (25)	5/26 (19,2)	0,658

4.11.8. Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Birinci ay sağkalımı etkileyen faktörler açısından tek değişkenli analizde SŞ tanısı konulan birim, herhangi bir ek hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı, KBY varlığı, KKY varlığı, SŞ gelişme kaynağı, qSOFA ve SOFA skorları, laboratuvar değerlerinden lökositöz varlığı, laktat ve PCT değerleri, ampirik antimikrobiyal tedavi başlanma zamanı, Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme zamanı, mikrobiyolojik etken varlığı, ampirik tedavi kapsayıcılığı, mikrobiyolojik etken direnç profili, COVID-19 enfeksiyonu ve destek tedavi sonuçları incelendi. Sonuçlar Tablo 50’de gösterildi. Septik şok tanısının yataklı birimde konulması ($p=0,001$), qSOFA skorunun iki olması ($p=0,00007$), SOFA skorunun <11 olması ($p=0,000002$), laktat değerinin 2-4 mmol/L aralığında olması ($p=0,000049$) ve ampirik antimikrobiyal tedavinin <1 saatte başlanmasının ($p=0,021$) istatistiksel olarak birinci ay sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü.

Tablo 50. Tek Değişkenli Analizde Birinci Ay Sağkalımı Etkileyen Faktörler

		Hasta sayısı (n)	Birinci ay sağkalım n (%)	p değeri
Septik şok tanısı konulan birim	Acil Servis’te SŞ tanısı	64	8 (12,5)	0,001
	Yataklı birimde SŞ	140	47 (33,5)	

	tanısı			
Ek hastalık	Ek hastalık yok	11	3 (27,2)	0,980
	1 ek hastalık	61	17 (27,8)	
	>1 ek hastalık	132	35 (26,5)	
	KBY yok	176	51 (28,9)	0,103
	KBY var	28	4 (14,2)	
	HT yok	133	39 (22,5)	0,324
	HT var	71	16 (29,3)	
	KKY yok	158	38 (24)	0,082
	KKY var	46	17 (36,9)	
SŞ kaynağı	Toplum kaynaklı SŞ	78	16 (20,5)	0,102
	Hastane kaynaklı SŞ	126	39 (30,9)	
qSOFA skoru	qSOFA 2	58	27 (46,5)	0,00007
	qSOFA 3	146	28 (19,1)	
SOFA skoru	SOFA <11	70	33 (47,1)	0,000002
	SOFA ≥11	134	22 (16,4)	
Laboratuvar parametreleri	Lökositöz yok	42	14 (33,3)	0,296
	Lökositöz var	162	41 (25,3)	
	Laktat 2-4 mmol/L	100	38 (38)	0,000049
	Laktat ≥4 mmol/L	104	17 (16,3)	
	PCT <0,5 µg/l	1	0 (0)	0,481
	PCT ≥0,5 µg/l	66	22 (33,3)	
Vazopresör sonrası tedavi başlanma zamanı	<1 saat	54	21 (38,8)	0,021
	>1 saat	150	34 (22,6)	
Enfeksiyon Hastalıkları	<30 dakika	75	24 (32)	0,252
	>30 dakika	92	31 (24)	

konsültasyonu istenme zamanı				
Mikrobiyolojik etken	Etken yok	102	28 (27,4)	0,874
	Etken var	102	27 (26,4)	
	Ampirik tedavi kapsamıyor	24	6 (25)	0,851
	Ampirik tedavi kapsıyor	78	21 (26,9)	
	Antifungal uygulanmayan	102	35 (34,3)	0,0607
	Antifungal uygulanan	102	20 (19,6)	
	Yalnızca Gram-olumlu etken	20	7 (35)	0,558
	Yalnızca Gram- olumsuz etken	51	13 (25,4)	
	CS etken	39	7 (17,9)	0,272
	CR etken	31	9 (29)	
	MSS/PSE enterokok etken	12	4 (33,3)	0,549
	MRS/PRE etken	25	6 (24)	
	Fungal etken yok	187	50 (26,7)	0,811
	Fungal etken var	17	5 (29,4)	
COVID-19	SARS-CoV-2 PZR pozitif	8	1 (12,5)	0,553

	SARS-CoV-2 PZR negatif	89	19 (21,3)	
0.saatte destek tedavi (C vitamini ve steroit)	Almış	57	12 (21)	0,236
	Almamış	147	43 (29,2)	

(SŞ= Septik şok, SOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, qSOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, KKY= Konjestif kalp yetmezliği, HT= Hipertansiyon, KBY= Kronik böbrek yetmezliği, CS=Karbapeneme sensitif, CR= Karbapeneme rezistan, MSS= Metisiline sensitif stafilokok, MRS= Metisiline rezistan stafilokok, PSE= Penisiline sensitif Enterokok, PRE= Penisiline rezistan Enterokok; PCT= Prokalsitonin; SARS-CoV-2= Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2, COVID-19=Coronavirus Disease 2019)

4.11.9. Birinci Ay Mortaliteyi Etkileyen Faktörler için Lojistik Regresyon Analizi

Lojistik regresyon analizinde SŞ tanısının konulduğu birimin Acil Servis olması (p = 0,005, OO = 3,8, %95 GA = 1,4-9,6), SOFA skorunun ≥ 11 olması (p = 0,003, OO = 3,1, %95 GA = 1,4-6,5), qSOFA skorunun üç olması (p = 0,02, OO = 2,5, %95 GA = 1,1-5,4) ve arteriyel kan gazında laktat değerinin ≥ 4 mmol/L olması (p = 0,027, OO= 2,2, %95 GA = 1-4,6) birinci ay mortalite ile ilişkili bulundu. (Tablo 51).

Tablo 51. Birinci Ay Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Olasılıklar oranı	95% GA	p
Septik şok tanısı konulan birim (Acil Servis/yataklı birim)	3,8	1,4-9,6	0,005
SOFA skoru	3,1	1,4-6,5	0,003
qSOFA skoru	2,5	1,1-5,4	0,02
Arteriyel kan gazında laktat	2,2	1-4,6	0,027
Vazopresör sonrası tedavi başlanma zamanı	1,7	0,8-3,7	0,133

(SOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, qSOFA=quick Sepsis related Organ Failure



5. TARTIŞMA

Sepsis ve yönetimi tarih boyunca zor bir klinik tablo olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Sepsis özellikle de SŞ alt kümesi, yüksek mortalite oranı ve gittikçe artan prevalansı nedeniyle Dünya çapında ciddi yük oluşturan hastalıklardandır (125,126). Sepsis tedavisinin ana unsurlarını uygun sıvı resüsitasyonu, organ disfonksiyonu için destek tedavi, kaynak kontrolü ve antibiyotik uygulaması oluşturmaktadır (127,128). Bu bağlamda sepsis ve SŞ’de sağkalım oranlarını iyileştirmek için ilk olarak doğru teşhis ve ardından uygun antimikrobiyal tedavinin en kısa sürede başlanması hasta yönetiminde en önemli unsurlar olarak kabul edilmektedir.

Sepsis demeti uygulaması, 2004 yılından beri Sepsiste Sağkalım Kampanyası tarafından yayınlanan rehberlerin temeli olmuştur. Sepsis-3 önerilerinin sunulduğu ve en son 2016 yılında güncellenen Sepsiste Sağkalım Kampanyası doğrultusunda 2018 yılında “bir saat tedavi demeti” geliştirilmiştir. Bu doğrultuda hastalara SŞ tanısı konduktan sonra bir saat içinde geniş spektrumlu ve olası enfeksiyon odağına yönelik iv ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir (11).

Bu bölümde sırasıyla i) çalışmanın örneklem seçimi ve örnekleme ii) birinci ay sağ

sağkalımı etkileyen faktörler dışındaki başlıca istatistiksel anlamlı değişkenler iii) birinci ay sağkalım iv) birinci ay sağkalımı tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkileyen faktörler (SŞ tanısı konulduğu zamanki qSOFA ile SOFA skorları, arteriyel kan gazındaki laktat değeri, SŞ tanısı konulan birim [Acil Servis / yataklı birim] ve vazopresör sonrası antimikrobiyal tedavi başlanma zamanı) tartışılacaktır.

5.1. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamızın hipotezi “Antimikrobiyal tedavinin vazopresör ajan başladıktan sonra bir saat içerisinde başlanması sağkalıma en az %10 katkıda bulunacaktır.” idi. Hipoteze göre örneklem büyüklüğü erken ve geç grup için iki kolda en az 336’şar hasta olarak hesaplandı. Ancak çalışmaya 204 hasta dahil edilebildi. Daha az hasta alınabilmesine rağmen aradaki fark %10’dan fazla olduğu için vazopresör sonrası bir saat içinde antibiyotik başlanması tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmesine neden oldu. Buna karşın, çok değişkenli analizde, antibiyotiğe bir saatten sonra başlanmasının, 28 günlük mortalitede anlamlı ölçüde bir artışa neden olmadığı tespit edildi. Bu durumun örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bunu test etmek için iki katı hasta ile aynı bulgulara ulaşılsa lojistik test sonucunun nasıl olacağı kontrol edildi ve antibiyotiğin bir saatten sonra başlanması çok değişkenli analizde de anlamlı sonuçlandı (OO= 2,13 %95 GA 1,12-4,06 p=0,021).

5.2. Sağkalımı Etkileyen Faktörler Dışındaki Başlıca Anlamlı Değişkenler

Literatürde sepsis hastalarında çoğunlukla en sık enfeksiyon odağı olan pnömonidir ve sıklığı %13-64 arasında değişmektedir (80,81,84,85). Buna karşın, bizim çalışmamızda bu oran, literatürde bildirilene göre biraz daha yüksekti (%71,6). Bu durumun, hastanemizde en sık görülen enfeksiyon odağının pnömoni olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Pnömoni ve KİKDE saptanma sıklığının, yataklı birimlerde SŞ tanısı alan olgularda, Acil Servis’te tanı alanlara görece (p=0,009 karşı 0,005) ve hastane kaynaklı SŞ tanısı olan hastalarda, toplum kaynaklı SŞ saptananlara görece istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla (p=0,012 karşı 0,017) bulunmuş olması, bu düşünceyi destekler niteliktedir.

En sık saptanan mikrobiyolojik etkenler dikkate alındığında da yine literatürde bildirilmiş veriler ile uyum içinde, toplum kaynaklı SŞ’de *E.coli*, hastane kaynaklı SŞ’de ise *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. kökenlerinin anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğü, diğer etkenler açısından ise arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (57-64). Karbapeneme dirençli Gram-olumsuz etkenler de beklendiği üzere hastane kaynaklı SŞ’de toplum kaynaklı SŞ’ye göre anlamlı ölçüde daha fazlaydı.

Sınırlı sayıda hastanın değerlendirilmesine karşın, hastane kaynaklı SŞ grubunda C

vitamini ve steroid tedavisinin her ikisini de alan hastaların oranının, toplum kaynaklı SŞ gelişen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Bunun olası sebeplerinin, Acil Servis'te eczaneden ilaç çekiminde yaşanabilen sıkıntılar ve bu önerilere ilgili klinikler açısından Marik protokolüne uyumda yaşanmış farklar olabileceği düşünüldü.

5.3. Genel Mortalite

Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastaların incelendiği Dünya'daki çeşitli çalışmalarda 28 günlük mortalite oranları %21,5-85,5 arasında değişmektedir. Ülkemizden Önal ve ark. (36), Baykara ve ark. (35) ve Gürsoy ve ark. (111) tarafından yapılmış çalışmalarda ise oranlar sırasıyla %42, %75,9 ve %70,7 şeklinde verilmiştir (Tablo 20). Çalışmamızda %73 düzeyindeki bir aylık mortalite oranı, literatürdeki genel mortalite oranlarının içinde ama üst sınıra daha yakın bulundu.

5.4. Birinci Ay Sağkalımı Etkileyen Faktörler

5.4.1. qSOFA ve Sağkalım

Sepsis-3 önerileri ile Sepsis-1 ve 2 önerilerindeki SIRS ve ağır sepsis kavramları terk edilmiştir. Mortalite risk tahmini skorlama sistemi olarak SOFA skoru halen geçerliliğini korumaktadır; qSOFA skorunun kullanımı da yeni bir öneri olarak sunulmuştur (3, 129). Enfeksiyon varlığında qSOFA skorunun iki veya daha fazla olması, doğrudan sepsisin tanımlanmasından çok, kötü prognoz riskindeki artışın öngörülmesine yardımcı olmaktadır. qSOFA, hastane dışındaki ve Acil Servis'teki hastalarda ilk değerlendirme esnasında muhtemel enfeksiyon şüphesi olan ve kliniği kötü sonuçlanabilecek hastalarda prognozun, yatak başında, laboratuvar değerlerine gerek kalmadan, hızla ve tekrarlanabilen şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayan basit bir değerlendirme gerecidir (1).

Sepsis-3 önerileri kapsamında qSOFA skorunun iki ve ikiden büyük olması halinde mortalite oranının %10'dan fazla olacağı bildirilmektedir (1). Nathan ve ark. tarafından Belçika'da yaptığı, 2019 yılında yayınlanan, yoğun bakımda takip edilen ve Sepsis-3 kriterlerine göre tanı konmuş 296 sepsis, 57 SŞ ön tanılı malignite hastasını değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %48,4'ünde qSOFA skoru iki, %14,4'ünde ise üç bulunmuştur. Hastane içi mortalitenin, qSOFA iki olanlarda %36, üç olanlarda ise %67 olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde ise qSOFA skorunda her bir birim başına mortalitenin 1,48 kat arttığı belirtilmiştir (130). Wu ve ark. tarafından 2019 yılında yayınlanan, akut böbrek yetmezliği gelişen kritik yoğun bakım hastalarını incelendikleri çalışmasında ise, hastaların %53,5'i (Sepsis-3 kriterlerine göre) sepsis, %19,1'i SŞ ön tanısı almıştır. Hastaların %53,9'unun qSOFA skoru iki ve daha fazla iken, 90 günlük izlemde mortal seyreden hastaların %63,8'inde qSOFA iki ve ikiden büyük saptanmıştır (131). Çalışmamızda tüm hastalar

değerlendirildiğinde, qSOFA skoru iki olan 58 hastanın (%28,4) birinci ay sağkalım oranı %46,5 iken qSOFA skoru üç olan 146 hastadaki (%71,6) sağkalımın %19,1 olduğu tespit edildi. Çok değişkenli analizde de qSOFA skorunun üç olmasının, birinci aydaki mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlendi (OO= 2,51 %95 GA 1,15-5,47 p=0,02). Belirtilen çalışmaya göre mortalite oranının nispeten yüksek bulunmasının, bizim çalışmamızda yalnızca Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ alt grubunun irdelenmesinden ve qSOFA skoru iki olan hastaların oranının daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

5.4.2. SOFA ve Sağkalım

SOFA skoru SIRS ve qSOFA'ya göre yatan servis hastalarında ve yoğun bakım hastalarında mortalite riskinin tahmin edilmesi açısından daha üstün bir skorlama sistemidir. Bununla birlikte SOFA skoru laboratuvar bağımlı bir inceleme olup detaylı hesaplama ve takip gerektirmektedir. Literatürdeki çalışmalarda da belirtilen kısıtlılıklardan dolayı genellikle sepsis/SŞ tanısının konulduğu ilk tanı anındaki SOFA skorlarının incelendiği görülmektedir (31).

Wu ve ark. tarafından yapılan 2019 yılında yayınlanan, akut böbrek yetmezliği gelişen kritik yoğun bakım hastalarının incelendiği çalışmada Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanısı ile izlenen 206 hastanın tanı konulduğu andaki ortalama SOFA skoru 15 (minimum=13-maksimum=17) bulunmuştur (131). Chen ve ark. tarafından yapılan 2019 yılında yayınlanan, yoğun bakımda takip edilen ve Sepsis-3 kriterlerine göre sepsis ve SŞ ön tanılı hastaları irdeledikleri diğer bir çalışmada ise 30 günlük sağkalımı olan grupta SOFA skoru ortalaması 4 iken ölen grupta 9,7 olarak bulunmuştur (p<0,001) (132). Ülkemizden Baykara ve ark. tarafından yapılan 2018 yılındaki çok merkezli sepsis nokta prevalans çalışmasında ise Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanılı hastalarda SOFA skoru ortalama 11 (minimum=8-maksimum=14) bulunmuştur (35). Bu çalışmada aynı zamanda SOFA skorunun >11 olmasının 30 günlük mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (OO= 1,1 %95 GA, 1,06–1,16, p<0,001). Çalışmamızda Acil Servis dışı yataklı birimlerde SŞ tanısı konulan hastalarda SŞ atağının başlangıcında hesaplanan SOFA skoru, literatürdekine benzer şekilde $11,2 \pm 2,7$ bulundu ve tüm hastaların dahil edildiği çok değişkenli analizde, SOFA skorunun >11 olmasının, 28 günlük mortaliteyi artırdığı belirlendi; ancak elde edilen OO ülkemizde yapılmış diğer çalışmalardan biraz daha yüksek (OO= 3,1 %95 GA, 1,4–6,5, p=0,003) bulundu. Bu durum, Acil Servis'te tanı konulan hastalarda her bir atak başına ortalama SOFA skoru benzer olsa da, Acil Servis'te ölen ve yataklı birime transfer olan hastalardaki 28 günlük sağkalım oranının, yataklı birimlerde SŞ tanısı alan hastalardakine göre daha düşük olması ile ilişkilendirildi (%25,8 vs %33,5 p=0,0016). Sepsis-3 kriterleri esas alınarak yapılmış çalışma

sayısı sınırlıdır ve enfeksiyon odağı, etken mikroorganizmalar ve eşlik eden hastalıklar açısından daha homojen örneklem gruplarına sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

5.4.3. Laktat ve Sağkalım

Arteriyel kan gazında laktat değerinin >2 mmol/L olması, Sepsis-3 önerilerinde SŞ kriteri olarak eklenmiştir (1). Laktatın prognoz üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan sağkalım analizlerinde laktat değeri mortalite açısından bağımsız kriter olarak bulunmuştur. Hipotansif olmayan hastalarda hastane içi mortaliteyi tahmin etmede >4 mmol/L düzeyindeki laktat konsantrasyonunun, %96'lık bir özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (133). Çin'de yapılan ve 2019 yılında yayınlanan Sepsis-3 kriterlerine göre tanı konmuş 1865 sepsis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, laktat değerine göre hastalar <2 ve $>4,9$ mmol/L olarak iki gruba ayrılıp incelenmiş ve iki grubun 30 günlük mortalitesi sırasıyla %33,8 ve %59,2 ($p<0,001$) bulunmuştur. Yüksek laktat düzeyine sahip hastalarda SŞ, laktat düzeyi düşük olanlardakine göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde (sırasıyla %63,2 vs %70,2; $p = 0,002$) daha fazla görülmüştür (134). Acil Servis'teki kritik hastalarda hastane içi mortalite ile laktat düzeyinin ilişkisinin araştırıldığı, 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada ise laktat düzeyi <2 mmol/L olan gruba göre, laktat düzeyi 2-4 mmol/L aralığındaki hastalar (OO= 7,1 %95 GA, 2,22–22,87, $p=0,001$) ve >4 mmol/L olan hastalar için (OO= 29,4 %95 GA, 9,75–89,07, $p<0,001$) mortalite riskinin artmış olduğu rapor edilmiştir (135). Çalışmamızda da hastalar 2-4 mmol/L ve >4 mmol/L olarak iki gruba ayrılıp incelendi ve laktat düzeyi 2-4 mmol/L olan grupta birinci ay sağkalım oranının %38, >4 mmol/L olan grupta ise %16,3 olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizde, laktatı >4 mmol/L olan grupta birinci ayda mortalite riskinin, literatürdekine benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde artmış olduğu (OO= 2,2 %95 GA, 1,09–4,69, $p=0,027$) tespit edildi.

5.4.4. Septik Şok Tanısı Konulan Birim ve Sağkalım

Sepsis ve SŞ yaklaşık %80 oranında toplumda gelişmektedir ve ilk başvuru Acil Servis'e olmaktadır. Diğer %20'lik dilim ise başka bir nedenle hastaneye yatırılan ve hastanede sepsis ve SŞ gelişen hastalardan oluşmaktadır (136). Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde, toplum kaynaklı SŞ tanısı %93,7 oranıyla en sık Acil Servis'te konuldu; bunu Kalp Damar Cerrahisi ve Beyin Cerrahisi klinikleri, sırasıyla %92,5 ve %97,1 ($p<0,00001$) oranında hastane kaynaklı SŞ tanıları ile izledi. Bu bağlamda, Acil Servis'te sepsis ve SŞ hastalarının tanısını koyabilmek ve erken yönetim stratejileri geliştirebilmek birincil hedefler arasında olmalıdır.

Sepsis-2 kriterlerine göre sepsis ve SŞ ön tanılı 17990 vakanın incelendiği ve 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, hastaların %71,8'ine (n=12928) Acil Servis'te, %21'ine (n=3783) yataklı birimde ve %7,1'ine (n=1279) yoğun bakımda sepsis tanısı konulmuştur. Birinci ay sağkalım Acil Servis'te tanı alanlarda %73,3, yataklı birimde tanı alanlarda %58 ve yoğun bakımda tanı alanlarda ise %53,8 saptanmıştır (137). Amerika'da Leisman ve ark. tarafından 2019 yılında yayınlanan, Northwell Sepsis veri tabanındaki 11182 sepsis tanılı hastanın incelendiği çok merkezli çalışmada da hastaların %77,6'sı sepsis tanısını Acil Servis'te, %22,4'ü ise hastanenin yataklı birimlerinde almıştır. Hastane içi sağkalım Acil Servis'te tanı alanlarda %83,2, yataklı birimlerde tanı alanlarda %68,7 olarak rapor edilmiştir (138). Septik şok, sepsise göre daha yüksek oranlarda mortalite ve morbiditeye neden olan sepsis alt kümesidir. Mortalite oranları değişik çalışmalarda sepsis tablosunda %20'lerden, SŞ geliştiğinde %80'lere dek çıkabilmektedir (7,8,9). Septik şok, sepsis geliştikten sonra izlemde ortaya çıkan, sepsise göre daha hızlı müdahale edilmesi ve yönetilmesi gereken bir Enfeksiyon Hastalıkları acilidir. *S.aureus* bakteremisi olan 506 hastanın incelendiği 3026 SŞ hastasının dahil edildiği 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, hastaların %23,4'ü Acil Servis'te, %76,6'sı ise yataklı birimde SŞ tanısı almıştır (139). Japonya'da yapılan, 2020 yılında yayınlanan çok merkezli prospektif, Sepsis-3 kriterlerine sepsis ön tanılı 569 hastanın (107 hasta SŞ) dahil edildiği çalışmada da olguların %55,7'si Acil Servis'te, %40,4'ü yataklı birimlerde ve %4,2'si ise yoğun bakımda tanı almıştır (47). Geniş hasta gruplarına sahip bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, yıllar içinde ilk başvuru halen büyük oranda Acil Servis'e yapılmakta olup, sepsis tanısı da çoğunlukla Acil Servis'te konulmaktadır.

Bizim çalışmamıza sadece SŞ hastaları dahil edildi. Hastalar SŞ tanısını literatür ile uyumlu olarak %31,3 oranında Acil Servis'te, %68,6 oranında ise hastanenin çeşitli yataklı birim ve yoğun bakımlarında aldı. Literatürdeki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda, birinci ay sağkalım Acil Servis'te tanı alanlarda daha düşük (%12,5), yataklı birimde ve yoğun bakımda tanı alanlarda ise %33,5 oranı ile literatürde bildirilen oranlara daha yakın bulundu (106, 111). Acil Servis'te mortalitenin, literatürde belirtilen oranlara kıyasla daha yüksek bulunmasının olası sebeplerinin şunlar olabileceği düşünüldü:

- i) Acil Servis'te tanı alan olguların %51,5'inde Acil Servis'ten herhangi bir kliniğe yatışı olamadan ölüm gerçekleşti. Buna karşın, Acil Servis'ten yoğun bakıma transfer edilebilen hastaların birinci ay sağkalımı %25,8 bulundu. Çalışmamızda Acil Servis'ten yoğun bakıma transfer süresi ortalama $12,7 \pm 15,3$ (minimum=1 – maksimum= 59) saatti. Acil Servis'te ölüm gerçekleşen hastalar hariç, ortalama hastanede yatış süresi ise $14,3 \pm 16,9$ gün bulundu. Acil Servis'ten yataklı birime

transfer olan hastaların yatış süresinin anlamlı düzeyde daha kısa ($10,2 \pm 12,6$ gün) olduğu belirlendi ($p=0,0002$). Çeşitli sebeplerden dolayı Acil Servis'te kalış süresinin uzayabilmesi ve Acil Servis'te yoğun bakım olanaklarının yeterli düzeyde sunulamaması nedeniyle Acil Servis'te SŞ tanısı konulan hastalardaki sağkalımın düşük olabilir.

- ii) Bu duruma neden olabilecek sebeplerden biri de vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanana dek geçen süre olabilir ki bu açıdan da incelendiğinde bir saatten kısa süre içinde tedavi başlanan olgu sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Acil Servis hastalarında daha düşüktü ($p=0,332$).
- iii) Çalışmamızda önemi bir kez daha vurgulanan değişkenlerden qSOFA açısından baktığımızda da, Acil Servis'te tanı konulan 64 hastanın 20'sinde (%31,2) qSOFA skoru iki, 44'ünde (%68,7) üç bulundu. qSOFA iki olan olgularda birinci ay sağkalım oranı %30 iken, qSOFA üç olan hastalarda bu oran %4,5'ti. Septik şok tanısının konulduğu birimler açısından bakıldığında, Acil Servis dışı yataklı birimlerde SŞ tanısı konulanlarda Acil Servis'te tanı konulanlara göre ortalama qSOFA skorunun daha yüksek (2,7-2,6) olduğu ve bu farkın, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın olduğu ($p=0,084$) tespit edildi.
- iv) Çalışmamızdaki diğer önemli bir değişken olan laktat açısından da Acil Servis hastalarının dezavantajlı olduğu gözlenmiştir. Acil Servis'te SŞ tanısı konulan hastalarda laktat değeri, yataklı birimdekilere göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,03$).

Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla sepsis tanısının konulduğu birimleri incelerken SŞ hastaları için özellikle Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ tanısının konulduğu birim bunun özelinde de Acil Servis'te tanı konan hastalar ile kliniklerde tanı konan hastalar ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

5.4.5. Antimikrobiyal Tedavi Başlanma Süresi ve Sağkalım

Antimikrobiyal tedavinin gecikmeli uygulanmasının mortaliteyi artırdığı görüşünü destekleyen kanıtlar sınırlı sayıdadır ve çoğu çalışma geriye dönük analizlerden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bu verilerin çoğu, enfeksiyon bölgesinin tanımlanması, antimikrobiyal tedavi seçiminin uygunluğu, uygulama dozu ve kaynak kontrolü gibi önemli bilgilerden yoksundur. Buna karşın, Sepsiste Sağkalım Kampanyası 2016 kılavuzunda hastalara SŞ tanısı konulduktan sonra bir saat içinde olası mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla ajandan oluşan antimikrobiyal tedavi başlanması

önerilmektedir.

Bu öneriyi destekleyen başlıca çalışmalar şunlardır. Kumar ve ark. tarafından 2006 yılında yayınlanan ve Sepsis-2 kriterlerine göre tanı konmuş 2731 SŞ tanılı olguyu değerlendirdikleri çalışmada, literatürde ilk olarak, SŞ ön tanılı hastalarda antimikrobiyal tedavideki her bir saatlik gecikmede sağkalımın %7,6 azaldığı gösterilmiştir. Hastaların %14,5'ine ilk bir saat içinde, %32,5'ine ilk üç saatte ve %51,4'üne ilk altı saatte antibiyotik başlanmıştır (12). Antimikrobiyal tedavi başlanma zamanı ile sağkalım arasında ilişkiyi inceleyen bir diğer kapsamlı çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nden 2017 yılında yayınlanmış olup, Sepsis-3 kriterlerine göre tanı alan 35000 sepsis hastası ile yapılmıştır. Hastaların %13,3'ü (n=4668) SŞ tanısı ile almıştır. Sepsis tanısı ile izlenen hastaların %27,3'üne tanı sonrası ilk bir saatte antibiyotik başlanmıştır. Bu çalışmada da her bir saatlik gecikme için sağkalımda %1,14'luk bir azalma tespit edilmiştir (94). Sepsiste Sağkalım Kampanyası veri tabanından alınan, 2014 yılında yayınlanan Sepsis-2 kriterlerine göre sepsis ve SŞ ön tanılı 17990 vakanın incelendiği çalışmada ise, antibiyotik uygulamasının tanı sonrası beş saate kadar ertelendiğinde mortalitede fark görülmediği ancak sepsisten şüphelenilen yer (Acil Servis, yataklı servis, yoğun bakım), coğrafi konum, enfeksiyon kaynağı, organ yetmezlikleri, hipotansiyon ve mekanik ventilasyon için düzeltme yapıldıktan sonra antibiyotik uygulamasının saatlik gecikmesine göre mortalitede %7,5 oranında doğrusal artış saptandığı bildirilmiştir (137).

Kore'de yapılan, 2020 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, enfeksiyon şüphesi ya da kanıtlı enfeksiyonu olup vazopresör ihtiyacı veya arteriyel kan gazında laktat >4 mmol/L kriterini sağlayan 2250 Acil Servis hastası değerlendirilmiştir. Prospektif özellikte ve çok merkezli araştırmada hastalar antibiyotik tedavisi başlanma zamanına göre ilk bir saat, bir-iki saat, iki-üç saat ve üç saatten sonra olarak gruplara ayrılmıştır. Çalışmada hastaların %14,8'ine ilk bir saatte, %27,3'üne bir-iki saatte, %24,1'ine iki-üç saatte ve %33,6'sına üç saatte sonra antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Hastane içi toplam mortalite ise %22,8 bulunmuştur. İlk bir saatte tedavi başlanan grupta hastane içi mortalite %16,3 iken diğer gruplardaki mortalite sırayla %19,6, %18,8 ve %21,72 olarak bildirilmiştir (140). Üç saatten sonra antibiyotik tedavisi başlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,006$) daha yüksek mortalite bildirilmiştir (139). Hastaların %90,8'si (bizim çalışmamızdaki %76,5'lik orana göre biraz daha yüksek) uygun antibiyotik tedavisi almıştır. Uygun antibiyotik tedavisi alan hastaların antibiyotik alma zamanlarına göre alt grup analizlerinde bir-iki saat ile üç saatten sonra tedavi başlananlarda anlamlı olarak ($p=0,08$ karşı $p<0,001$) mortalite daha yüksek iken ilk bir saatte ve iki-üç saatte başlananlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,054$). Çalışmada

antibiyotik tedavisinin erken uygulanmasının, uygun antibiyotik kullanan hastaların sonuçlarının iyileştirilmesinde etkili olduğu görülmüş olmakla birlikte antibiyotik uygulamasının gecikmesi ile hastane içi mortalite arasında doğrusal bir ilişki gözlenmemiştir (140).

Rothrock ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan, Sepsis-2 kriterlerine göre ciddi sepsis ve SŞ ön tanılı hastalarda antibiyotik başlanma zamanı ile mortalite arasındaki ilişkiyi irdeledikleri metanalizde altısı prospektif gözlemsel, sekizi retrospektif kohort özelliğinde olan 14 çalışma değerlendirilmiştir. Çalışmaların 10'unda hastane içi mortalite oranları belirtilmiş olup, ilk bir saatte tedavi başlananlarda %11-32 arasında, bir-üç saatte başlananlarda %7-28,3 arasında değişmektedir. Dört çalışmada ise 28 günlük mortalite oranları verilmiş olup ilk bir saatte antibiyotik tedavisi başlananlarda %11,2-34,9 arasında, bir-üç saatte başlananlarda %14-34,5 arasında bildirilmiştir. Tanı sonrası hastaların %5,5-35,2'sine ilk bir saatte, %10-54,3'üne ise bir-üç saatte antibiyotik başlanmıştır (141). Septik şok alt grubundaki üç çalışmada ise hastane içi mortalite oranları ilk bir saatte tedavi başlananlarda %16,9-21,5 arasında, bir-üç saatte başlananlarda %22,2-25,6 arasındadır. İki çalışmada ise 28 günlük mortalite oranları verilmiş olup ilk bir saatte antibiyotik tedavisi başlananlarda %11,2-19,3 arasında, bir-üç saatte başlananlarda %14,9-20,1 arasında bildirilmiştir. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde ciddi sepsis ve SŞ hastalarında antibiyotik tedavisinin başlanma zamanı (ilk bir saatte / bir-üç saatte) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (OR= 1,09 %95 GA 0,98-1,21) (141).

Çalışmamızda antimikrobiyal tedavi hastaların %26,4'üne ilk bir saatte, %11,2'sine bir-üç saatte ve %62,2'sine üç saatten sonra başlandı. Hastaların birinci ay sağkalımı %26,9 idi. Vazopresör açılmasından sonraki süreye göre erken ve geç antibiyotik başlanan gruplar karşılaştırıldığında yedinci gün sağkalım erken grupta geç gruba göre daha yüksek oranda olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna karşı birinci ay sağkalım erken grupta anlamlı olarak ($p=0,021$) daha yüksekti. Birinci ay sağkalım beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde vazopresör açıldıktan sonra erken Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme ile de ilişkiliydi ($p=0,0002$). Vazopresör açılması sonrası ilk bir saat içinde konsültasyon istenen hastaların %55,3'ünde, bir saatten sonra istenenlerin ise %29,3'ünde konsültasyon sonrası ilk bir saatte antimikrobiyal tedavi başlandı. Literatürde benzer çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamamasına karşın sepsis farkındalığının yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülen erken konsültasyon istenen hastalarda erken dönemde tedavinin beklendiği gibi daha sık başlanabildiği görüldü.

İlk bir saatte tedavi başlananlarda sağkalım tek değişkenli analizde istatistiksel olarak

anlamli olarak daha yüksekti. İlk  ve altı saatte başlanan gruplar diğer hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım azalmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamli değildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise antimikrobiyal tedavinin bir saatten sonra başlanması istatistiksel olarak anlamli olmamakla birlikte (OO= 1,77 %95 GA 0,84-3,76 p=0,13) artmış 28 günlük mortalite ile ilişkili tespit edildi.

Literatürde sepsis ve Sş kriterleri açısından oldukça farklı tanımlamalara sahip çalışmalar bulunmaktadır. Sepsis-3 nerileri doğrultusunda sınırlı sayıda çalışma olup literatür ile uyumlu olarak ilk bir saatte antimikrobiyal tedavi başlanan hasta sayısı çalışmamızda da olduğu gibi göreceli olarak düşüktür. Buna karşın çalışmamızda ki oran (%26,4) Sepsis-2 kriterlerine göre yapılan Castano ve ark (%8) (142), Hwang ve ark. (%9,9) (143), Whiles ve ark. (%11,4) (95), Kumar ve ark. (%14,5) (144), Ko ile ark. (%14,8) (140) tarafından yapılan çalışmaların üstünde, Li ve ark. (%27,3) (94), De Groot ve ark. (%28,3) (145) tarafından yapılan çalışma verileri ile de benzerdir.

Literatürdeki alışmalar çoğunlukla Sepsis-2 kriterlerine göre sepsis ve Sş n tanılı hastaları incelemektedir. Buna karşın, Sş hele ki Sepsis 3 kriterlerine göre tanımlanmış Sş ağır sepsise göre daha fazla mortaliteye neden olmaktadır (146). Sepsis-3 kriterlerine göre Sş n tanılı hastaların antibiyotik tedavisi başlanma zamanına göre sağkalım çalışmaları oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızdaki birinci ay sağkalım oranlarının daha düşük bulunması yeni kriterlere göre hastaların incelenmesine bağlandı. Ancak bizim çalışmamızda da antibiyotik tedavisinin gecikmesi ile 28 günlük sağkalım arasında tek değişkenli analizde anlamli ilişki bulunmasına rağmen muhtemelen hasta sayısının göreli az olmasından dolayı çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanmadı. Verilerimiz sağkalımı etkileyen tek faktörün antimikrobiyal tedavi olmadığını desteklemektedir. Bundan sonraki çalışmalarda, çalışmamızda lojistik regresyon analizinde anlamli çıkan değişkenlere ek olarak, kaynak kontrolü, sepsis demetlerine uygunluk ve destek tedavi uygulamalarının da kritik bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği düşünmektedir.

Günlük pratik uygulamada antimikrobiyal tedavinin başlanmasında gecikmeye neden olabilen birçok faktör mevcuttur. Bunlar arasında, sepsis/Sş tanısı konmasındaki zorluklar, bu zorluklara bağlı gecikmiş tanı, dolayısıyla antimikrobiyal tedavi seçimi ve kullanımı ile ilgili geri ödeme kurumunun düzenlemeleri (geniş spektrumlu antibiyotiklerin geri ödemesi için Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu gerekliliği) gereği zorunlu konsültasyon sürecinin gecikmesi, bazı ilaçlar için ek ilaç kullanım raporu gerekliliği, bazı durumlarda hastane bilgi işlem sisteminden kaynaklanan gecikmeler, ek olarak doktor, hemşire ve personelden kaynaklanan (elektronik sistemden ilaç isteği yapma, ilaç emri girme, uygulama gecikmeleri

vs.) sayılabilir. Hasta bazında bunların hepsi ya da bazıları nedeniyle antimikrobiyal tedavi gecikebilmektedir.

Tüm bunlara ek olarak yetersiz sayıda sağlık personeli de artmış mortalite ve morbidite ile sonuçlanan sağlık hizmeti ile yakından ilişkilidir (147,148). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı standartlarına göre hemşire başına düşen maksimum hasta sayısının birinci basamak YBÜ'lerde beş, ikinci basamakta üç ve üçüncü basamakta iki olması gerekmektedir. Yardımcı sağlık personeli ve hekimler için belirlenmiş bir standart yoktur (149). Ülkemizde 22 şehirden 41 merkezin dahil edildiği hastanelerdeki sağlık personeli [enfeksiyon kontrol hemşiresi, hemşire ve personel] yeterliliğinin incelendiği Uyan ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan Karia çalışmasında hemşire başına düşen hasta sayısı; birinci basamak YBÜ'lerde genellikle beş ve altında, üçüncü basamak YBÜ'lerde genellikle ikinin üstünde olduğu saptanmıştır. Diğer sağlık personelleri başına düşen hasta sayısı mesai içi minimum 3,8 ve maksimum 4,9; mesai dışı ise minimum 5 ve maksimum 7,7 bulunmuştur (150). Hastanemizdeki YBÜ'lerde bulunan hemşire ve personel sayısının dönem dönem standartların altında kalabildiği bilinmektedir, bu durumun da tanı ve tedavi sürecini aksatan ve gecikmelere neden olma potansiyeli olan faktörlerden olduğu düşünülmektedir (151).

Çalışmamızda hastanemizde vazopresör başlandıktan sonra Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonunun hastaların yalnızca %54,8'inde ilk saatte istendiği ve yaklaşık %26,4'ünde antibiyotiğin ilk bir saatte başlanabildiği görüldü. Konsültasyon istenmesi sonrası antimikrobiyal tedavinin hastanın değerlendirilmesi, tedavinin eczaneden temini (uygun personel vs. bulunması) ve uygulaması süreçleri ardından başlanabilmesinin, tedavinin başlanmasındaki görece gecikmelerin merkezimizdeki bir diğer bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bütün bu dezavantajlara rağmen daha önce de belirtildiği gibi gelişmiş ülkeler dahil ilk bir saatte antibiyotik başlanabilme oranı %30 üzerinde bildirebilen çalışma saptanmamıştır (94, 95, 140, 142, 143, 144, 145, 152).

Mevcut kanuni düzenlemeler dahilinde Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine eczacıdan bağımsız, konsültanların yönetebileceği ve ilacı elden götürüp sonradan gerekli çevrimiçi işlemlerin yapılmasına olanak tanıyacak bir sistemin, antibiyotik başlanma süresini kısaltabileceği ve bu şekilde, ilk bir saatte başlanan antibiyotik oranının artırılabilceği kanısındayız. Nitekim pratikte, çalışmamızda ilk bir saatte antibiyotik tedavisi başlanan hastaların bir kısmında antibiyotikler klinikteki mevcut ilaçlardan elden götürüldü ve bu şekilde hızlı tedavi başlanabildi.

5.5. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı antimikrobiyal tedavinin vazopresör başlandıktan

tam olarak ne kadar süre sonra başlandığının bazı hastalarda dakika bazında değerlendirilemeyip zaman aralığı olarak değerlendirilebilmiş olmasıdır. Bunun sebebi hastanemizde elektronik hasta uygulamasına her kliniğin farklı zamanda geçiş yapması nedeniyle elektronik sisteme geçiş öncesi kullanılan kağıt dosya-kayıt döneminde ilacın Enfeksiyon Hastalıkları onay zamanına göre hasta dosyalarındaki uygulama zamanının dikkate alınmış olmasıdır. Elektronik sisteme vazopresör ve antimikrobiyallerin hastaya başlanma, ilacın hastaya uygulanma zamanı ile bu değişkenlerin elektronik sisteme girildiği an arasında en azından bazı hastalarda bir miktar fark olmuş olabilir.

Hastaların bir kısmında konsültasyon istendikten sonra sözlü değerlendirme ile telefon ile tedavi önerisinde bulunuldu, sonrasında yerinde ayrıntılı değerlendirilerek konsültasyon sistemden tamamlandı. Hastane eczanesinden tedavi temin edilene kadar geçen süre kaybını önlemek adına bir dönem elde antibiyotikler ile konsültasyona gidilerek antibiyotik daha kısa sürede uygulanabildi ancak devamlılığı sağlanamadı.

Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık, SŞ tanısının konulduğu 0. saatteki antimikrobiyal tedavi, kültür uyumluluğu ve laboratuvar değerlerinin incelenmesinin ve izlemde bu verilerdeki değişikliklerin analiz edilmesinin mümkün olmamasıdır.

Sağkalımı etkileyen diğer faktörler arasında bulunan antimikrobiyal tedavi dışı vazoaktif medikasyonlar, kortikosteroidler, kan ürünlerinin replasmanı, immunglobulinler, antikoagülan ajanlar, mekanik ventilasyon desteği, sedasyon ve analjezi uygulamaları, plazma glikoz kontrolü, renal replasman tedavisi, bikarbonat tedavisi venöz tromboemboli / stres ülser profilaksisi ve nütrisyon gibi değişkenler (146) çalışmamızda incelenmedi. Antimikrobiyal tedavinin geç başlanmasının olası nedenlerinden biri olan Sepsiste Sağkalım Kampanyası ilk bir saat tedavi paketine uygunluk oranının değerlendirilmesi de çalışmaya başlanmasının ardından tanımlandığı için yapılmadı (11).

Batın içi enfeksiyon odaklı SŞ ön tanı olguların kaynak kontrolü açısından yeterli veri elde edilememesi ve nötroopenik ateş ön tanı olguların da özel konak olması nedeniyle dışlanmış olması diğer kısıtlılıklardır.

Çalışmaya yalnızca tez öğrencisi ve tez danışmanı ilgili öğretim üyesi tarafından değerlendirilmiş hastalar dahil edildi. Bu ölçüt ile hastaların klinik olarak değerlendirilmesinde ve tedavi yaklaşımlarında standardizasyonun sağlanması amaçlandı.

5.6. Çalışmanın Değeri

Çalışmamız, Sepsis-3 kriterlerine göre tanımlanmış SŞ alt kümesinde yapılmış homojen bir araştırmadır. Bu kriterler ile yapılmış ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin incelendiği, vazopresör başlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi başlanma süresi ile mortalite arasındaki

ilişkiyi araştıran Türkiye’deki ilk, Dünya’daki sınırlı sayıda çalışmadan biridir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis-3 önerilerinin sunulduğu, en son 2016 yılında güncellenen Sepsiste Sağkalım Kampanyası doğrultusunda 2018 yılında “bir saat tedavi demeti” geliştirilmiştir. Bu bağlamda hastalara SŞ tanısı konduktan sonra bir saat içinde olası enfeksiyon odağına yönelik geniş spektrumlu damar içi ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması en temel öneriyi oluşturmaktadır. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi görmekte olan ve Sepsis-3 kriterlerine göre SŞ ön tanısı almış olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Hastalar Sepsis-3 önerileri doğrultusunda vazopresör başlandıktan sonra ilk antimikrobiyal tedavi alımı bir saat içinde olanlar (erken grup) ve bir saatten geç olanlar (geç grup) olarak iki gruba ayrıldı. Erken gruptaki hasta sayısı 54 (%26,4), geç gruptaki hasta sayısı 150 (%73,5) idi. Vazopresör açılmasından sonraki ilk bir saatte tedavi başlanan hastalarda birinci ay sağkalım diğer hastalara göre istatistiksel olarak yüksekti (21/54-%38,9 karşı 34/150-%22,7 p=0,021).

Tek değişkenli analizde birinci ay sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri; birinci saatte antibiyotik başlanması (21/54-%38,9 karşı 34/150-%22,7 p=0,021), SŞ tanısı konulan birim (Acil Servis / yataklı birim) (8/64-%12,5 karşı 47/140-%33,5 p=0,001), SŞ tanısı konulduğu esnadaki SOFA (SOFA<11 33/70-%47,1 karşı SOFA≥11 22/134-%19,1 p=0,00007) ve qSOFA skorları (qSOFA 2 27/58-%46,5 karşı qSOFA 3 28/146-%16,4 p=0,000002) ile arteriyel kan gazındaki laktat değeri (laktat 2-4 mmol/L 38/100-%38 karşı Laktat≥4 mmol/L 17/104-%16,3 p=0,000049) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise SŞ

tanısının konulduğu birimin Acil Servis olması ($p = 0,005$, $OO = 3,8$, %95 GA= 1,4-9,6), SOFA skorunun ≥ 11 olması ($p = 0,003$, $OO = 3,1$, %95 GA = 1,4-6,5), qSOFA skorunun üç olması ($p = 0,02$, $OO = 2,5$, %95 GA = 1,1-5,4) ve arteriyel kan gazında laktat değerinin ≥ 4 olması ($p = 0,027$, $OO = 2,2$, %95 GA = 1-4,6) birinci ay mortalite ile ilişkili tespit edildi.

Bu bağlamda şu önerilerde bulunmaktayız;

Septik şok tanı ve tedavisine ilişkin farkındalığın Acil Servis ve hastanenin tüm birimlerinde artırılmasına yönelik eğitim programları oluşturulmalıdır.

Hasta başına düşen hemşire ve personel sayısı ile ilgili gerekli eksiklikler tamamlanmalıdır.

Hastane çapında vazopresör başlanan her hasta SŞ varlığı açısından değerlendirilmeli şüphe varsa acil Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu istenmelidir.

Vazopresör başlanan her hasta için olgunun elektronik hasta dosyasında hastanın Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenmesi açısından değerlendirilmesi için ilgili hekime uyarı niteliğinde öneri kutucuğu eklenmelidir.

Elektronik hasta dosyasında özellikle YBÜ'lerde yatan hastalar için elektronik sistem üzerinden düzenli SOFA skoru ölçümü ve iki puanlık artışlarda ilgili hekime hastanın sepsis açısından değerlendirilmesini içeren öneri kutucukları eklenmelidir.

Tedaviye en kısa sürede başlamak adına ilacın eczaneden gelme süresini ortadan kaldırmak için Enfeksiyon Hastalıkları konsültanlarının SŞ konsültasyonuna giderken ellerinde antimikrobiyal tedavi ile gitmelerini kolaylaştırabilecek uygulanabilir ve sürdürülebilir bir sistem geliştirilmelidir.

Yerel ve hastane direnç verileri göz önüne alınarak SŞ ön tanılı hastalara yönelik olası enfeksiyon odaklarına göre standart tedavi rejimleri geliştirilmeli ve bu rejimlerin etkinlikleri direnç verileri ile birlikte düzenli olarak analiz edilmelidir.

Septik şok ön tanılı tüm hastalardan periferik kan kültürü ve olası enfeksiyon odağına yönelik tüm kültürler tedavi başlamadan önce gönderilmelidir ve 72.saatte hayatta olan hastalar sonuçları ile tekrar değerlendirilmelidir.

Septik şok hastalarının Acil Servis'ten yoğun bakımlara geçirilmesi için öncelik verilmesi ya da ilgili branş hekimlerince hızlıca sevk edilmesi hastaların yoğun bakıma hızlı geçiş oranlarını artırabilir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
- 2) Vincent JL, Moreno R, Takala J. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
- 3) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A 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):762-74.
- 4) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2020 Jan 18;395(10219):200-11.
- 5) Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:906-26.
- 6) Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. Crit Care Med. 2014;42:625-31.
- 7) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The

ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.

8) Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *Jama* 313 (10):1055-57.

9) Ou SM, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Chen TJ et al. Long-Term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194 (2):209-217.

10) Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *Journal of intensive care medicine* 29(2):87-95.

11) Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update.

12) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.

13) Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in Mainland China. *PLoS One*. 2014;9:e107181.

14) Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-negative severe sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*. 2016;150:1251-9.

15) Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: Microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977; 86:456–471.

16) McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92–100.

17) Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):462-7.

18) Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Abdulkareem AA, Tamim HM, Al-Shirawi N et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2305-15.

19) Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):91-100.

20) Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after

study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-38.

21) Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med* 2006;32:2077.

22) Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A, Sepsis and septic shock: A History. *Crit Care Clin* 2009;25:83–101.

23) Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: What is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22:503–19.

24) Cerra FB. The systemic septic response: Multiple systems organ failure. *Critical care clinics*. 1985;1(3):591-607.

25) Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:3-9.

26) Member of the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

27) Member of the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

28) Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.

29) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001; 29(7):1303–10.

30) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580.

31) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001, 286(14), 1754-58.

32) Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35 Suppl 2:66-88.

33) Kübler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszyński W, Karpel E et al. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47:7-13.

34) Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*

2008;12:158.

- 35) Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F et al. 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.
- 36) Önal U, Uyan A, Akdağ D, Akyol D, Bulut C, Uysal S et al. Septik şok prognozunda yüksek laktat düzeyi ve qSOFA skorunun yeri. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2017;6:1:1-187.
- 37) Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis incidence: A population-based study. *Open Forum Infect Dis* 2016 Dec 8;3(4):207.
- 38) Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA* 2017 Oct 3;318(13):1241-49.
- 39) Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Laer MV, Claessens YE, Avondo A et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):301-08.
- 40) Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut*. 2018 Oct;67(10):1892-99.
- 41) Driessen RGH, Van de Poll MCG, Mol MF, Mook W, Schnabel RM. The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of Sepsis-2 and Sepsis-3 definitions. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Mar;50(3):207-13.
- 42) Howitt SH, Herring M, Malagon I, McCollum CN, Grant SW. Incidence and outcomes of sepsis after cardiac surgery as defined by the Sepsis-3 guidelines. *Br J Anaesth*. 2018 Mar;120(3):509-16.
- 43) Ljungström L, Andersson R, Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden – A prospective population-based study. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0225700.
- 44) Verboom DM, Frencken JF, Ong DS, Horn J, Van der Poll T, J. M. Bonten M et al. Klein Klouwenberg Robustness of Sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2019 Aug 29;7:46.
- 45) Tian HC, Zhou JF, Weng L, Hu XY, Peng JM, Wang CY et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Sep 5; 132(17): 2039–45.
- 46) Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE, Maile MD, Sigakis M, Schwann TA. A comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3

(Sequential Organ Failure Assessment Based) definitions-A multicenter retrospective study. Crit Care Med. 2020 Sep;48(9):1258-64.

47) Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between Sepsis-2 and Sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU). J Intensive Care. 2020 Jun 30;8:44.

48) Vucelić V, Klobučar I, Duras-Cuculić B, Grginić AG, Prohaska-Potočnik C, Jajić I et al. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. Croat Med J. 2020 Oct 31;61(5):429-439.

49) Akın A, Alp E, Altındış M, Azak E, Batırel A, Çağ Y, Durmuş G et al. Current diagnosis and treatment approach to sepsis. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2018;7:17.

50) Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-91.

51) Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set: Elsevier Health Sciences; 2014.

52) Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. The Journal of Trauma 1988; 28; 896-904.

53) Çelik S, Olgun N. Hiperglisemi ve hipoglisemi, Türk Yoğun Bakım Dergisi Cilt 6, Sayı 2/2008.

54) Yel C. Sepsisli hastalarda end tidal karbondioksit ve kan laktat düzeyi arasındaki ilişkinin karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi), Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2014.

55) Puskarich MA, Jones AE. Sepsilevis. In: Tintinalli JE (Eds), Emergency Medicine: A comprehensive study guide (7th ed), McGraw-Hill 2016; 1021-1029.

56) Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with Gram-negative bacteremia. J Infect. 2011 Jan;62(1):26-33.

57) Hsiao CY, Yang HY, Chang CH, Lin HL, Wu CY, Hsiao MC et al. Risk factors for development of septic shock in patients with urinary tract infection. Biomed Res Int. 2015;2015:717094.

58) Sharshar, T, Annane D, Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, François et G. The neuropathology of septic shock. Brain Pathol. 14, 21–33 (2004).

59) Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Intensive Care Med, 2009;35:1255-

1260.

- 60) Birgöl M. Sepsiste böbrek ve karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri güncel bilgiler ışığında sepsis sempozyum dizisi No:51 2006; 35 – 43.
- 61) Ghosh S, Walters HD, Joist JH, Osborn TG, Moore TL. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1993 Aug;20(8):1406-8.
- 62) Senoglu N. Olgularla yoğun bakım protokolleri. Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2019.
- 63) Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331: 1338.
- 64) Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987; 91:883.
- 65) Upperman JS, Deitch EA, Guo W et al. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock* 1998; 10:407.
- 66) Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:444.
- 67) Rosengarten B, Hecht M, Auch D, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):140-7.
- 68) Lynn WA. Sepsis: Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London 1999; 613–27.
- 69) Povoia P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235-43.
- 70) Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 28:1351–6.
- 71) Brunkhorst FM, Heinz U, ForzyckiIntens ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Care Med* 1998;24: 888-892.
- 72) Creamer A, Keep J. Imaging in severe sepsis and septic shock: is early radiological identification of occult sources of infection needed? *Crit Care.* 2014; 18(Suppl 2): P12
- 73) Goldenberg S. Molecular-based diagnostics, including future trends. *Medicine.* 2013;41:663-6.
- 74) Mylotte JM, Tayara A. Blood cultures: clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:157-63.
- 75) Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998;2:182 - 7.

- 76) Riedel S, Carroll KC. Early identification and treatment of pathogens in sepsis: Molecular diagnostics and antibiotic choice. *Clin Chest Med*.2016;37:191-207.
- 77) Witt MD, Chu LA. Yoğun Bakım Hastalarında İnfeksiyonlar. In: Bongard FS, Sue DY, Current Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi, 3. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004; 359-352.
- 78) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348:1546-1554.
- 79) Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007;33:435-43.
- 80) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson N, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007 May;35(5):1284-9.
- 81) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.
- 82) Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37:222-32.
- 83) Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1204-13.
- 84) Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT. Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:577-83.
- 85) Güler H, Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, Sınırtaş M, Öztürk Ç et al. Community-acquired sepsis: Retrospective evaluation of 125 cases. *FLORA*. 2010;15:11-5.
- 86) Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. 2010;138:298-304.
- 87) Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017;41:170-6.
- 88) Zarakolu P, Akova M. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):103-108.
- 89) Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert

proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection. 2012;18(3):268-81.

90) Lat I, Daley MJ, Shewale A, Pangrazzi MH, Hammond D, Olsen KM. A multicenter, prospective, observational study to determine predictive factors for multidrug resistant pneumonia in critically ill adults: The DEFINE study. Pharmacotherapy 2018.

91) Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. Intensive Care Med 2012;38:1930-45.

92) Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance(CAESAR). Annual Report 2017. World Health Organization; 2017.

93) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011;52:18-55.

94) Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:856-63.

95) Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. Crit Care Med. 2017;45:623-9.

96) Marshall JC, Al Naqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. Crit Care Clin. 2009;25:753-68.

97) Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. Crit Care. 2014;18:R87.

98) Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Ferrera C et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. Eur Heart J. 2013;34:1999-2006.

99) Tabakoğlu E, Durgut R. Oxidative stress in veterinary medicine and effects in some important diseases. AVKAE Derg. 2013, 3(1),69-75.

100) Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. BioFactors. 2009;35(1):5-13.

101) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R et al.

Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA 2009;301:2362-75.

102) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26:645-50.

103) Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999;27:723-32.

104) Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. Crit Care 2018;22(1):283.

105) Mahapatra S, Heffner AC. Septic shock. treasure island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Last Update: November 21, 2020.

106) Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between Sepsis-2 and Sepsis-3 populations using a national critical care database. Br J Anaesth. 2017 Oct 1;119(4):626-36.

107) Papadimitriou-Olivgeris M, Aretha D, Zotou A, Koutsileou K, Zbouki A, Lefkaditi A et al. The role of obesity in sepsis outcome among critically ill patients: a retrospective cohort analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:5941279.

108) Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, Lim KS, Huh JW et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3. Crit Care Med. 2018 Jun;46(6):e489-e495.

109) Hernandez G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock. JAMA. 2019 Feb 19;321(7):654-64.

110) Scheer CS, Kuhn SO, Fuchs C, Vollmer M, Modler A, Brunkhorst F et al. Do Sepsis-3 criteria facilitate earlier recognition of sepsis and septic shock? A retrospective cohort study. Shock. 2019 Mar;51(3):306-11.

111) Gürsoy C, Yaşar E, Eyüboğlu G, Gümüş Demirbilek S. Sepsis ve septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatan olguların taburculuk sonrası 90 günlük mortalite ve tekrar hastane başvuru oranları. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2019;6(2):81-85.

112) Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock. JAMA. 2020 Feb 4;323(5):423-431.

- 113) Chang P, Liao Y, Guan J, Guo Y, Zhao M, Hu J et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: A randomized controlled trial. *Chest*. 2020 Jul;158(1):174-182.
- 114) Gaini S, Relster MM, Pedersen C, Somuncu Johansen I. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int J Infect Dis*. 2019 Jan;78:1-7
- 115) Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest*. 2014;146:1205-13.
- 116) Madaline T, Feldmesser M, Chung P, Daily J, Desruisseaux M, Hochman S et al. Building bridges: improving antibiotic prescribing in the emergency department. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1(Suppl 1):S99. Abstract 228.
- 117) Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, Attard L, Badia L, Bartoletti M. Infectious Diseases Team for the early management of severe sepsis and septic shock in the Emergency Department. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1253-59.
- 118) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP) <https://www.cdc.gov/sepsis/prevention/index.html>. (Erişim tarihi 24/5/2021).
- 119) World Health Organization 2018. https://www.who.int/infection-prevention/campaigns/clean_hands/Sepsis_infographic_A3.pdf?ua=1 (Erişim tarihi 24/5/2021).
- 120) The 2030 World Sepsis Declaration-Goals and Key Targets for the Next Decade (<https://www.worldsepsisday.org/declaration>) (Erişim tarihi 24/5/2021).
- 121) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
- 122) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org>.
- 123) Testing ECoAS. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST, Basel, Switzerland.
- 124) Men ageing and health achieving health across the life span, World Health Organization 2011. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf) (Erişim tarihi 22/8/2021).
- 125) Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J et

al. ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2:380–386.

126) Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:259–272.

127) Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840–851.

128) 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;43:304–377.

129) Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87.

130) Nathan N, Sculier JP, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Dragos G, Meert AP. Sepsis and septic shock definitions in patients with cancer admitted in ICU. *J Intensive Care Med*. 2021 Mar;36(3):255-261.

131) Wu V, Chueh SCJ, Chang JT, Hsu BG, Ostermann M, Chu TS. Acute kidney injury and septic shock-defined by updated Sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Clin Med*. 2019 Oct 18;8(10):1731.

132) Chen QH, Shao J, Liu WL, Wang HL, Liu L, Gu XH et al. Predictive accuracy of Sepsis-3 definitions for mortality among adult critically ill patients with suspected infection. *Chin Med J (Engl)*. 2019 May 20; 132(10): 1147–53.

133) Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA*. 1994 Dec 7;272(21):1678-85.

134) Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, Wu H. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Apr 30;27(1):51.

135) Chebl RB, El Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 25: 69.

136) Chanu Rhee, Raymund Dantes, Lauren Epstein, David J Murphy, Christopher W Seymour

et al. CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1241-49.

137) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014;42:1749–1755.

138) Daniel E Leisman, Catalina Angel, Sandra M Schneider, Jason A D'Amore, John K D'Angelo, Martin E Doerfler. Sepsis presenting in hospitals versus Emergency Departments: Demographic, resuscitation, and outcome patterns in a multicenter retrospective cohort. J Hosp Med. 2019 Jun 1;14(6):340-48.

139) Keith A Corl, Fatima Zeba, Aisling R Caffrey, Matthew Hermenau, Vrishali Lopes, Gary Phillips et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Crit Care Med. 2020 Apr;48(4):525-532.

140) Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH et al. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. Am J Med. 2020 Apr;133(4):485-491.e4.

141) Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, Schinkel M, Guetschow B, Myburgh C. Immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. Ann Emerg Med. 2020 Oct;76(4):427-441.

142) Castaño P, Plaza M, Molina F, Hincapié C, Maya W, Cataño J. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. Trop Med Int Health. 2019 Feb;24(2):175-184.

143) Hwang SY, Shin J, Jo IJ, Park JE, Yoon H, Chul Cha W. Delayed antibiotic therapy and organ dysfunction in critically ill septic patients in the Emergency Department. J Clin Med. 2019 Feb 8;8(2):222.

144) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009;136:1237-48.

145) Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, Van Amstel P, Linzel D et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. Crit Care. 2015 Apr 29;19(1):194.

146) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for

sepsis and septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:762–777.

147) Needleman J, Buerhaus P, Pankratz VS, Leibson CL, Stevens SR, Harris M. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. N Engl J Med. 2011;364:1037-45.

148) Sevinç S, Türkmen E, İlhan M. The nursing workforce in critical care units in University and Private hospitals in Turkey. Yoğun Bakım Derg. 2014;5:5-10.

149) Yataklı sağlık tesislerinde yoğun bakım hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında tebliğde değişiklik yapılmasına dair tebliğ, Ek-1 (Erişkin Yoğun Bakım Servislerinin Asgari Donanım, Personel ve Hizmet Standartları. Resmi Gazete, 16 Ağustos 2015.

150) Uyan A, Durmuş G, Sezak N, Pepe F, Kaygusuz T, Öztoprak N et al. Is nurse workforce sufficient in intensive care units in Turkey? Results of the multicenter Karia study. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2017;6:20.

151) Dikiş D, Kepeli N, Küçükler ND, Ulusoy B, Korkmaz N, Akşit Barık Ş et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde hemşire ve personel başına düşen hasta sayısının değerlendirilmesi. Uluslararası Hemşirelikte Yönetim Kongresi; 2014.

152) Alam N, Oskam E, Stassen PM, Van Exter P, Van de Ven PM, Haak HR. Prehospital antibiotics for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):40-50.



8.EKLER

8.1. Etik Kurul Onay Formu

T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbiletik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Oğuz Reşat Sipahi
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Deniz Akyol, Prof. Dr. Fatma Feriha Çilli Doç.Dr. Ebru Sezer	
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
DESTEKLEYİCİ		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	
BİLGİLENDİRME FORMU		
VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 21-4.1T/27	Tarih: 15.04.2021
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Güzide AKSU

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dali	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Güzide AKSU Başkan	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tolga AKŞİT (Başkan Yardımcısı)	Antrenörlük Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye(Raportör)	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.		☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Dr. Öğr. Üyesi Aysun EKŞİOĞLU Üye	Ebelik AD.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Üye	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı:	Onay Belgesi	Sayfa
Prof. Dr. Güzide AKSU		1/2



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI Septik şok ön tanılı olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidiş etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu: 21-4.1T/27				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN Üye	Çocuk Ruh Sağlığı	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Prof. Dr. Çağdaş EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜRYENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	ONLINE KATILMADI
Doç. Dr. Banu SARSIK KUMBARACI	Tıbbi Patoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr.M. Nuri YILDIRIM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D. Çocuk	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	ONLINE KATILDI

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
Prof. Dr. Güzide A.

su Onay Belgesi

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
22	28.09.2011/05	2/2

8.2. Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Bu çalışmanın adı ‘Septik şok ön tanılı olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi’dir.
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmanın öncelikli amacı, Ege Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve diğer yataklı birimlerinde yatarak tedavi görmüş toplum ve hastane kaynaklı SŞ ön tanılı olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe etkisinin belirlenmesi, diğer amaçları ise etkenlerin ampirik tedavi kapsayıcılığına, ampirik tedavi seçiminin bir aylık mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Bu araştırma kapsamında sizin hastane yatışınız sırasında aşağıda belirtilen bilgilerinizi içeren bir form doldurulacaktır. Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar) Yattığı klinik, hastaneye yatış tarihi, SŞ kliniği gelişme tarihi ve saati Olası enfeksiyon odakları Laboratuvar parametreleri (CRP, PCT, arteriyel kan gazında laktat, Mart 2020 sonrası COVID-19 PZR) COVID-19 ile enfekte hastaların toraks BT sonucu Septik şok döneminde gönderilen kültür (kan, solunum, idrar) sonuçları Ampirik olarak başlanan antibiyotik ve antifungal ilaçlar ile başlanma tarihleri ve saatleri Uygulanan antibiyotik dışı tedaviler (vazopresör, steroit, C-vitami, tiyamin) Tedavi sonu, birinci hafta ve birinci ay sağkalım verileri kaydedilecektir.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Herhangi bir tedavi söz konusu değildir.
Ne kadar zamanınızı alacak? 10-15 dakika
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Araştırmaya 672 olgunun dahil edilmesi planlanmıştır.

Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bakteriyojoloji Laboratuvarı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?

Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar)

Yattığı klinik, hastaneye yatış tarihi, SŞ kliniği gelişme tarihi, zamanı ve yeri

Olası enfeksiyon odakları

Laboratuvar parametreleri (CRP, PCT, arteriyel kan gazında laktat, Mart 2020 sonrası COVID-19 PZR)

COVID-19 ile enfekte hastaların toraks BT sonucu

Septik şok döneminde gönderilen kültür (kan, solunum, idrar) sonuçları

Ampirik olarak başlanan antibiyotik ve antifungal ilaçlar ile başlanma tarihleri ve saatleri

Uygulanan antibiyotik dışı tedaviler (sıvı, inotrop, steroid, C-vitamini, tiyamin)

Tedavi sonu, birinci hafta ve birinci ay sağkalım verisi kaydedilecektir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Araştırmanın sonunda toplum ve hastane kaynaklı SŞ ön tanılı olgularda ampirik tedavi başlanma zamanının klinik gidişe, etkenlerin ampirik tedavi kapsayıcılığına ve ampirik tedavi seçiminin bir aylık mortalite üzerine etkisi olup olmadığını göreceksiniz.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

-Gebe hastalar

-18 yaşın altında olan hastalar

-Onam vermeyen hastalar

-Septik şok kliniği geliştikten sonra dış merkeze sevk edilenler

-Batin içi enfeksiyon odağı olan hastalar

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Herhangi bir zarar öngörülmemektedir.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Katılmak istemeyen katılımcılar çalışma dışı bırakılacaktır.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Alternatif bir yöntem bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Hayır, size bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Hayır, size bu çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ücret ödemeyeceksiniz. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1- **Adı, soyadı:** Oğuz Reşat SİPAHİ

2- **Ulaşılabilir telefon numarası:** 0 (232) 390 33 05

3- **Görev yeri:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin	İMZASI
--	--------

ADI & SOYADI			
ADRESİ			
TELEFONU			
TARİH			



8.3. Olgu Rapor Formu

HASTA BİLGİLERİ

Hastanın protokol numarası:

Yaşı (Gün/ay/yıl):

Hastanın cinsiyeti: 1. Kadın 2. Erkek

Hastaneye yatış tarihi (Gün/ay/yıl):

Septik şok tanısı konulduğu tarih (Gün/ay/yıl):

Septik şok tanısı konulan saat:

Septik şok tanısı konulan birim: 0-Acil Servis 1-Yataklı servis

Acil Servis'te kalış süresi (saat):

Acil Servis'te tanı konulduysa transfer olduğu kliniği geçiş süresi (saat):

Takip edildiği klinik:

Septik şok kaynağı:

1.Toplum kaynaklı 2.Hastane kaynaklı

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

DM:

(0) HAYIR, (1) EVET

KBY:

(0) HAYIR, (1) EVET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı:

(0) HAYIR, (1) EVET

Serebrovasküler olay:

(0) HAYIR, (1) EVET

Solid organ malign tümörü:

(0) HAYIR, (1) EVET

Hematolojik maligniteler:

(0) HAYIR, (1) EVET

Koroner arter hastalığı:

(0) HAYIR, (1) EVET

KKY:

(0) HAYIR, (1) EVET

Kollajen doku hastalığı

(0) HAYIR, (1) EVET

HIV enfeksiyonu:

(0) HAYIR, (1) EVET

Splenektomi:

(0) HAYIR, (1) EVET

Kronik karaciğer hastalığı:

(0) HAYIR, (1) EVET

Obesite (BMI>30):

(0) HAYIR, (1) EVET

Düşük kilo: (BMI<18,5)

(0) HAYIR, (1) EVET

Alkol kullanımı:

(0) HAYIR, (1) EVET

Damar içi ilaç alışkanlığı:

(0) HAYIR, (1) EVET

İmmünsüpresyon (HIV dışındaki diğer nedenler):

(0) HAYIR, (1) EVET

İmmünsüpresyon varsa gerekçesini yazınız

Son bir ay içerisinde geçirilmiş cerrahi mevcut mu? (0) HAYIR, (1) EVET

Cevabınız evet ise hangi tür cerrahi belirtiniz.

Solid organ / kemik iliği nakli öyküsü: (0) HAYIR, (1) EVET

Cevabınız evet ise uygulanan nakil tipini belirtiniz.

1. Böbrek 2. Kalp 3. Karaciğer 4. Allojenik kök hücre nakli 5. Otolog kök hücre nakli
6. Diğer (yazınız)

BULGULAR

Ateş ($>38,3^{\circ}\text{C}$) (0) HAYIR, (1) EVET

Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$) (0) HAYIR, (1) EVET

Kalp tepe atımı sayısı/dk:

Solunum sayısı/dk:

Bilinç değişikliği: (0) HAYIR, (1) EVET

Ödem: : (0) HAYIR, (1) EVET

Hipotansiyon (SAB <90 mmHg, ortalama arteriyel basınç [OAB] <70 mmHg, SAB'de 40 mmHg'den fazla azalma):

(0) HAYIR, (1) EVET

PaO₂/FiO₂ oranı:

O₂ satürasyonu:

Akut Oliguri ($<0,5$ mL/kg/h) (0) HAYIR, (1) EVET

İleus: (0) HAYIR, (1) EVET

Ciltte beneklenme: (0) HAYIR, (1) EVET

SOFA Skoru:

qSOFA Skoru:

SEPSİS ODAĞI

- 1.Pnömoni 2.İdrar yolu enfeksiyonu 3.Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu 4.SSS enfeksiyonu 5.Deri yumuşak doku enfeksiyonu 6.Bakteremi 7.Spondilodiskit
- 8.Tüberküloz 9.Fungal sinüzit 10.Belirlenemedi 11.Diğer

LABORATUVAR BULGULARI VE TANISAL TESTLER (Tedavi öncesi değerler)

Lökosit (/mm³):

CRP (mg/L):

Serum PCT düzeyi (ng/mL):

Üre (mg/dl):

Laktat (mmol/L):

Mart 2020 sonrası COVID-19 PZR sonucu: 0-Negatif 1-Pozitif

COVID-19 ile enfekte hastaların toraks BT sonucu

MİKROBİYOLOJİK TANI

Antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alındı mı? (0) HAYIR, (1) EVET

Cevabınız Evet ise en az 2 set kan kültürü alındı mı? (0) HAYIR, (1) EVET

Periferik kan kültüründen etken izole edildiyse etkenin ismini yazınız (ör: *S.aureus*, *E.coli*, *C.albicans* vs)

Soyutlanan etkenin antibiyotik direnç durumu aşağıdakilerden hangisidir?

1- GSBL (**Gram-olumsuzlar için**)

2- Kinolona direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

3- Metisiline direnç (**Gram-olumlular için**)

4- Penisiline direnç (***S.pneumoniae* için**)

5- Vankomisine direnç (***Enterokoklar için***)

6- Karbapeneme direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

7- Kolistine direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

8- Sayılan direnç durumları mevcut değil

Antibiyotik tedavisi öncesi alınan kan dışı kültürün ne olduğunu belirtiniz

1-kateter kan 2-orta akım idrar 3-kateter sonda idrar 4-nefrostri idrar

5-suprapubik idrar 6-doku 7-sürüntü 8-dren sıvısı 9-BOS

10-balgam 11-DTA 12-bronkoskopik materyal 13-Diğer (yazınız)

Kan kültürü dışında alınan kültürde etken izole edildiyse etkenin ismini yazınız (ör: *S.aureus*, *E.coli* vs)

Soyutlanan etkenin antibiyotik direnç durumu aşağıdakilerden hangisidir?

1- GSBL (**Gram-olumsuzlar için**)

2- Kinolona direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

3- Metisiline direnç (**Gram-olumlular için**)

4- Penisiline direnç (***S.pneumoniae* için**)

5- Vankomisine direnç (***Enterokoklar için***)

6- Karbapeneme direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

7- Kolistine direnç (**Gram-olumsuzlar için**)

8- Sayılan direnç durumları mevcut değil

Etken izole edildi mi? 0-Hayır 1-Evet 2-Örnek gönderilmedi 3-Örnek gönderildi ancak üreme olmadı

ANTİBİYOTERAPİ

Vazopresör sonrası Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenme süresi (saat):

Başlangıç antibiyotik tedavisinde hangi antimikrobiyal uygulandı belirtiniz?

Antibiyotik tedavisi Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyon sonrası ne kadar sürede uygulandı?

HEMODİNAMİK DESTEK

Hastaya sepsis tanısı konulduktan sonra kristaloid sıvı uygulandı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Hastaya sepsis tanısı konulduktan sonra ilk bir saatte kaç cc sıvı verildi? (*Belirtiniz*)

Hastaya sepsis tanısı konulduktan sonra ilk dört saatte kaç cc sıvı verildi? (*Belirtiniz*)

Vazopresör ilaç kullanıldı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Evet ise başlanma saati:

Dobutamin kullanıldı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Kullanıldı ise hangi dozda kullanıldı (mcg/kg/dk)

Dopamin kullanıldı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Kullanıldı ise hangi dozda kullanıldı (mcg/kg/dk)

Noradrenalin kullanıldı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Kullanıldı ise hangi dozda kullanıldı? (mcg/kg/dk)

Kortikosteroid kullanıldı mı?

(0) HAYIR, (1) EVET

Kortikosteroid kullanıldıysa hangisi kullanıldı belirtiniz:

Hangi dozda kullanıldı (mg/gün)

SONUÇ

7. Gün Şifa=1 Ölüm=2

30.gün Şifa=1 Ölüm=2

Ölüm olduysa kaçınıcı günde belirtiniz.

DESTEK TEDAVİ

Vitamin C (damar içi) almış mı? Evet-1 (doz ile)..... Hayır-0

Cevabınız evet ise SŞ atağının kaçınıcı günü eklenmiş ve kaç gün süreyle almış (gün)?...

Kortikosteroid (damar içi) almış mı? Evet-1 (doz ile)..... Hayır-0

Cevabınız evet ise SŞ atağının kaçınıcı günü eklenmiş ve kaç gün süreyle almış? (gün)?.....

Tiyamin (damar içi) almış mı? Evet-1 (doz ile) Hayır-0

Cevabınız evet ise septik şok atağının kaçınıcı günü eklenmiş ve kaç gün süreyle almış? (gün)?

.....



Retrospective Evaluation of Impact of The Timing Empirical Therapy On The Clinical Progress With The Diagnosis of Septic Shock Patients

ABSTRACT

Aim: The main goal of this study was to determine the impact of the timing empirical antimicrobial therapy on the clinical progress of patients with the diagnosis of septic shock (SS) (according to Sepsis-3 criteria). Secondary goal was to analyze the effect of empirical therapy coverage on one-month mortality.

Materials and Method: Adult (>18 years old) patients, who had diagnosed SS according to Sepsis-3 criteria and hospitalized in the Emergency Service and other inpatient units of our hospital between March 2016 and April 2021 were included in the study. The one-month survival was evaluated with univariate analysis. Afterwards, the parameters with statistically significant results in univariate analysis were evaluated with logistic regression analysis.

Results: A total of 204 patients [mean age 64.5 ± 15.7 (18-117) 37.2% women], who met the inclusion criteria, were included in the study. The SS was diagnosed in the Department of Emergency Service in 31.3% (n=64) of the patients. The most common infection sites were pneumonia (71.5%) followed by urinary tract infection (26.4%) and bacteremia-fungemia (20.5%). Microbiological etiology was elucidated in 50% cases. The most common pathogens were 21.5% *Staphylococcus* spp, 19.6% *Klebsiella* spp 17.6% *Acinetobacter* spp and 16.6% yeasts. Rate of empirical therapy coverage on etiological agents was 76.4%. There was no statistically significant difference in terms of one-month mortality between patients in whom empirical therapy covered and did not cover the etiologic agent ($p=0.851$). In univariate analysis independent predictive factors that significantly affected one-month survival were; starting antibiotics at the first hour (21/54-38.9% vs. 34/150-22.7% $p=0.021$), the unit where the case was diagnosed with SS (Emergency Service 8/64-12.5% vs. other clinics 47/140-33.5% $p=0.001$), SOFA scores (SOFA<11 33/70-47.1% vs. SOFA $\geq$ 11 22/134-19.1% $p=0.00007$) and qSOFA scores (qSOFA 2 27/58-46.5% vs. qSOFA 3 28/146-16.4% $p=0.000002$), and lactate level (lactate 2-4 mmol/L 38/100-38% versus lactate >4 mmol/L 17/104-16.3% $p=0.000049$). The following variables were significantly associated with one-month mortality in multivariate analysis; diagnosis of SS in the Emergency Service ($p=0.005$, odds ratio [OR]=3.8, 95%CI [confidence interval] 1.4-9.6), SOFA score $\geq$ 11 ($p=0.003$, OR=3.1, 95% CI= 1.4-6.5), qSOFA score of three ($p=0.02$, OR= 2.5, 95% CI = 1.1-5.4) and lactate level $\geq$ 4 ($p=0.027$, OR=2.2, 95% CI = 1-4.6).

Conclusion: To our knowledge this is the first study in Turkey and one of the few studies in

the world that analyse the factors affecting mortality in the SS subgroup diagnosed with Sepsis-3 criteria and investigating the relationship between the timing of antimicrobial therapy after starting vasopressor and mortality. Training programs should be designed to increase the awareness of SS diagnosis and treatment in the Emergency Service as well as all units of the hospital. Furthermore, additional warning systems should be created in the electronic patient file for earlier diagnosis and consultation. The rate of starting antibiotics within one hour after the diagnosis of SS should be increased.

Key words: Septic shock; empirical therapy; timing of therapy; one-month mortality

INTRODUCTION

Despite advances in sepsis management and targeted early treatment approaches, survival rates are still quite low. Mortality rates may increase from 20% in sepsis to 80% in septic shock (SS) in different studies (1, 2, 3).

Initiation of broad-spectrum antibiotic treatment was presented as a strong recommendation among the applications recommended to be done within the first hour of SS in the most recent 2018 update of the Surviving Sepsis Campaign (4). There are limited studies in the literature analyzing the relationship between the timing of antimicrobial therapy initiation and survival in patients with SS according to the recent Sepsis-3 criteria, and there is no study in Turkey yet.

The median time to start antimicrobial therapy after SS diagnosis was six hours (min= 0.45–max= 13.51 hours) in a retrospective cohort study held between 1989 and 2004 in the United States and Canada, and comprised 2731 SS patients. It was reported that mortality increased by 7.6% for each hour of delay if antimicrobial therapy was started within the first six hours after diagnosis (5).

Herein, we aimed to investigate the impact of the timing of empirical antimicrobial therapy on the clinical progress and analyze the effect of empirical therapy coverage on one-month mortality in a cohort of SS patients.

MATERIALS and METHOD

Selection of the Patients

Patients with SS (sepsis + hypotension+ adrenergic agent + arterial lactate level of >2 mmol/L) and consulted by the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology in a tertiary care university hospital between the March 2016 and April 2021 were recorded prospectively and evaluated retrospectively. SS definition was considered to be sepsis with

hypotension requiring vasopressors to maintain a mean arterial blood pressure above 65 mm Hg despite adequate fluid resuscitation. An elevated serum lactate concentration (arterial lactate level of >2 mmol/L) was added as an inclusion criterion for septic shock according to 3rd International Sepsis and Septic Shock Consensus Statement (6).

Data Collection and Outcome Measures

The hypothesis of the study was ‘Initiation of antimicrobial therapy within one hour of after starting the vasopressor agent will contribute at least 10% to survival’.

Case assessment forms included data related to demographical (age, gender, underlying disease), origin of infection (community/nosocomial), diagnosed unit and duration of hospitalization (Emergency Service/hospital wards), SOFA and qSOFA scores, infectious source, laboratory values (leukocyte count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, arterial lactate level and SARS-CoV-2 PCR after March 2020) as well as microbiological culture results within 24 hours before and after SS diagnosis, initiation date and timing of vasopressor,, coverage and timing of empirical antimicrobial therapy, timing of Infectious Diseases consultation, supportive therapy (vitamin C and corticosteroid) and day 7-30 mortality rates.

Empirical antimicrobial therapy was defined as covered if an antibiotic that was started during the first consultation matched with in vitro susceptibility of the pathogen deemed to be the likely cause of infection (yielded from routine bacterial cultures). The definition of nosocomial infection and the infection sites were standardized according to CDC criteria (7).

Inclusion criteria were:

- Meeting the Sepsis-3 criteria of the septic shock, which was defined as $qSOFA \geq 2$ or increase of at least two points in the SOFA score+ hypotension + adrenergic agent and arterial lactate level of >2 mmol/L
- Aged 18-years-old or above (adult patients were included)
- Hospitalized in the Emergency Service and other inpatient units of our hospital between March 2016 and April 2021

Exclusion criteria were:

- Pregnancy
- Patients transferred from another ICU or hospital after SS diagnosis
- Patients with intraabdominal infection
- Patients with neutropenia ($< 500/mm^3$)

Microbiological Evaluation and Sensitivity Tests

Blood culture and concomitant urine (mid-stream, catheter, urostomy), respiratory

sample (sputum, deep tracheal aspiration, bronchoscopic aspiration), tissue biopsy sample, cerebrospinal fluid and/or drainage samples for potential infection sites according to the clinical findings of patients were sent.

Peripheral/catheter blood cultures were inoculated into aerobic and anaerobic culture bottles, (BacT/ALERT, BioMérieux, Durham, USA) and automated microbial detection system (BacT/ALERT 3D, BioMérieux, Durham, USA) were used. Signal positive blood culture samples together with other samples like urine, intra-abdominal fluid/pus etc were inoculated into 5% blood sheep agar and Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose (EMB) agar (BioMerieux, France). MALDI-TOF mass spectrometry, (VITEK MS, BioMérieux, France) was used for microbial identification. Antibiotic sensitivity tests were performed by VITEK2 (BioMérieux, France) system and evaluated according to EUCAST criteria (8). Carbapenem minimum inhibitory concentration (MIC) levels were determined by gradient tests (E test, BioMérieux, France).

Candida spp. was considered to be the etiology of SS if yielded in two consecutive urine (with pyuria in direct microscopy) or two consecutive lower respiratory cultures with >25 leukocytes, <10 epithelial cells in direct microscopy+infiltration on chest X-ray thorax computed tomography (9).

Ethics

Local Institutional Review Board approved the study (21-4.1T/27 on the 20 April 2021).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS 25.0 program (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Comparison of values between the two categorical groups was performed by Chi-square test, on the other hand Student t-test was performed for the numerical values of the independent groups. Univariate analysis of the variables for mortality was performed .Binary logistic regression was performed using the enter method. Mortality was the dependent variable and the variables with a $p < 0.05$ in univariate analysis were used as as covariates. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

General Characteristics

There were a total of 204 patients (mean age 64.5 ± 15.7 years and 37.2% female, min=18 - max=117) fulfilling the study inclusion criteria. One hundred and four (51%) cases were aged >65-year-old. Septic shock was diagnosed in 31.3% (n=64) of the patients in the Emergency Service, and in 68.6% (n=140) in other inpatient units of the hospital. The three inpatient units most commonly diagnosed with SS; Cardiovascular Surgery (26.4%), Neurosurgery (17.1%) and Anesthesiology (5.8%) respectively.

Thirty-three (51.5%) patients diagnosed with SS in the Emergency Service died without any transference from the Emergency Service to intensive care unit. The mean transfer time of the patients from the Emergency Service to the intensive care unit was 12.7 ± 15.3 hours (min=1 – max=59). Mean duration of hospitalization was 12.2 ± 16.1 days (min=1 – max=113). The mean duration of hospitalization of the patients who were transferred from the Emergency Service to the inpatient units were statistically significantly shorter than the other patients that except for the patients who died in the Emergency Service (**p=0.0002**).

Mean leucocyte, CRP, procalcitonin and lactate levels were $18037 \pm 11187/\text{mm}^3$, 15.3 ± 11.4 mg/dL, 23.8 ± 32.2 µg/L, and 5.9 ± 4.6 mmol/L, respectively. The lactate level in arterial blood gas was found to be significantly higher in patients diagnosed with SS in the Emergency Service compared to the inpatient unit (**p=0.030**).

Approximately 38.2% of all patients had community-acquired infections, whereas 61.7% of infected patients had nosocomial infections. One hundred and seventy patients (83.3%) had at least one chronic disease. The three most common chronic diseases were diabetes mellitus (35.2%), hypertension (34.8%), and coronary artery disease (33.5%) respectively.

While qSOFA score of the patients diagnosed with SS in the Emergency Service was 2.6 ± 0.4 , SOFA score of the patients diagnosed with SS in the inpatient units was 11.2 ± 2.7 (min=5 – max=18) at the time of diagnosis. There was no significant difference between qSOFA and SOFA scores in terms of origin of SS (p=0.792 vs 0.807).

Infection Sites and Etiological Agents

The infection site was determined in 88.2% of the patients. The most common infection sites were pneumonia (71.5%) followed by urinary tract infection (UTI) (26.4%) and bacteremia and fungemia (20.5%). The rate of pneumonia, catheter-related bloodstream infection (CRBSI) and other sites was statistically significantly higher in patient units diagnosed with SS than in the Emergency Service (Table 1).

Table 1. Characteristics of infection sites according to diagnosed unit with septic shock

	Emergency Service n=64 (%)	Inpatient units n=140 (%)	Total n=204 (%)	p value
Pneumonia	38 (59)	108 (77.1)	146 (71.5)	0.009
UTI	19 (29.6)	35 (25)	54 (26.4)	0.481
Bacteremia and fungemia	9 (14)	33 (23.5)	42 (20.5)	0.119
SSTI	5 (7.8)	6 (4.2)	11 (5.3)	0.3
CRBSI	1 (1.5)	20 (14.2)	21 (10.2)	0.005
Other*	0 (0)	13 (9.2)	13 (6.3)	0.011
Not determined	8 (12.5)	16 (11.4)	24 (11.7)	0.825

(*: central nervous system (8), spondylodiscitis (2), mediastinitis (1), pericarditis (1), infective endocarditis (1) (UTI= urinary tract infection, SSTI= skin soft tissue infection, CRBSI= catheter-related bloodstream infection)

The rate of pneumonia, CRBSI and other sites were statistically significantly higher in patients with hospital-acquired SS than community-acquired SS (**p=0.012 vs 0.017 vs 0.019**).

A total of 143 pathogens was elucidated in 50% (n=102) cases. The most common pathogen was *Staphylococcus* spp. (21.5%), *Klebsiella* spp. (19.6%), *Acinetobacter* spp. (17.6%), and fungi (17.6%) respectively. Multiple pathogens were isolated from 31.3% microbial culture positive cases. In the community-acquired SS *E. coli*, in the nosocomial infection SS *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. statistically significantly higher and there was no significant difference between other pathogens (Table 2).

About 15.7% and 42.1% of the Gram-positive isolates were *S. aureus* and coagulase-negative staphylococcus, and 33.3% (2/6) and 100% (16/16) isolates were identified as methicillin-resistant (MRSA) respectively. Overall carbapenem-resistance among Gram-negative bacteria was 44.2% (31/70) and overall extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity among Gram-negative bacteria was 41.4% (29/70). About 88.8% of *Acinetobacter* spp. isolates, 60% of *Klebsiella* spp. isolates, 53.3% of *Pseudomonas* spp. isolates, 33.3% *Enterobacter cloacae* isolates, and 7.1% *E.coli* isolates were resistant to carbapenem respectively. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens were significantly higher in hospital-acquired SS than community-acquired SS (**p=0.0001**).

Table 2. Distribution of pathogens in terms of type of infection

Pathogens	Community-acquired septic shock n=38 (%)	Hospital-acquired septic shock n=64 (%)	Total n=102 (%)	p value
<i>Staphylococcus</i> spp.	7 (18.4)	15 (23.4)	22 (21.5)	0.625
<i>Klebsiella</i> spp.	7 (18.4)	13 (20.3)	20 (19.6)	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (5.2)	16 (25)	18 (17.6)	0.014
Fungi	5 (13.1)	12 (18.7)	17 (16.6)	0.586
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (5.2)	13 (20.3)	15 (14.7)	0.045
<i>E.coli</i>	9 (23.6)	5 (7.8)	14 (13.7)	0.036
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (10.5)	5 (7.8)	9 (8.8)	0.723
Other*	11 (28.9)	17 (26.5)	28 (27.4)	0.821

(*: *C.striatum* (1/4), *Haemophilus influenzae* nontip b (3/1), *Serratia marcescens* (1/3), *Proteus mirabilis* (2/3), *Enterobacter cloacae* (0/3), *Stenotrophomonas maltophilia* (1/1), *Salmonella enteritidis* (1/0), *Citrobacter koseri* (1/0) , *S.pneumoniae* (1/0), *S.mitis/oralis* (0/1), *M.tuberculosis* (0/1)]

Therapies

The most commonly used empirical antimicrobial regimens were meropenem-teicoplanin/vancomycin 19.1% (n=39), meropenem-teicoplanin/vancomycin-antifungal 15.1% (n=31), and meropenem-tigecycline-antifungal 13.2% (n=28). On the other hand, colistin-

including regimen was started in 19.1% patients, and antifungal-including regimen was started in 50% patients. The most commonly initiated empirical antifungal treatment was micafungin (66.6%).

Among the elucidated pathogen group, coverage of empirical therapy was 76.4% whereas one drug in 62.8% and two drugs in 35.8% were sensitive to the pathogen.

According to the Sepsis-3 criteria, the patients were divided into two groups as those who received the first antimicrobial treatment within one hour (early) and those who received it after one hour (late). Early treatment was started in 26.4% of the patients and late treatment in 73.5% (Table 3).

Table 3. Starting time of antimicrobial therapy after vasopressor

Timing of antimicrobial therapy	Number of patients n (%)
<30 minutes	11 (5.3)
30-60 minutes	43 (21)
60 minutes-3 hours	23 (11.2)
3-6 hours	42 (20.5)
6-12 hours	26 (12.7)
12-18 hours	11 (5.3)
18-24 hours	3 (1.4)
>24 hours	45 (22)

Infectious Diseases consultation was requested within the first hour in only 54.8% of the cases. Antimicrobial treatment was started in the first hour after consultation in 55.3% of those who were asked for consultation within the first hour, and in 29.3% of those who were asked for consultation after one hour (**p=0.0018**).

Mortality and Associated Factors

Overall mortality (all-cause mortality during therapy or on follow up) rates were 55.8% (114/204) on day 7, 73% (149/204) on day 30.

Chi-square tests of independent variables versus one-month mortality showed that diagnosed unit (8/64 vs. 47/140; **p=0.001**), SOFA score (33/70 vs. 22/134, **p = 0.000002**), qSOFA score (27/58 vs. 28/146; **p=0.00007**), lactate level (38/100 vs. 17/104; **p=0.000049**) and timing of antimicrobial therapy (21/54 vs. 34/150; **p=0.021**) were significantly associated with mortality. Univariate analysis of independent variables on one-month survival were shown

in the Table 4.

Timing of Antimicrobial Therapy Versus Mortality

Although the seventh-day survival rate was higher in the early group than the late group, there was no statistically significant difference ($p=0.309$).

When empirical antimicrobial therapy was started in the first hour, three hours, and six hours after vasopressor starting, one-month survival rate was statistically higher in patients who started treatment in the first hour than in other patients (21/54-38.9% vs. 34/150-22.7% $p=0.021$). However, when patients started in the three hours and others (23/77-29.9% vs. 32/127-25.2%, $p=0.465$) were compared with those who started antibiotics in the six hours and others (34/119-28%, 6 versus 20/85-23.5% $p=0.539$) did not differ significantly.

Table 4. Univariate analysis of independent significant variables on one-month survival

Risk factors		Number of patients	One month survival n (%)	p value
Diagnosed unit	Emergency Service	64	8 (12.5)	0.001
	Hospital wards	140	47 (33.5)	
SOFA score	SOFA <11	70	33 (47.1)	0.000002
	SOFA ≥11	134	22 (16.4)	
qSOFA score	qSOFA 2	58	27 (46.5)	0.00007
	qSOFA 3	146	28 (19.1)	
Lactate value in arterial blood gas	Lactate 2-4 mmol/L	100	38 (38)	0.000049
	Lactate >4 mmol/L	104	17 (16.3)	
Starting antimicrobial therapy after vasopressor	≤ 1 hour	54	21 (38.8)	0.021
	>1 hour	150	34 (22.6)	

(SOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, qSOFA=quick Sepsis related Organ Failure Assessment)

Table 4. Univariate analysis of independent nonsignificant variables on one-month survival

Risk factors			Number of patients	One month survival n (%)	p value
Underlying disease	Comorbidity	Absent	11	3 (27.2)	0.980
		One	61	17 (27.8)	
		>1	132	35 (26.5)	
	Chronic renal failure	Absent	176	51 (28.9)	0.103
		Present	78	4 (14.2)	
	Hypertension	Absent	133	39 (22.5)	0.324
		Present	71	16 (29.3)	
	Congestive heart failure	Absent	158	38 (24)	0.082
		Present	46	17 (36.9)	
Type of infection	Community-acquired SS		78	16 (20.5)	0.102
	Nosocomial-acquired SS		126	39 (30.9)	
Laboratory values	Leukocytosis	Absent	42	14 (33.3)	0.296
		Present	162	41 (25.3)	
	Procalcitonin	<0,5 µg/l	1	0 (0)	0.481
		≥0,5 µg/l	66	22 (33.3)	
Timing of Infectious Diseases consultation	≤ 30 minutes		75	24 (32)	0.252
	>30 minutes		92	31 (24)	
	Etiological agent	Absent	102	28 (27.4)	0.874
		Present	102	27 (26.4)	
	Empirical therapy	Non coverage	24	6 (25)	0.851
		Coverage	78	21 (26.9)	

Microbiological agent	Antifungal therapy	Absent	102	35 (34.3)	0.0607
		Present	102	20 (19.6)	
	Only Gram-positive agent		20	7 (35)	0.558
	Only Gram-negative agent		51	13 (25.4)	
	CS agent		39	7 (17.9)	0.272
	CR agent		31	9 (29)	
	MSS/PSE agent		12	4 (33.3)	0.549
	MRS/PRE agent		25	6 (24)	
	Fungal agent	Absent	187	50 (26.7)	0.811
		Present	17	5 (29.4)	
COVID-19	SARS-CoV-2 PCR	Positive	8	1 (12.5)	0.553
		Negative	89	19 (21.3)	
Supportive therapy	Vitamin C and corticosteroid	Absent	57	43 (29.2)	0.236
		Present	147	12 (21)	

(SS= septic shock, SOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, qSOFA= Sepsis related Organ Failure Assessment, CS= carbapenem sensitive, CR= carbapenem resistant, MSS= methicillin susceptible staphylococci, MRS= methicillin resistant staphylococci, PSE= penicillin susceptible enterococci, PRE= penicillin resistant enterococci, SARS-CoV-2= severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2, COVID-19=Coronavirus Disease 2019)

In logistic regression analysis diagnosis of SS in the Emergency Service (**p=0.005**, OR=3.8, 95%CI 1.4-9.6), SOFA score ≥ 11 (**p=0.003**, OR=3.1, 95% CI= 1.4-6.5), qSOFA score of three (**p=0.02**, OR= 2.5, 95% CI = 1.1-5.4) and lactate level ≥ 4 (**p=0.027**, OR=2.2, 95% CI = 1-4.6) were associated with mortality on one-month mortality (Table 5).

Table 5. Logistic regression analysis of the independent variables on one-month mortality

Covariate	Odds ratio	95% CI	p
Diagnosis of SS in the Emergency Service	3.8	1.4-9.6	0.005
SOFA score ≥ 11	3.1	1.4-6.5	0.003
qSOFA score of 3	2.5	1.1-5.4	0.02
Arterial lactate level >4 mmol/L	2.2	1-4.6	0.027
Starting antibiotics after first hour of vasopressor	1.7	0.8-3.7	0.133

(SS= septic shock, SOFA= sepsis related organ failure assessment, qSOFA=quick sepsis related organ failure assessment, CI= confidence interval)

DISCUSSION

In studies conducted in different countries around the world, the incidence of sepsis in hospitalized patients varies between 4.4-92%, and the incidence of septic shock varies between 0.8-50% (10). The main factors of sepsis treatment are appropriate fluid resuscitation, supportive treatment for organ dysfunction, source control and antibiotic administration. In order to improve the survival rates in sepsis and SS, firstly, correct diagnosis and then the initiation of appropriate antimicrobial therapy as soon as possible are considered the most important factors in patient management.

Sample

According to the hypothesis, the sample size was calculated as at least 336 patients in both arms for the early and late groups. However, 204 patients were included in the study. Although fewer patients could be included, since the difference was more than 10%, starting antibiotics within one hour after vasopressor obtained a statistically significant difference in univariate analysis whereas in multivariate analysis found that starting antibiotics after one hour did not significantly increase 28-day mortality. This was thought to be related to sample size. To test this, the logistic test result was checked if the same findings were reached with twice as

many patients, and starting antibiotics after one hour was also significant in multivariate analysis (OR= 2.13 95% CI 1.12-4.06 **p=0.021**).

Main Significant Variables Except for Factors Affecting Mortality

Although pneumonia is the most common site of infection in sepsis patients in the literature (13-64%), the higher rate of pneumonia in our study (71,6%) compared to the literature was thought to be related to pneumonia being the most common infection site in our hospital (11-14). The fact that the incidence of pneumonia and CRBSI was found to be statistically significantly higher in inpatient units than in the Emergency Service and hospital-acquired than community-acquired SS supported this idea.

In accordance with the literature, the most common microbiological pathogens were *E. coli* in community-acquired SS and *Acinetobacter* spp. with *Pseudomonas* spp. in hospital-acquired SS were seen significantly more frequently, but there was no significant difference between other pathogens (15-22). Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens were also significantly higher in hospital-acquired SS than in community-acquired SS, as expected.

Although a limited number of patients were evaluated, patients who received both vitamin C and steroid therapy in the hospital-acquired SS group was significantly higher than community-acquired SS. Possible reasons might be the difficulties in drug procurement from the pharmacy in the Emergency Service and the differences experienced in compliance of the clinics to these recommendations.

Overall Mortality

In various studies in the world in which patients with SS according to the Sepsis-3 criteria were examined, 28-day mortality rates ranged from 21.5 to 85.5% (23-33). In Turkey, Baykara et al. (23), Onal et al. (24) and Gursoy et al. (31) reported the mortality rates as 42%, 75.9% and 70.7%, respectively (23, 24, 31). In our study, one-month mortality rate of 73% was found to be within the overall mortality rates in the literature, but closer to the upper limit.

qSOFA and Mortality

According to the Sepsis-3 recommendations, if the qSOFA is two or more, the mortality rate is reported to be more than 10% (6). Nathan et al. performed a retrospective study in 2019 with a total number of 353 critically ill malignancy patients with sepsis and SS, they concluded that, mortality per unit increased by 1.48 times in the qSOFA in multivariate analysis (34). Wu et al, also reviewed that while 53.9% of the patients had a qSOFA two or more, 63.8% of the patients who died in the 90-day follow-up had a qSOFA two or more (35).

When all patients were evaluated in our study, it was found that qSOFA three in multivariate analysis increased one-month mortality by 2.5 times. We think that the high

mortality rate compared to the literature is due to the fact that in our study only SS patients were examined according to Sepsis-3 criteria and the rate of patients with a qSOFA two was lower.

SOFA and Mortality

Wu et al, reported that mean SOFA at SS diagnosis was 15 in 206 consecutive cases which diagnosed with SS according to Sepsis-3 criteria (35). In another study by Chen et al., in which they examined critically ill patients with sepsis and SS according to the Sepsis-3 criteria in 2019, the mean SOFA was four in the group with 30-day survival, while it was 9.7 in the group who died ($p < 0.001$) (36). In the multicenter sepsis point prevalence study conducted by Baykara et al. in Turkey in 2018, the mean SOFA score was 11 (min=8-max=14) in patients with SS according to Sepsis-3 criteria. In this study, it was also found that a SOFA >11 increased the risk of 30-day mortality (OR= 1.1 95% CI, 1.06–1.16, $p < 0.001$) (23).

In our study, the SOFA at the beginning of the attack in patients diagnosed with SS in inpatient units was found similar to the literature. In the multivariate analysis in which all patients were included, it was found that SOFA >11 increased mortality at a higher rate than the study by Baykara et al (23). Although the mean SOFA per attack was similar in patients diagnosed in the Emergency Service, it was associated with a lower 28-day survival rate in patients who died in the Emergency Service and were transferred to the inpatient unit than in patients diagnosed with SS in inpatient units.

The number of studies based on the Sepsis-3 criteria is limited and it is clear that more studies with more homogeneous sample groups are needed in terms of site of infection, pathogens and concomitant diseases.

Lactate and Mortality

In mortality studies to determine the impact of lactate on prognosis, lactate level was found to be an independent criteria (6). Liu et al, reviewed that one-month mortality was statistically significantly higher in patients with lactate levels >4.9 mmol/L than in patients with lactate levels <2 mmol/L ($p=0.002$) (37). In a study conducted by Chebl et al. in Lebanon in 2018 which investigated the relationship between in-hospital mortality and lactate level in critically ill patients in the Emergency Service, patients with lactate levels between 2-4 mmol/L (OR= 7.1 95% CI, 2.22–22.87, $p=0.001$) and >4 mmol/L (OR= 29.4 95% CI, 9.75–89.07, $p < 0.001$) compared to the group with <2 mmol/L reported to be associated with an increased risk of mortality (38). In our study, it was found that the risk of mortality in the one-month in the group with lactate >4 mmol/L increased statistically by 2.2 times, similar to the literature.

Diagnosed Unit and Mortality

In our study, although SS rates were diagnosed in the Emergency Service in accordance

with the literature, one-month survival was found to be lower in those diagnosed in the Emergency Service (26,31). We believe that prolonged stay in the Emergency Service, insufficient intensive care services in the Emergency Service, lower time between starting of vasopressors and antimicrobial therapy in Emergency Service and a significantly higher lactate level in patients in the Emergency Service compared to those in the inpatient unit might be a possible explanation for high mortality rate.

While the studies in the literature mostly examine the units where sepsis is diagnosed, there is a necessity for more studies on the units where the SS is diagnosed according to the Sepsis-3 criteria, especially the patients diagnosed in the Emergency Service and hospital wards. On the other hand, training programs should be planned to increase awareness of the diagnosis and treatment of SS in the Emergency Service and all units of the hospital. Rapid transferring SS patients from the Emergency Service to intensive care units may increase the rate of survival rates with longer intensive care services.

Timing of Antimicrobial Therapy and Mortality

Studies supporting that delayed antimicrobial therapy increase mortality are limited, and most studies are based on results from retrospective analyses. In accordance with the literature, the number of patients who started antimicrobial therapy in the first hour is relatively low, as in our study. However, the rate in our study was (26.4%) found to be higher than the studies by Castano et al. (8%) (39), Hwang et al. (9.9%) (40), Whiles et al. (11.4%) (41), Kumar et al. (14.5%) (5) and Ko et al (14.8%) (42) while was similar the studies by Li et al. (27.3%) (25), De Groot et al. (28.3%) (43).

There are many factors that can delay the initiation of antimicrobial therapy. Among these, difficulties and delayed in sepsis/SS diagnosis, the mandatory consultation process due to the regulations of the reimbursement institution (requirement of Infectious Diseases consultation for broad-spectrum antibiotics) regarding the selection and using of antimicrobial therapy, drug using report for antifungal therapy, glitches caused by the hospital computing system and in practice shortage of numbers doctor, nurse and staff can be considered as the reason for delay. Despite all these disadvantages, no study has been found that can report the rate of starting antibiotics in the first hour, including developed countries, above 30% (5, 25, 39, 40, 41, 42, 43, 44).

Our data support that antimicrobial therapy is not the only factor affecting mortality. In future studies, in addition to the variables found to be significant in the logistic regression analysis in our study, it is thought that source control, compliance with sepsis bundles and supportive treatment practices should also be critically evaluated. And necessary deficiencies

regarding the number of nurse and staff per patient should be completed. For each patient in whom vasopressor is started, a warning box should be added to the relevant physician in order to evaluate the patient in terms of requesting an Infectious Diseases consultation in the electronic patient file of the case. In addition, considering local and hospital resistance data, standard treatment regimens should be developed for patients with SS according to possible site of infection, and the effectiveness of these regimens should be regularly analyzed together with resistance data.

Limitations

The most important limitation of our study is antimicrobial therapy could not be evaluated on a minute basis after the vasopressor was started, but could be evaluated as a time interval. Second, in order to prevent the loss of time until the treatment is obtained from the hospital pharmacy, the treatment could be applied in a shorter time by going to the consultation with antibiotics, but its continuity could not be ensured. Third, it was not possible to examine the antimicrobial therapy, culture compatibility and laboratory values at the diagnosis time of SS and to analyze the changes in these data during the follow-up. Fourth, inability to obtain sufficient data in terms of source control for SS with intraabdominal infection and the exclusion of cases with neutropenic due to being a special host. Lastly, other factors affecting survival, such as vasoactive medications, blood products, immunoglobulins, anticoagulant agents, mechanical ventilation, sedation and analgesi, plasma glucose control, renal replacement therapy, venous thromboembolism / stress ulcer prophylaxis and nutrition were included in our study not examined. Evaluation of the rate of compliance with the Survival Sepsis Campaign in first hour treatment package was not performed because it was defined after the start of the study.

CONCLUSION

Our study is a homogeneous study on the SS subgroup defined according to Sepsis-3 criteria. It is the first study in Turkey and one of the limited number of studies in the world, which was conducted with these criteria and examined the factors affecting mortality, investigating the relationship between the duration of antimicrobial therapy after starting vasopressor and mortality.

Diagnosis of SS in the Emergency Service, SOFA score ≥ 11 , qSOFA score three and lactate value in arterial blood gas ≥ 4 were found to be independent predictors of mortality in SS patients according to Sepsis-3 criteria. At the same time the rate of starting antibiotics after vasopressor within one hour after the diagnosis of SS should be increased.

REFERENCES

- 1) Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:906-26.
- 2) Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. Crit Care Med. 2014;42:625-31.
- 3) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101:1644-55.
- 4) Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update.
- 5) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34:1589-96.
- 6) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 7) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008 Jun;36(5):309-32.
- 8) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org>.
- 9) Kautzky S, Staudinger T, Presterl E. Invasive *Candida* infections in patients of a medical intensive care unit: attempt of improving diagnosis by quantifying the colonization. Wien Klin Wochenschr. 2015 Feb;127(3-4):132-42.
- 10) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2020 Jan 18;395(10219):200-11.
- 11) Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson N, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med 2007 May;35(5):1284-9.

- 12) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323-9.
- 13) Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT. Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. Scand J Infect Dis. 2013;45:577-83.
- 14) Güler H, Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, Sınırtaş M, Öztürk Ç et al. Community-acquired sepsis: Retrospective evaluation of 125 cases. FLORA. 2010;15:11-5.
- 15) Hsiao CY, Yang HY, Chang CH, Lin HL, Wu CY, Hsiao MC et al. Risk factors for development of septic shock in patients with urinary tract infection. Biomed Res Int. 2015;2015:717094.
- 16) Sharshar, T, Annane D, Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, François et G. The neuropathology of septic shock. Brain Pathol. 14, 21–33 (2004).
- 17) Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Intensive Care Med, 2009;35:1255-1260.
- 18) Birgül M. Sepsiste böbrek ve karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri güncel bilgiler ışığında sepsis sempozyum dizisi No:51 2006; 35 – 43.
- 19) Ghosh S, Walters HD, Joist JH, Osborn TG, Moore TL. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. J Rheumatol. 1993 Aug;20(8):1406-8.
- 20) Senoglu N. Olgularla yoğun bakım protokolleri. Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2019.
- 21) Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 1994; 331: 1338.
- 22) Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. Chest 1987; 91:883.
- 23) Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F et al. 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.
- 24) Önal U, Uyan A, Akdağ D, Akyol D, Bulut C, Uysal S et al. Septik şok prognozunda yüksek laktat düzeyi ve qSOFA skorunun yeri. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2017;6:1:1-187.
- 25) Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:856-63.
- 26) Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and

septic shock in critical care units: comparison between Sepsis-2 and Sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):626-36.

27) Papadimitriou-Olivgeris M, Aretha D, Zotou A, Koutsileou K, Zbouki A, Lefkaditi A et al. The role of obesity in sepsis outcome among critically ill patients: a retrospective cohort analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5941279.

28) Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, Lim KS, Huh JW et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*. 2018 Jun;46(6):e489-e495.

29) Hernandez G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):654-64.

30) Scheer CS, Kuhn SO, Fuchs C, Vollmer M, Modler A, Brunkhorst F et al. Do Sepsis-3 criteria facilitate earlier recognition of sepsis and septic shock? A retrospective cohort study. *Shock*. 2019 Mar;51(3):306-11.

31) Gürsoy C, Yaşar E, Eyüboğlu G, Gümüş Demirbilek S. Sepsis ve septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatan olguların taburculuk sonrası 90 günlük mortalite ve tekrar hastane başvuru oranları. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2019;6(2):81-85.

32) Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431.

33) Chang P, Liao Y, Guan J, Guo Y, Zhao M, Hu J et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: A randomized controlled trial. *Chest*. 2020 Jul;158(1):174-182.

34) Nathan N, Sculier JP, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Dragos G, Meert AP. Sepsis and septic shock definitions in patients with cancer admitted in ICU. *J Intensive Care Med*. 2021 Mar;36(3):255-261.

35) Wu V, Chueh SCJ, Chang JT, Hsu BG, Ostermann M, Chu TS. Acute kidney injury and septic shock-defined by updated Sepsis-3 criteria in critically ill patients. *J Clin Med*. 2019 Oct 18;8(10):1731.

36) Chen QH, Shao J, Liu WL, Wang HL, Liu L, Gu XH et al. Predictive accuracy of Sepsis-3 definitions for mortality among adult critically ill patients with suspected infection. *Chin Med J (Engl)*. 2019 May 20; 132(10): 1147–53.

37) Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, Wu H. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J*

Trauma Resusc Emerg Med. 2019 Apr 30;27(1):51.

38) Chebl RB, El Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017; 25: 69.

39) Castaño P, Plaza M, Molina F, Hincapié C, Maya W, Cataño J. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. Trop Med Int Health. 2019 Feb;24(2):175-184.

40) Hwang SY, Shin J, Jo IJ, Park JE, Yoon H, Chul Cha W. Delayed antibiotic therapy and organ dysfunction in critically ill septic patients in the Emergency Department. J Clin Med. 2019 Feb 8;8(2):222.

41) Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to initial antimicrobial administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. Crit Care Med. 2017;45:623-9.

42) Ko BS, Choi SH, Kang GH, Shin TG, Kim K, Jo YH et al. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. Am J Med. 2020 Apr;133(4):485-491.e4.

43) Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, Van Amstel P, Linzel D et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. Crit Care. 2015 Apr 29;19(1):194.

44) Alam N, Oskam E, Stassen PM, Van Exter P, Van de Ven PM, Haak HR. Prehospital antibiotics for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):40-50.