

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA SERUM
SUPAR (SOLUBLE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN
ACTIVATOR RECEPTOR), PRESEPSİN, İMA (İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN), MR-PROADM (MID-REGIONAL
PROADRENOMEDULLIN) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BAYRAM ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. HATİCE PAŞAOĞLU

**ANKARA
MART 2018**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA SERUM
SUPAR (SOLUBLE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN
ACTIVATOR RECEPTOR), PRESEPSİN, İMA (İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN), MR-PROADM (MD-REGIONAL
PROADRENOMEDULLIN) DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BAYRAM ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. HATİCE PAŞAOĞLU

Bu uzmanlık tezi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2017-09 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
MART 2018**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sepsis.....	2
2.1.1. Tanımlar.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.5. Risk faktörleri	7
2.2. Sepsiste Belirti ve Bulgular	8
2.3. Septik Odağın Belirlenmesi ve Kaynak Kontrolü	9
2.4. Sepsiste Tedavi	10
2.4.1. Antibiyotik tedavisi	10
2.4.2. İntravenöz sıvılar:.....	12
2.4.3. Vazopressörler	12
2.4.4. Kan ürünleri transfüzyonu	12

2.4.5. Glukoz kontrolü	13
2.4.6. Kortikosteroidler	14
2.4.7. Bikarbonat tedavisi.....	14
2.4.8. Venöz tromboemboli profilaksisi.....	14
2.4.9. Stres ülser profilaksisi	14
2.4.10. Beslenme.....	15
2.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	15
2.6. Sepsiste Prognoz ve Prognostik Faktörler.....	16
2.7. Skorlama Sistemleri	17
2.7.1. APACHE II skorlama sistemi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi).....	17
2.7.2. SOFA skorlama sistemi (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment -Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme)	20
2.7.3. q-SOFA (quick SOFA) Skoru.....	21
2.8. Kan Kültürü ve Biyobelirteçler	22
2.8.1. Kan kültürü	22
2.8.2. CRP (C-reaktif protein)	23
2.8.3. PCT (Prokalsitonin).....	24
2.8.4. SuPAR (Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor)	25
2.8.5. Presepsin.....	26

2.8.6. İMA (İskemi modifiye albümin).....	28
2.8.7. mr-proADM (Mid-regional pro adrenomedüllin)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması	31
3.2. Analizlerin Yapılması.....	33
3.2.1. Serum suPAR düzeyinin ölçümü	33
3.2.2. Serum presepsin düzeyinin ölçümü	34
3.2.3. Serum İMA düzeyinin ölçümü.....	35
3.2.4. Serum mr-proADM düzeyinin ölçümü	37
3.2.5. Diğer Analizler.....	38
3.3. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	84
7. KAYNAKLAR.....	86
8. ÖZET	109
9. ABSTRACT	110
10. ÖZGEÇMİŞ.....	112

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her anında ve tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini esirgemeyen başta Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU olmak üzere bütün hocalarıma,

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca hep yanımda olan tam bir uyum içerisinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve laboratuvarımızda çalışan teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanması sürecinde hastalarımın toplanması için gerekli hassasiyeti gösteren Prof. Dr. Ş. Gülbin AYGENCEL BIKMAZ ve Uzm. Dr. Burhan Sami KALIN'a,

Tezimin istatistik hesaplamaları için günlerini harcayan, lise arkadaşım Uzm. Dr. Cemal KOÇAK'a

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, her türlü destek ve ilgilerini esirgemeyen değerli annem, babam ve kardeşime,

Destegini ve sevgisini her zaman hissettiren, varlığıyla beni mutlu eden biricik eşim RUMEYSA'ya ve gelişiyile yuvamızın neşesini katlayan, bir gülüşüyle bütün olumsuzlukları unutturan biricik oğlumuz Ahmet Melih'e,

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürler.

Dr. Bayram ŞEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ADM: Adrenomedüllin

ALT: Alanin aminotransferaz

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

AST: Aspartat aminotransferaz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BPH: Benign prostat hiperplazisi

CBC: Tam kan tetkiki

CRP: C-reaktif protein

CV: Varyasyon katsayısı

CVP: Santral Venöz Basınç

D. Bil.: Direkt Bilirubin

DAMP: Tehlike ilişkili moleküler kalıplar

DM: Diabetes Mellitus

DVT: Derin ven trombozu

EAA: Eğri altındaki alan

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ETA: Endotrakeal aspirat

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GKS: Glasgow koma skalası

Hb: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

IL: İnterlökin

IMA: İskemi modifiye albumin

INR: Uluslararası düzeltme oranı

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KY: Kalp yetmezliği

LPS: Lipopolisakkarit

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MI: Miyokard infarktüsü

mL: Mililitre

MODS: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

MPV/PLT: Ortalama trombosit hacmi trombosit sayısı oranı

MPV: Ortalama trombosit hacmi

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

Mr-proADM: Mid-regional proadrenomedüllin, Proadrenomedüllinin orta bölüm parçası

NF-Kb: Nükleer Faktör Kappa B

Ng: Nanogram

NO: Nitrik oksit

Nötr/Lenf: Nötrofil lenfosit oranı

OAB: Ortalama arter basıncı

PAMPs: Patojen-ilişkili moleküler paternler

PaO₂/FiO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncının solunan havadaki oksijen fraksiyonuna oranı

PCT: Prokalsitonin

PDW/PLT: Trombosit dağılım genişliği trombosit sayısı oranı

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PLT/LENF: Trombosit sayısı lenfosit sayısı oranı

PRRs: Kalıp Tanıma Reseptörleri

PTE: Pulmoner tromboemboli

qSOFA: Hızlı SOFA

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme

SPSS: Statistical Package for Social Science

SSCM: Society of Critical Care Medicine

SuPAR: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörün çözünür formu)

SVO: Serebrovasküler olay

T. Bil.: Total bilirubin

TDP: Taze Donmuş Plazma

TLR: Toll-like reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör

TREM-1: Myeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör

uPAR: Ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz küre sayısı

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. uPAR'ın yapısı, parçalanma mekanizması ve SuPAR'ın oluşumu	25
Şekil 2. Presepsinin oluşum mekanizması	27
Şekil 3. Pre-proADM geni ve PAMP, mr-proADM, adrenomedüllin, adrenotensin peptidlerinin biyosentezi	30
Şekil 4. SuPAR'a ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi	34
Şekil 5. Presepsine ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi	35
Şekil 6. İMA'ya ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi	36
Şekil 7. Mr-proADM'ye ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi.....	38
Şekil 8. Sepsis veya septik şok tanısını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC eğrisi	61
Şekil 9. Sepsis hastalarında septik şok varlığını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC eğrisi	62
Şekil 10. 28 günlük mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC eğrisi.....	67
Şekil 11. Yoğun bakım mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC eğrisi	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Sepsis için tanı kriterleri	8
Tablo 2. APACHE II Skorlama Sistemi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi.....	19
Tablo 3. SOFA skorlama sistemi (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment - Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme).....	21
Tablo 4. İMA artışının görüldüğü patolojiler.....	29
Tablo 5. Ölçümü yapılan değişkenlere ait birimler	39
Tablo 6. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu	40
Tablo 7. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması	41
Tablo 8. Çalışma gruplarının hastanedeki durumlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. 7 gün, 28 gün ve yoğun bakım süreci sonundaki ölümlerin cinsiyet dağılımları.....	42
Tablo 10. Çalışma gruplarının yoğun bakımda kalış sürelerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11. Hastalarda saptanan enfeksiyon odakları	43
Tablo 12. Hastaların ek hastalıkları.....	44
Tablo 13. Kültür tetkiklerinin pozitifliğinin dağılımı.....	46
Tablo 14. Hasta gruplarında skorların karşılaştırılması.....	46
Tablo 15. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.	48
Tablo 16. Sepsis grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması ...	49
Tablo 17. Septik şok grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	50

Tablo 18. Tüm gruplarda değişkenlere ait korelasyon	54
Tablo 19. Hasta grubunda (sepsis ve septik şok) değişkenlere ait korelasyon	55
Tablo 20. Sepsis hastalarında değişkenlere ait korelasyon	56
Tablo 21. Septik şok hastalarında değişkenlere ait korelasyon.....	57
Tablo 22. Çalışma gruplarının ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 23. Sepsis veya septik şok tanısını öngörmede bazı parametrelere ait ROC analizi	60
Tablo 24. Sepsis hastalarında septik şok varlığını öngörmede bazı parametrelere ait ROC analizi.....	61
Tablo 25. 7 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları.....	63
Tablo 26. 28 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları.....	64
Tablo 27. Yoğun bakımda ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları.....	65
Tablo 28. 28 günlük mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC analizi.....	66
Tablo 29. 28 günlük mortalite için COX regresyon analizi.....	67
Tablo 30. Yoğun bakımda mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC analizi.....	68
Tablo 31. Yoğun bakımda ölüm açısından parametrelerin COX regresyon analizi	69
Tablo 32. Trombositopeni şiddetine göre mortalite oranları	70
Tablo 33. Trombositopeni durumuna göre değişken karşılaştırmaları.....	71

1. GİRİŞ

Sepsis enfeksiyonla indüklenen fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği bir sendrom olup ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Gerçek insidans bilinmemesine rağmen dünya çapında mortalitenin başta gelen nedenlerinden olduğu tahmin edilmektedir. (1)

Septik şok; mortalite riski tek başına sepsisten çok daha yüksek olan, dolaşım sistemi bozukluğu, hücresel ve metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi duyulan ve hipovolemi yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18 mg/dL) üzerinde olması ile tanımlanan tablodur. (Bu iki bulgunun varlığında mortalite riski %40'dan yüksektir.) (1)

Sepsis ve septik şok bugün bile %20-%50 arasında değişen yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Etken mikroorganizmanın belirlenmesi gerekli olmasına rağmen kültür testleri zaman alıcı ve sensitivitelerinin düşük olması nedeniyle her zaman faydalı olamamaktadır. (2)

Sepsis şiddetini değerlendirmek için sıklıkla SOFA ve APACHE 2 skorları kullanılmaktadır. Bu skrolama sistemlerinin kullanımı oldukça kompleks ve zaman alıcıdır. Skrolama için gerekli parametrelerin toplanması her zaman kolay değildir. Bu yüzden sepsis şiddetini daha kolay değerlendirebilmek için kolaylıkla ölçümü yapılabilecek bir biyobelirtece ihtiyaç vardır. (2)

CRP uzun yıllar sepsiste kullanılmış ancak spesifitesi tartışılmaktadır. Spesifitesi ve prognostik değeri CRP'den daha iyi olan PCT'nin yeterliliği

konusundaki tartışmalar devam etmektedir. PCT seviyesi sepsisin patolojik durumu ile ilgili bilgi vermekte iken SIRS'a neden olan çeşitli nonenfeksiyöz durumlarda da artmış olması (ciddi travma, cerrahi müdahaleler, yanık) sepsis için daha spesifik bir belirteç arayışını gerekli kılmaktadır. (3)

Bu çalışma ile İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışları yapılan sepsisli ve septik şoklu hastaların ilk 24 saatte alınan kanlarından çalışılan parametrelerin; SuPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor); Presepsin; mr-pro-ADM (Mid-regional pro-adrenomedullin); IMA (ischemia modified albumin)) kullanılmakta olan CRP (C reaktif protein), PCT (Prokalsitonin), APACHE 2 ve SOFA skoru ile karşılaştırılarak sepsis ve septik şok teşhisi, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve 7 gün/28 gün ve yoğun bakım sonrası mortalite durumları değerlendirilerek prognoz üzerine olan etkilerinin araştırılması, CBC tetkikinde değerlendirilen parametrelerin, laktat düzeyi ve kreatinin düzeylerinin prognoz öngörü güçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanımlar

Enfeksiyonla indüklenen fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği bir sendrom olan sepsis 2011 yılı için ABD hastane giderlerinin %

5,2'sini (20 milyar dolardan fazla) oluşturan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. (1, 4)

Sepsis yönetiminde bilim insanlarının dil birliğinin sağlanması amacıyla 1991, 2001, 2012 ve 2016 yıllarında konsensus toplantıları yapılmıştır. (1, 5-7)

1991, 2001, 2012 konsensus toplantısında; enfeksiyon, bakteriyemi, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), sepsis, ciddi sepsis, septik şok ve MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) tanımları yapılmıştır. (5-7)

Enfeksiyon; Normalde steril olan doku, sıvı ve vücut boşluklarının patojenik ve patojenik potansiyeli olan mikroorganizmalarla invazyonu sonucu gelişen patolojik süreç olarak tanımlanmıştır.

SIRS; Çeşitli enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz (yanık, pankreatit vb.) durumların tetiklediği sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Aşağıdaki bulgulardan birden fazlasının bir arada olması tanı için gereklidir.

- Ateş $>38^{\circ}\text{C}$, hipotermi $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp atım hızı <90 atım/dk
- Solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ ya da immatür formların $>\%10$ olması

Sepsis; Enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır.

Ciddi sepsis; Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonunun bulunması durumudur.

Septik şok; Diğer sebeplerle açıklanamayan, sepsisle indüklenen, yeterli sıvı tedavisine yanıt vermeyen persistan arteriyel hipotansiyonla karakterize akut dolaşım yetmezliği tablosudur.

2016 yılında yapılan konsensus toplantısında tanımlar güncellenmiş olup SIRS ve ciddi sepsis tanımlamaları çıkarılmıştır. (1)

Sepsis tanımı enfeksiyona disregüle konak yanıtı sonucu gelişen hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak güncellenmiştir. Organ disfonksiyonunun belirlenebilmesi için SOFA skorunun kullanılabileceği bildirilmiştir. (SOFA skoru ≥ 2)

Septik şok tanımı ise ortalama arter basıncını ≥ 65 mmHg düzeyinde tutabilmek için vazopressör gereksinimi ve hipovolemi yokluğunda serum laktat düzeyinin 2 mmol/L (18 mg/dL) üzerinde olması olarak güncellenmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

1970'li yılların sonlarında ABD'de yılda 164.000 sepsis vakası görülürken bu sayı sonraki yıllarda giderek artmıştır. (8) ABD'deki hastanelerden taburculuk sonrası kayıtların incelendiği bir analizde 1979-2000 yılları arasında yıllık 1.665.000 sepsis vakasının olduğu görülmüştür. (9)

Retrospektif toplum tabanlı bir analizde 1998 yılında 100.000'de 13 olan septik şok insidansının 2009 yılında 100.000'de 78'e çıktığı bildirilmiştir. (10)

Veri yetersizliği nedeniyle düşük ve orta gelirli ülkelerin değerlendirilemediği bir başka analizde sepsisin ve ciddi sepsisin küresel insidansı 1995-2015 yılları arasında sırasıyla yıllık 100.000'de 437 ve 270 kişi olarak belirlenmiştir. (11)

ABD'deki 27 akademik hastanenin verileri kullanılarak klinik olarak septik şok tanısı konmuş hastaların dahil edildiği analizde septik şok insidansının 2005-2014 yılları arasında 1000'de 12,8'den 18,6'ya yükseldiği görülmüştür. (12)

Özetle sepsis insidansı gittikçe artmakta ve bu artışın ilerleyen yaş, immunsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyon etkenlerinden kaynaklandığı; ayrıca sepsis konusundaki eğitim ve farkındalığı artırma çalışmalarının sepsisi erken tanımayı kolaylaştırmasının insidans artışında etkili olabileceği düşünülmektedir. (13)

Sepsis insidansı farklı ırk ve etnik gruplarda değişiklik göstermesine rağmen en yüksek insidans Afrikalı-Amerikalı erkeklerde görülmektedir. (Sepsis riskinin beyaz olmayanlarda 2 kata kadar daha yüksek olduğu bildirilmiştir.) (8)

Sepsis insidansının mevsimsel değişiklik gösterdiği, sonbahar mevsiminden kış mevsimine geçişte 100.000'de 41,7'den 48,6'ya (%16,5 artış), ciddi sepsis insidansının 100.000'de 13'ten 100.000'de 15,3'e (%17,7 artış) yükseldiği bu artışın da kış mevsiminde prevalansı artan solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklandığı bildirilmiştir. (14)

2.1.3. Etyoloji

ABD'de sepsiste etken olarak 1987 öncesinde gram negatif bakteriler ön planda iken 1987'den itibaren gram pozitif bakteriler baskın hale gelmiştir. 1979 ile 2000 yılları arasında fungal enfeksiyon kaynaklı sepsis vakası %207 oranında artmıştır. (8)

Sepsis vakalarının neredeyse yarısında kültür testlerinde herhangi bir organizma izole edilememiştir. (15)

2.1.4. Patofizyoloji

Normalde enfeksiyona konağın yanıtı; enfeksiyonun lokalize edilmesi, bakteriyel invazyonun önlenmesi ve hasar görmüş dokuların onarılmasını içeren kompleks bir süreçtir. Konağın yanıtı enfeksiyonun lokalize edilmesinde yetersiz kalırsa ve hasarlı bölgeden uzak dokular da süreçten etkilenirse sepsis gelişir.

Enfeksiyona konağın yanıtı makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin Kalıp Tanıma Reseptörleri (PRRs) aracılığıyla mikroorganizmada bulunan ‘patojen-ilişkili moleküler patern’leri (PAMPs) tanınması (Konak immün sistem hücreleri üzerindeki TLR4/CD14 (Toll like reseptör 4/CD 14)) kompleksinin gram negatif hücre duvarlarında LPS’yi (lipopolisakkarit) tanınması, gram pozitif bakteri hücre duvarlarındaki peptidoglikan tabakasının TLR 2 reseptörlerince tanınması...), kalıp tanıma reseptörleri tarafından inflamatuvar olaylar sırasında dolaşımda bulunan endojen tehlike sinyallerinin (Tehlike ilişkili moleküler kalıplar-DAMPs) tanınması, myeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM-1) ve myeloid DAP-12 ilişkili lektin aracılığıyla mikrobial bileşiklerin tanınması ile başlar. (16-18) PAMPs’ların TLR ile tanınması sitozolik NF-Kb (Nükleer faktör-kappa B) aracılı bir sinyal yolağını aktive eder. Nükleusa geçen NF-Kb transkripsiyon bölgelerine bağlanarak konak inflamatuvar yanıtında rol alan genleri aktive eder. (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, nitrik oksit (NO) gibi...) Salınan kimyasal mediatörler nötrofillerin aktivasyonunu uyarıp hasarlı dokuya

göçünü sağlar. Bütün bu süreçler makrofajlarca salınan proinflamatuvar (Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin 1 (IL-1)...) ve antiinflamatuvar mediatörler (IL-10, IL-6...) ile regüle edilir. Eğer mediatörler arasında denge kurulup enfeksiyon sınırlanırsa homeostazis tekrar sağlanır. Doku onarımı ve iyileşme gerçekleşir. (19) Denge proinflamatuvar mediatörler lehine kayıp hasarlanan bölgenin sınırlarını aşarsa sepsis gelişir. Genellikle enfeksiyonun lokalize olmasıyla sonuçlanan sürecin sistemik hale gelmesinin, mikroorganizmalar veya toksik metabolitleri, aşırı proinflamatuvar mediatör salınımı, kompleman aktivasyonu, sepsis gelişimine genetik yatkınlık gibi olayların da katkıda bulunduğu multifaktöriyel bir etki ile oluştuğu düşünülse de nedeni tam olarak açıklanamamıştır. (20-22)

İmmün yanıtın sistemik hale gelmesinin organ disfonksiyonuna kadar ilerleyen yaygın hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Hücresel hasarın mekanizması tam olarak açıklanamasa da doku iskemisi, sitopatik hasar, apoptozis hızında değişme suçlanan faktörlerdendir.

2.1.5. Risk faktörleri

Yoğun bakım ünitesine yatış (23)

Bakteremi

İleri yaş (24)

İmmüsupresyon

Diyabet ve kanser

Toplum kökenli pnömoni (25)

Hastanede yatma öyküsü (26)

Genetik faktörler (27)

2.2. Sepsiste Belirti ve Bulgular

Klinik belirti ve bulgular ile laboratuvar bulguları sepsise özgü olmamakla birlikte altta yatan ve eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak görülebilir. Sepsis tanısı için şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon yanında klinik belirti ve bulgular ile laboratuvar bulgularının birkaçı bir arada olmalıdır. Şüpheli veya belgelenmiş sepsis tanısı olan hastalarda en sık klinik bulgu ateş olmakla birlikte hipotansiyon, taşikardi, lökositoz sıklıkla görülür. Tablonun şiddeti arttıkça şok bulguları (soluk cilt, siyanoz vb.) organ fonksiyon bozukluklarına ait bulgular (oligüri, akut böbrek hasarı, mental durumda değişme vb.) görülebilir. (6, 28)

Sepsis için tanı kriterleri tablo 1’de verilmiştir. (6, 28, 29)

Tablo 1. Sepsis için tanı kriterleri

Şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon ve aşağıdakilerden birkaçı; <i>Genel değişkenler;</i> ✓ Ateş >38,3 °C veya hipotermi <36 °C ✓ Kalp hızının >90 atım/dakika veya yaşa göre normal değer 2 standart sapma (SS) üzerinde olması ✓ Takipne (Solunum hızının >20 soluk/dakika) ✓ Mental durumda değişme ✓ Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 mL/kg/24 saat) ✓ Diyabet yokluğunda hiperglisemi olması (plazma glukoz düzeyi >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

<i>İnflamatuvar değişkenler;</i> ✓ Lökositoz (Beyaz küre sayısı $>12000 \mu\text{L}^{-1}$) veya lökopeni (Beyaz küre sayısı $<4000 \mu\text{L}^{-1}$), beyaz küre sayısı normal iken immatür formların $> \%10$ olması ✓ CRP düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üzerinde olması ✓ PCT düzeyinin normal değerin 2 standart sapma üzerinde olması
<i>Hemodinamik değişkenler;</i> ✓ Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<90 \text{ mmHg}$, ortalama arteriyel basınç $<70 \text{ mmHg}$ veya yetişkinlerde sistolik kan basıncında $>40 \text{ mmHg}$ azalma veya yaşa göre normal kan basıncının 2 standart sapma altındaki kan basıncı)
<i>Organ fonksiyon bozukluğunu gösteren değişkenler;</i> ✓ Arteriyel hipoksemi ((Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$)) ✓ Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışının $<0,5 \text{ mL/kg/saat}$ olması) ve anüri ✓ Kreatinin artışı ($>0,5 \text{ mg/dL}$ veya $44,2 \mu\text{mol/L}$) ✓ Koagülasyon anormallikleri ($\text{INR} >1,5$ veya $\text{aPTT} >60 \text{ s}$) ✓ İleus ve bağırsak seslerinde azalma ✓ Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000 \mu\text{L}^{-1}$) ✓ Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $>4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)
<i>Doku perfüzyon değişkenleri;</i> ✓ Hiperlaktatemi ($>1 \text{ mmol/L}$) Laktat düzeyi yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir. (30) ✓ Kapiller geri dolumda azalma

2.3. Septik Odağın Belirlenmesi ve Kaynak Kontrolü

Sepsiste enfeksiyon odağını bulmak için iyi bir anamnez alınması ve fizik muayenenin yapılmış olması gerekir. İlk araştırmalar yapıp ampirik antibiyotik tedavisi başladıktan sonra enfeksiyon odağının belirlenmesi ve kontrol altına alınması sağlanmalıdır. Enfeksiyon odağını bulmaya yönelik tetkikler (bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri, bronkoalveolar lavaj

gibi analizler, mantar enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa serolojik tetkikler vb.) erken dönemde gerçekleştirilmelidir. Odak tespit edildiğinde tedaviye yanıtı artırmak için kontrol altına alınmalıdır. (olası enfekte vasküler giriş ekipmanları, implante aletler çıkarılmalı, abse varsa drenajı sağlanmalı, yumuşak doku debridmanı gerçekleştirilmelidir.) (31-34)

2.4. Sepsiste Tedavi

Sepsisli hastanın yönetiminde havayolu kontrolünü sağlama, hipoksemi düzeltme, intravenöz sıvı tedavilerinin ve antibiyotik tedavisinin erken başlatılabilmesi için uygun damar yolunun açılması gereklidir. Sepsis tedavisinde en kritik iki nokta perfüzyonun yeniden sağlanması ve uygun antibiyotik tedavisinin olabildiğince erken başlatılmasıdır.(6, 34)

2.4.1. Antibiyotik tedavisi

Hastanın fizik muayene bulguları, anamnezi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenen veya şüphelenilen enfeksiyon odağına yönelik, olası patojenleri kapsayacak ampirik antibiyotik tedavisi 1 saat içerisinde (tercihen kan kültürü alındıktan sonra) başlanmalıdır. (6) (Uygun antimikrobiyal tedavinin verilmesinden sonra dakikalar ya da saatler içerisinde kültürlerin sterilizasyonu gerçekleşebilir.) (35) İlk bir saat içerisinde antibiyoterapinin başlamasının hayatta kalma olasılığını artırdığı, antibiyoterapiye başlamadaki her 1 saatlik gecikmenin hayatta kalma olasılığını %8 azalttığı gösterilmiştir. (36)

Uygun antibiyotik seçiminde hastanın hikayesi, eşlik eden hastalık durumu, immün yetmezlik durumu, şüphelenilen enfeksiyon odağı, invaziv aletlerin varlığı, enfeksiyon etkenlerinin prevalansı ve direnç durumları dikkate alınmalıdır.

Bütün muhtemel patojenleri kapsayacak gram pozitif ve gram negatif etkenlere yönelik ampirik geniş spektrumlu tekli veya ikili antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Gerekli görülürse antifungal ve antiviral ilaçlar eklenmelidir. Septik şoklu hastalara 2 farklı gruptan en az iki antimikrobiyal içeren kombinasyon tedavisi verilebilir. Seçilen antimikrobiyallerin sepsisli hastalardan sıklıkla izole edilen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* gibi etkenleri kapsamaları sağlanmalıdır. Sepsisli hastalarda sıvı tedavisi nedeniyle dağılım hacminin arttığı, etkili antimikrobiyal konsantrasyonunun sağlanması için dozun artırılması gerektiği akılda tutulmalıdır. (6, 34)

Antimikrobiyal ajanların etkinliği günlük değerlendirilmelidir. Patojen belirleme işlemleri neticelendiği zaman antibiyotik tedavisi hedefe yönelik olarak yeniden düzenlenmelidir. (34)

Tedavi süresi klinik yanıtı yetersiz olanlarda, *S. aureus*, bazı mantar türleri veya bazı viral etkenlerle enfekte olanlarda, endokardit, osteomyelit gibi durumlarda, dirençli etkenler ile enfekte, nötropenisi veya immün yetmezliği olan bireylerde daha uzun olmakla birlikte 7-10 gün olmalıdır. (6)

2.4.2. İntravenöz sıvılar:

Sepsisli hastalarda hipovolemi çoğunlukla görüldüğü için belirgin pulmoner ödem bulguları olmadığı sürece hızlı (ilk üç saat içerisinde) yüksek volümlü sıvı infüzyonu (30 mL/kg) başlangıçta verilmelidir. (6) Sepsis veya septik şok tedavisinde albümin solüsyonlarının kullanımı ile kristaloid kullanımı arasında klinik açıdan fark bulunamamıştır. (37) Albümin solüsyonlarının yüksek maliyeti nedeniyle sıvı tedavisi seçiminde ilk tercih kristaloid solüsyonlar olmalıdır. (izotonik salin solüsyonu, ringer laktat)

2.4.3. Vazopressörler

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonu devam eden veya kardiyojenik pulmoner ödem gelişen vakalarda intravenöz vazopressörler yararlı olabilir. Norepinefrin ilk tercih olarak kullanılabilirken, yanıtın yetersiz olduğu durumlarda vazopressin veya epinefrin gibi ajanlar eklenebilir. Sepsis ve septik şok hastasının eşlik eden patolojik durumları dikkate alınarak ilk tercih ajan bireysel olarak belirlenmelidir. Atrial fibrilasyon, sinüs taşikardisi gibi belirgin taşikardisi olan durumlarda beta adrenerjik aktivitesi olmayan vazopressin gibi ajanlar ilk tercih olmalıdır. Kardiyak outputu düşük, dirençli septik şoku bulunan hastalarda, tedaviye norepinefrin yanında pozitif inotropik ajan dobutamin ilk tercih olarak eklenebilir. (6, 34)

2.4.4. Kan ürünleri transfüzyonu

Hemoglobin düzeyi ≤ 7 g/dL olan vakalarda eritrosit transfüzyonu yapılabilir. (Hedef değer 7-9 g/dL) (38) (Miyokard iskemisi, ciddi hipoksemi,

akut kanama gibi durumlar yok ise) Anemi tedavisinde kritik hastalarda kullanımının eritrosit transfüzyon gereksinimini azalttığı gösterilmesine rağmen hasta prognozuna etkisi olmadığı için eritropoetin kullanımı önerilmemektedir. (39) Aktif kanama veya planlanmış invaziv girişim kararı yokken laboratuvar pıhtılaşma anormalliklerini düzeltmek için TDP kullanımı önerilmemektedir. (6) Trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda aktif kanama yokken, kanama riski olan hastalarda trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ iken, aktif kanaması olan, cerrahi veya invaziv girişim düşünülen hastalarda trombosit sayısı $>50.000/\text{mm}^3$ iken profilaktik trombosit transfüzyonu önerilmektedir. (6, 34)

2.4.5. Glukoz kontrolü

Hiperglisemi apoptozis ve iskemiye indükleyip, yara iyileşmesini geciktirdiğinden zararlı etkilerinden korunmak ve mortalitenin azaltılması için glukoz düzeyi kontrol altına alınmalıdır. (28) Arka arkaya ölçülen 2 kan glukoz düzeyinin $>180\text{mg/dL}$ olması durumunda insülin tedavisinin başlaması, kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyonu stabil duruma gelene kadar her 1-2 saatte, sonrasında her 4 saatte bir kan glukoz düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir. (40) Tedavi için alt limitin ne olması gerektiği ile ilgili uzlaşma olmamasına rağmen mortaliteyi artıran hipoglisemi, $>180\text{ mg/dL}$ üzerinde hiperglisemi ve kan glukoz düzeyi dalgalanmalarından korunulması önerilmektedir. (6)

2.4.6. Kortikosteroidler

Sepsiste rutin glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir. (6, 41) Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör kullanımına yanıt vermeyen septik şok vakalarında kortikosteroid kullanımı düşünülebilir. (6, 42)

2.4.7. Bikarbonat tedavisi

Hipoperfüzyon sonucu gelişen laktik asidemi durumunda $\text{pH} \geq 7,15$ iken hemodinamiyi düzeltmek veya vazopressör gereksinimini azaltmak için sodyum bikarbonat kullanılması önerilmemektedir. (43, 44)

2.4.8. Venöz tromboemboli profilaksisi

Derin ven trombozunu önlemek amacıyla sepsisli ve septik şoklu hastalarda ilaç ile profilaksi verilmelidir. (Kontrendikasyonları olmadığı takdirde ilk tercih düşük molekül ağırlıklı heparin olmalıdır.) (45) İlaç ile profilaksinin yanında mekanik profilaksi (varis çorabı, aralıklı pnömatik kompresyon gibi) de uygulanabilir. (46)

2.4.9. Stres ülser profilaksisi

Sepsisli ve septik şoklu hastalara gastrointestinal kanama için risk faktörü varlığında stres ülser profilaksisi uygulanmalıdır. (47) Profilaksi için histamin-2 reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Gastrointestinal kanama için risk faktörü olmayan hastalarda profilaksi önerilmemektedir. (6)

2.4.10. Beslenme

Parenteral beslenme, istenen miktarda kaloriyi özellikle yoğun bakımda yatışın ilk günlerinde gastrointestinal intoleransı bulunabilen hastalara vermenin kolay yolu olsa da işlemin invaziv olması, komplikasyonlarının (enfeksiyon gibi) sık olması gibi nedenlerle tek başına veya enteral beslenme ile verilmesi uygun görülmemiştir. (48-50) Sepsisli ve septik şoklu hastalara ilk 7 gün içerisinde intravenöz glukoz ve enteral beslenmenin verilmesi tercih edilmelidir. (6) Beslenme intoleransı olan ya da aspirasyon riski bulunan hastalarda gastrik rezidü volümü rutin olarak kontrol edilmelidir. Gerekirse prokinetik ajanlar kullanılmalı veya beslenme tüpleri post-pilorik olarak yerleştirilmelidir. (51, 52)

2.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Sıvı ve antibiyotik tedavisi verildikten sonra tedaviye yanıt klinik, hemodinamik ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek sık aralıklarla takip edilmelidir.

Klinik açıdan; hastaların ortalama arteriyel basınçları (hedef ≥ 65 mmHg), kalp hızı, solunum sayısı, cilt rengi, ateş ve mental durumları, idrar çıkışları (hedef $\geq 0,5$ mL/kg/saat) takip edilmelidir.

Hemodinamik açıdan; santral venöz basınç (CVP) (hedef 8-12 mmHg) ve santral venöz oksihemoglobin saturasyonu (ScvO₂) (hedef $\geq 70\%$) değerlendirilmelidir. Vena cava çapındaki solunumsal değişiklikler, radial arter nabız basıncı, aortik kan akım hızı, brakial arter kan akım hızı intravenöz sıvı yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilen diğer parametrelerdir.

Laboratuvar değerleri açısından; serum laktat düzeyi normal düzeye inene kadar sık aralıklarla (rneğin 6 saatte bir), arteriyel kan gazı ile PaO₂/FiO₂ oranı ve asidozun tipi ve şiddeti, trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir.

2.6. Sepsiste Prognoz ve Prognostik Faktörler

Sepsis, mortalitesi yüksek bir sendromdur ve tablonun şiddeti arttıkça mortalite oranı artmaktadır. Sepsiste mortalite $\geq 10\%$, septik şokta $\geq 40\%$ olarak bildirilmiştir. (1) Sepsis nedeniyle yatan hastaların taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatma ve mortalite oranları yüksektir. Ciddi sepsis nedeniyle takip edilip taburcu olan hastaların 1 yıllık mortalite oranları 7% ile 43% arasında değismektedir. lmlerin çoğu 6 ay içerisinde olsa da risk ykseklęi 2 yıl boyunca devam etmektedir. Taburculuk sonrası yeniden hastaneye yatışların başta gelen nedeninin MI, KOAH, KY, pnömoni ile kıyaslandığında sepsis olduğu grlmştir. (53) Hayatta kalanların posttravmatik stres bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, fiziksel sakatlık ve kalıcı pulmoner disfonksiyon insidansı yüksektir. (54)

Prognostik Faktörler

Konak ile ilişkili faktörler: Yapılan çalışmalarda lökopeni, hipotermi, trombosit sayısı düşüklüğü, hiperkloremi gibi durumların yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastanın eşlik eden hastalıklarının olması, yaşı, önceki sağlık durumu vb. faktörler prognostik öneme sahiptir. (55-57)

Enfeksiyon odağı: İdrar yolu enfeksiyonu kaynaklı sepsis düşük mortalite oranlarına sahipken (%26), en yüksek mortalite iskemik bağırsak kaynaklı sepsis olgularında (%78) saptanmıştır. (58)

Enfeksiyon etkeni: Hastane enfeksiyonu kaynaklı sepsis mortalitesi toplum kökenli patojenlerin neden olduğu sepsisten yüksektir. (59)

Antimikrobiyal terapi: Patojenin duyarlı olduğu antibiyotiğin erken başlanması bakteriyel sepsis mortalitesinde azalma sağlar. (60) Hastanın son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanma öyküsünün olması dirençli etkenlerle enfekte olma riskini artırdığı için en azından gram negatif sepsiste artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. (61)

2.7. Skorlama Sistemleri

2.7.1. APACHE II skorlama sistemi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

İlk olarak 1981 yılında geliştirilen APACHE skoru 1985 yılında revize edilerek APACHE II skorlama sistemi oluşturulmuştur. 13 hastane yoğun bakımından 5815 hastanın verileri dikkate alınarak geliştirilen APACHE II sisteminde yaş, önceki sağlık durumu ile 12 rutin fizyolojik parametre kullanılmakta ve hastalar 0 ile 71 arasında değer almaktadır. APACHE skorlamasında hastaların yoğun bakıma kabulden sonra ilk 24 saat içerisindeki en kötü fizyolojik değerleri alınır. (62)

APACHE II skorundaki her 5 puanlık artışın mortalite oranlarındaki artışla korele olduğu görülmüştür. (APACHE II 0-4, 5-9, 30-34, >35 puan iken mortalite oranları sırasıyla %1,9, %3,9, %73, %84 olarak bulunmuştur.) (62)

APACHE II skarlama sistemi revize edilerek 1991 yılında APACHE III 2006 yılında APACHE IV (129 değişken kullanılmaktadır.) geliştirilmiştir. APACHE IV skoru mortalite ihtimalinin yanında diğer skarlama sistemlerinden farklı olarak hastanede yatış süresi hakkında öngörude bulunabilmektedir. (63) APACHE 2 skoru hesaplamasında kullanılan değişkenler tablo 2’de verilmiştir. (62)

Tablo 2. APACHE II Skorlama Sistemi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

Fizyolojik Değişken	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Ateş-Rektal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
OAB (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı (Ventriküler Yanıt)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum Sayısı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon:A-aDO2 veya PaO2 (mmHg) a.FiO2 ≥0.5, A-a DO2 b.FiO2<0.5, PaO2	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Na ⁺ (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum K ⁺ (mmol/L)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2.5
Serum Kreatinin (mg/dL) ABY’de skor *2	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
WBC (1000/mm ³)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GKS : puan= 15-gerçek GKS									
A; Total Akut Fizyoloji Skoru (12 değişkene ait skorların toplamı)									
Serum HCO3 ⁻ (Venöz mmol/L) AKG yoksa kullanılır	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
B.Yaş puanı (yıl)	≤44=0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74=5 puan, ≥ 75= 6 puan								
C.Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immunsupresyon varsa* a) opere edilmemiş yada acil opere edilmiş hasta = 5 puan, b) elektif postoperatif hasta = 2 puan Tanımlar; Organ yetmezliği veya immün yetmezlik durumu hastaneye kabulden önce kanıtlanmış olmalı veya aşağıdaki kriterlerle uyuşmalı *Hepatik: biyopsiyle kanıtlanmış siroz, belgelenmiş portal hipertansiyon ve buna bağlı GİS kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: istirahatte anjina ve kardiyak semptomlar; Solunumsal: aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstruktif hastalık, (merdiven çıkmayı ya da ev işlerini yapmayı kısıtlayan) belgelenmiş kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon (>40 mmHg) veya respiratuar yetmezlik; Renal: kronik diyaliz; İmmunsupresyon: immunsupresör, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid alımı, lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıkların olması									

2.7.2. SOFA skortama sistemi (Sequential (sepsis-related) Organ Failure

Assessment -Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme)

1998 yılında 16 ülke 40 yoğun bakım ünitesinden 1449 hasta verisi kullanılarak geliştirilmiştir. (64) SOFA skorunda yatış sonrası 24. saatteki değerler alınır ve 48 saatte bir skor tekrar hesaplanır. Mortalite olasılığı için en prediktif değerler ortalama ve en yüksek değerlerdir. Ek olarak SOFA skorunda %30'luk artış mortalitede en az %50'lik artış anlamına gelmektedir. (65) SCCM/ESICM (Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine) 2016 önerilerinde sepsiste organ disfonksiyonunun SOFA skoru ile belirlenebileceği ve skorun ≥ 2 olması halinde mortalite ihtimalinin ≥ 10 (ST yükselmeli MI'nın mortalite oranı %8,1), SOFA skoru ≥ 2 olup vazopressör gereksinimi olan ve laktat düzeyi artmış (>2 mmol/L veya >18 mg/dL) hastaların mortalite ihtimalinin ≥ 40 olduğu bildirilmiştir. (1) Hastanın bazal risk seviyesine bağlı olarak SOFA skorunun ≥ 2 olması halinde mortalite riski SOFA skoru <2 olan bireylere göre 2 kat artmıştır. (66) SOFA skorunun sepsis teşhisi koymadığını, enfeksiyon nedeniyle mortalite ihtimalinin yüksek olduğu hasta grubunu belirlemekte kullanılabileceğinin bilinmesi gerekir. SOFA skoru hesaplamasında kullanılan değişkenler tablo 3'te verilmiştir. (65, 67)

Tablo 3. SOFA skarlama sistemi (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment - Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme)

Organ sistemi	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200 *	≤100 *
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda verilen Dobutamin**	Dopamin 5,1-15 veya Adrenalin ≤0,1 veya Noradrenalin ≤0,1**	Dopamin ≥15 veya Adrenalin >0,1'den veya Noradrenalin <0,1**
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon Trombosit 1000/mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dL veya idrar çıkışı ml/gün	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ≤500	>5,0 ≤200
Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

*Solunum desteği var, **Adrenerjik ajanlar verilen dozlarda (µg/kg/dk) en az 1 saat boyunca verilmiş olmalı.

2.7.3. q-SOFA (quick SOFA) Skoru

SCCM/ESICM tarafından 2016 konsensus toplantısında yoğun bakım ünitesi dışındaki erken sepsis hastalarının belirlenmesi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Laboratuvar testi gerektirmemesi ve sadece 3 parametre (solunum hızı ≥22/dk, sistolik kan basıncı ≤100mmHg ve mental durumda değişme-GKS <15) ile yatak başında değerlendirilebilmesi nedeniyle kullanımı kolaydır. Sadece

3 değişken ile şüpheli enfeksiyonu olan yetişkinlerin muhtemel kötü prognozu olacakların belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. (1)

2.8. Kan Kùltürü ve Biyobelirteçler

2.8.1. Kan kùltürü

Enfeksiyon etkeninin izole edilip tanımlanmasına, ek tetkiklerle antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesine imkan veren kan kùltürü, baktereminin tespitinde sensitivitesi yüksek, altın standart olarak kullanılan tetkik olmasına rağmen sonuçların geç elde edilmesi nedeniyle erken teşhiste yararları kısıtlıdır.

Kan kùltürü alınma zamanında ateş olması bakteremi varlığı için sensitif veya spesifik değildir. (68)

Teknik (kontaminasyonun uygun dezenfektanlarla önlenmesi, intravenöz kateter yerine periferik damardan kan alınması ...), kan kùltürü sayısı (2 ayrı damardan 2'şer set (aerobik ve anaerobik kan kùltürü şişesi) ve kan volümü (her şişe için erişkinlerde 10 mL olması) baktereminin tespitinde zamanlamadan daha önemli faktörlerdir. (69, 70)

Klinik olarak anlamlı bakteremilerin çoğu 48 saat içerisinde kan kùltürü ile tespit edilebilirken, (HACEK grubu gibi bazı bakterilerin tespiti 5 güne kadar uzayabilir.) fungeminin tespiti için ek olarak 24-48 saat gerekebilir. (71, 72)

Baktereminin iki klinik formu bulunmaktadır, enfekte dokuların manipölasyonu (cerrahi abse drenajı...), kontamine mukozal yüzeylerin aletlerle incelenmesi (sigmoidoskopi...), bakteriyel enfeksiyonlar sırasında (pnömoni, artrit, osteomyelit...) bakterilerin dolaşıma geçmesi ile oluşan aralıklı bakteremi;

endokardit, vasküler yabancı cisimlerin enfeksiyonu gibi sürekli damar içi enfeksiyon durumlarında görülen sürekli bakteremi.

Sepsisli hastalarda görülen aralıklı bakteremi ve hastalardan kültür için örnek alınmadan antibiyoterapinin başlaması gibi nedenlerle hastaların %50 ile %65'inin kan kültüründen negatif sonuç alınmaktadır. (8)

Biyobelirteç; objektif olarak ölçülebilen, normal biyolojik ve patolojik süreçlerin veya terapötik müdahaleye farmakolojik yanıtların göstergesi olabilen bulgular ya da laboratuvar ölçümleridir. (73)

2.8.2. CRP (C-reaktif protein)

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından (74) *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumlarından izole edilen CRP her biri 206 aminoasit (aa) içeren birbirine benzer 5 glikozile olmayan polipeptid biriminden oluşmaktadır. (75) Birimler kovalent olmayan bağlarla bir araya gelip pentamerik yapı oluştururlar. CRP'nin bağlayıcı bölgesi 2 kalsiyum iyonu içerir. Pozitif akut faz reaktanı olan CRP karaciğer tarafından IL-6 ile uyarım sonucunda sentezlenir. (76) İnflamasyon durumlarında konsantrasyonu fizyolojik düzeyin 1000 katına kadar çıkabilir. Bakteriyel enfeksiyondan 6-8 saat sonra karaciğerde sentezi başlayan CRP 36-50 saat sonra pik konsantrasyona ulaşır. (77) Yarılanma ömrü 19 saattir ve karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. (78) Nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve adipositlerde de sentezi gözlenmiştir. (79-81) CRP'nin kompleman yolu aktivasyonu, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etki,

koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem ile NO sentezi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. (75, 78, 82-84)

2.8.3. PCT (Prokalsitonin)

Sağlıklı bireylerde 11. kromozomda kodlanan CALC-1 geni tarafından tiroid bezi C hücrelerinde preprokalsitonin sentezlenir. Posttranslasyonel modifikasyonla 116 aa içeren PCT oluşturulur. PCT de aktif kalsitonin (32 aa), katakalsitonin (21 aa) ve N terminal prokalsitonin (57 aa) olmak üzere 3 moleküle ayrılır. (85, 86) CALC-1 geni hiperkalsemi, glukokortikoid, beta adrenerjik uyarı, glukagon vb. ile uyarılır. Pratikte C hücrelerinde sentezlenen bütün PCT kalsitonine dönüştüğü için dolaşımda düzeyi çok düşük miktardadır (0,05 ng/mL). İnflamasyon durumlarında ise PCT 2 alternatif mekanizmayla sentezlenir. Mikroorganizmalara ait LPS veya diğer toksik metabolitler ile indüklenen direkt yolak ve IL-6, TNF-alfa gibi mediatörlerle indüklenen indirekt yolak. (85)

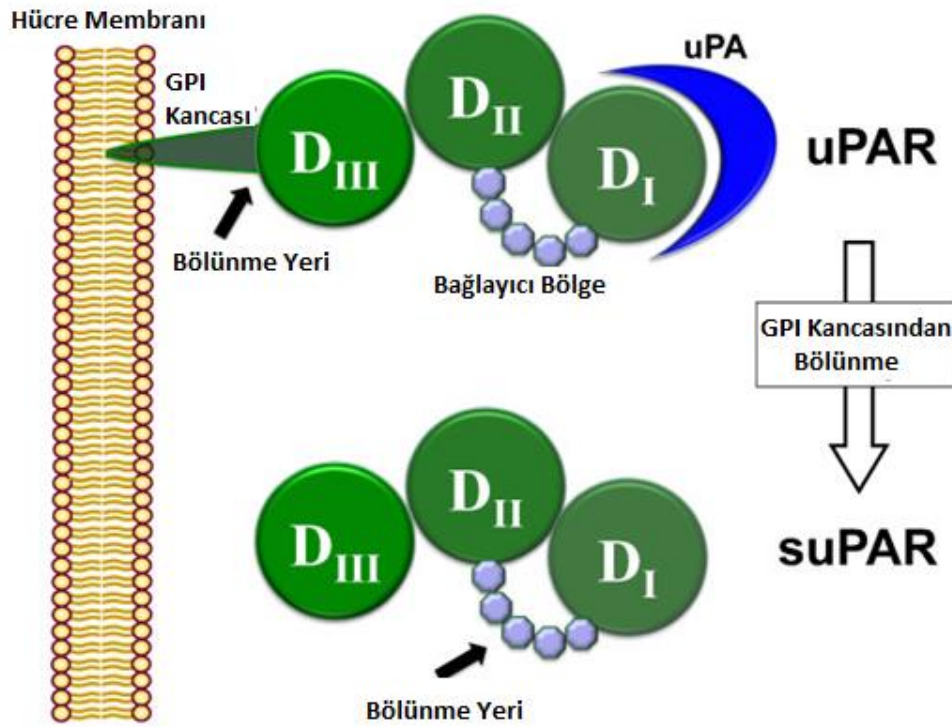
Hamsterlar ile yapılan bir çalışmada sağlıklılarda PCT mRNA'sı temelde tiroid bezi olmak üzere az miktarda akciğer dokusunda izole edilirken, gram negatif bakteri ile enfekte olanlarda PCT mRNA'sı WBC, dalak, böbrek, adipositler, pankreas, kolon ve beyinden izole edilmiştir. (87)

Bakteriyel enfeksiyon durumunda 2 ile 6 saat arasında artan PCT seviyesi 6-24 saatte pik yapmaktadır. (85)

Sepsis teşhisinde PCT'nin sensitivite ve spesifitesi görece düşüktür. (<%90) Ayrıca travma, major cerrahi, ve kardiyak cerrahi gibi inflamasyonun eşlik ettiği durumlarda da yükseldiği gösterilmiştir. (88, 89)

2.8.4. SuPAR (Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor)

Ürokinaz tip plazminojen aktivatör sistemi (uPA); proteaz, inhibitörler ve reseptörden (uPAR) oluşmaktadır. uPAR nötrofil, lenfosit, monosit/makrofaj, endotel hücresi ve tümör hücrelerinde eksprese edilmektedir. Parçalandıktan sonra dolaşıma geçen ve 3 farklı formda bulunabilen solubl formu kan ve diğer vücut sıvılarında (idrar, BOS...) tespit edilebilmektedir. (Şekil 1) (90) SuPAR hücre adezyonu, göçü, kemotaksis, proteolizis, immün aktivasyon, invazyon gibi immünolojik olaylara katkıda bulunmaktadır. Serum konsantrasyonu gün boyu stabil seyrederek ve açlıktan etkilenmez. (90-92)



Şekil 1. uPAR'ın yapısı, parçalanma mekanizması ve SuPAR'ın oluşumu

2.8.5. Presepsin

Patojen ilişkili moleküler yapıların (PAMP) tanınması TLR ailesi aracılığıyla olmaktadır. Gram negatif bakterilerde bulunan LPS'nin TLR4-MD2 kompleksi tarafından tanınması kolaylaştırıcı aksesuar proteinlere gereksinim duymaktadır. Bu kolaylaştırıcı proteinlerden biri olan CD14 monosit, makrofaj, nötrofil hücrelerinde eksprese edilmektedir. (93)

CD14'ün membrana bağlı (mCD14) ve solubl (sCD14) olan iki formu bulunmaktadır. Sağlıklı insanlarda mikrogram düzeyinde plazmada iki farklı sCD14 bulunmaktadır. (49 kDa ve 55 kDa) sCD14 endotel hücresi ve epitel hücresi gibi CD14(-) hücrelerin LPS'ye karşı immun yanıtlarının düzenlenmesinde rol alır. sCD14'ün katepsin D ve diğer proteazlarca plazmada parçalanmasıyla 13 kDa N terminal parça serbestleşmektedir. Bu parça soluble CD14-subtype (sCD14-ST) ya da presepsin olarak adlandırılmaktadır. (94-96)

CD14, TLR2 kompleksi ile bağlanan bakteriyel molekülleri de (lipoteikoik asit ve birkaç lipoprotein) tanımakta olup fonksiyonu gram negatif endotoksinlerinin tanınmasıyla sınırlı değildir. CD14 gram negatif/pozitif bakteri, mantar, virüs ilişkili birçok ligandın tanınmasında görevlidir. (97, 98)

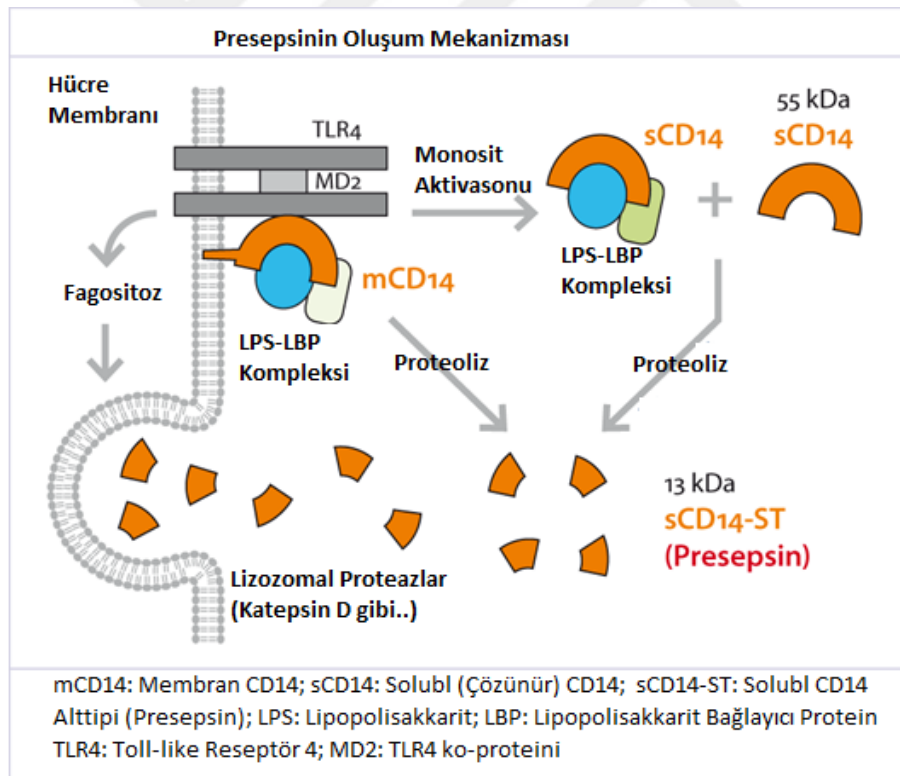
Tavşanlarda yapılan sepsis çalışmalarında LPS ile indüklenmiş sepsis modelinde presepsin düzeyinin artmadığı, çekal ligasyon ve delme ile oluşturulan sepsis modelinde ise arttığı gözlenmiştir. (99, 100) Presepsinin enfeksiyon başlangıcından 2 saat sonra arttığı 3 saat sonra pik yaptığı 4-8 saatte yavaş yavaş düştüğü görülmüştür. Yarılanma ömrü 4-5 saattir. (101) Presepsin oluşum mekanizmalarından biri bakteriyel fagositoz ve membran CD14 molekülünün

granülosit lizozomal enzimleriyle parçalanmasıyla ilişkilidir. (99, 100)

Presepsinin oluşum mekanizması şekil 2’de görülmektedir. (102)

Katepsin D’yi de içeren Aspartat proteazlar presepsin üretimi ile ilişkili lizozomal enzimlerden birisidir. (100)

Presepsin konsantrasyonunun ölçümünün sepsis tanısında, ciddiyetinin değerlendirilmesinde terapötik müdahalelere yanıtın izlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde düşük konsantrasyonlarda bulunan presepsin sepsiste IL-6’dan daha erken yükselmektedir. (100, 103, 104)



Şekil 2. Presepsinin oluşum mekanizması

2.8.6. İMA (İskemi modifiye albümin)

Kanda en bol bulunan protein olan albümin karaciğerde sentezlenmekte olup yarılanma ömrü 19-20 gündür. 585 aa kalıntısından oluşan albümin 6,5 kDa ağırlığındadır. Dolaşımdaki endojen veya eksojen kaynaklı toksik moleküller için tamponlayıcı proteindir. (105, 106) Albümin molekülünün özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin dizisi olmak üzere amino ucu (N terminal uç) kobalt, bakır, nikel gibi metaller için temel bağlanma bölgesidir. (107, 108) Özellikle iskemik durumlara maruz kalmanın, albüminin N terminal ucunda değişikliğe neden olarak metallere bağlanma kapasitesinin azalması sonucu oluşan şekli iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılmaktadır. (107) Albüminin İMA'ya dönüşümünü hipoksi, asidoz, serbest demir ve bakıra maruziyet, süperoksit radikal hasarı gibi durumların tetiklediği düşünülmektedir. (109, 110) İskemi belirteci olan İMA dokuya ya da klinik duruma özgü değildir. İMA'nın arttığı patolojik durumlar tablo 4'te verilmiştir. (111-117) İmmün sistem bozuklukları, gastrointestinal ve iskemik olmayan kardiyak hastalıklarda artmadığı düşünülmektedir. (116) Düzeyi, albüminin kobalt bağlama kapasitesini ölçerek dolaylı olarak İMA düzeyini veren Albümin Kobalt Bağlama Testi ile belirlenebilmektedir. İMA düzeyi bağlı olmayan kobalt miktarı ile orantılıdır. (118)

İMA konsantrasyonu patolojik olmayan durumlarda total albümin konsantrasyonunun %1-%2'si iken iskemik durumlarda %6-%8'idir. Albüminin düşük ve yüksek konsantrasyonları İMA ölçümünü etkilediğinden albümin konsantrasyonunun etkisini ortadan kaldırmak için iki farklı yaklaşım tavsiye

edilmiştir. İlki; hesaplanmış-albümine göre düzeltilmiş İMA indeksi = serum albümin konsantrasyonu (g/dL) x 23 + İMA (U/mL) - 100. İkincisi = (bireysel albümin konsantrasyonu/populasyonun medyan albümin konsantrasyonu) x İMA (119, 120)

Tablo 4. İMA artışının görüldüğü patolojiler

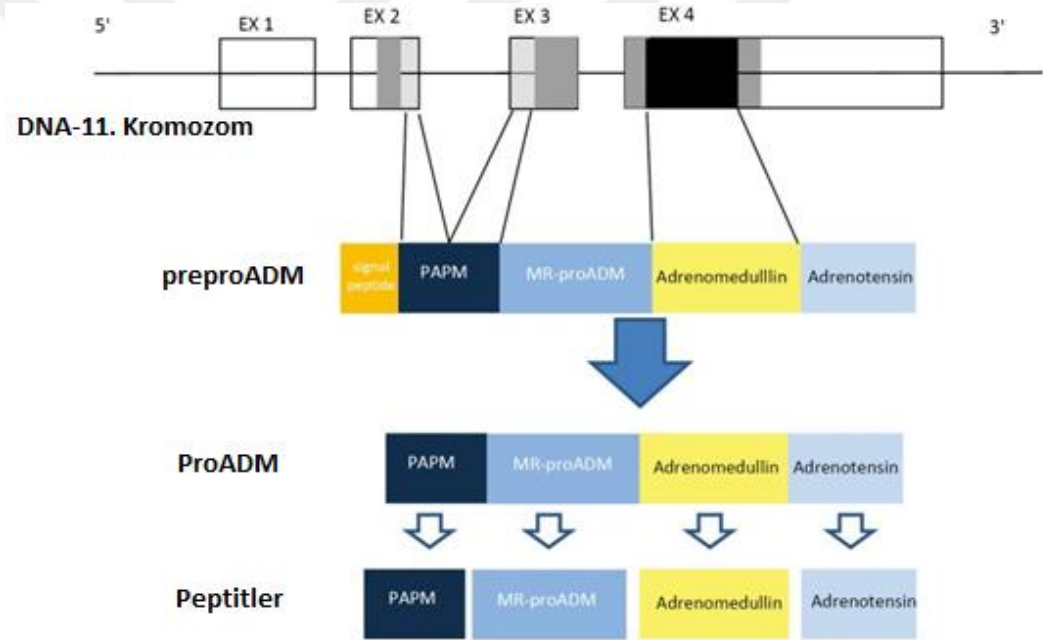
Serebrovasküler iskemi-Subaraknoid kanama, İntrakranial kanama
Periferik vasküler hastalık-DVT, mezenterik infarkt
Son dönem böbrek hastalığı
İleri dönem karaciğer sirozu
Akut enfeksiyonlar
Malignite
Sistemik skleroz
İntrauterin bozukluklar (normal gebelikler, endometriyozis, komplike doğumlar)
Prostat hastalıkları-hiperplazi veya kanser

2.8.7. mr-proADM (Mid-regional pro adrenomedüllin)

Adrenomedüllin (ADM) 52 aminoasitten oluşan immun modülatör, metabolik ve vasodilatör aktivitesi olan bir moleküldür. Feokromasitoma hücrelerinden 1993 yılında izole edilmiştir. (121) ADM posttranslasyonel modifikasyonla 185 aa içeren preproADM'den oluşmaktadır. PreproADM'nin işlenmesi sırasında çeşitli peptidler oluşmaktadır; sinyal peptidi, proADM N terminal parçası (PAMP), proadrenomedüllin orta parçası (MR-proADM),

adrenomedüllin (ADM), adrenotensin (karboksi terminal peptid). (122) pre-proADM geni ve peptidlerin biyosentezi şekil 3’te gösterilmiştir. (123)

Dolaşıma salınan ADM’nin güvenilir ölçümü salındıktan hemen sonra otokrin ve parakrin etkilerle reseptörlerine bağlanması, dolaşımda bulunan bağlayıcı proteinlerin varlığı (Kompleman faktör H), yarılanma ömrünün kısa olması (22 dakika) ve teknik problemler nedeniyle zordur. Daha stabil olan mr-proADM düzeylerinin ADM düzeylerini yansıttığı düşünülmektedir. (123, 124)



Şekil 3. Pre-proADM geni ve PAMP, mr-proADM, adrenomedüllin, adrenotensin peptidlerinin biyosentezi

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi’ne yatışları yapılan sepsisli ve septik şoklu hastaların ilk 24 saatte alınan kanlarından çalışılan parametrelerin; SuPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor), Presepsin, mr-pro-ADM (Mid-regional pro-adrenomedullin), İMA (iskemi

modifiye albümin)) kullanılmakta olan CRP (C reaktif protein), PCT (Prokalsitonin), APACHE 2 ve SOFA skoru ile karşılaştırılarak sepsis ve septik şok teşhisi, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve 7 gün/28 gün ve yoğun bakım süreci sonrası mortalite durumları değerlendirilerek prognoz üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması

Çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.01.2017 tarihli 7/2017 no'lu kararıyla başlanmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2017-09 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışma Ocak 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YBÜ) yatışları yapılan sepsisli ve septik şoklu hastalar ile prospektif olarak yapılmıştır.

Uluslararası sepsis klavuzuna (2012) (6) göre sepsis veya septik şok tanısı alan, yoğun bakımdaki yatışları 24 saatten uzun süren, 18 yaşından büyük, aydınlatılmış onam formu hasta veya yakınları tarafından imzalanan gönüllü hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet grupları açısından benzer olan ve dahiliye polikliniklerine başvuran enfeksiyon bulguları tespit edilmeyen hastalar seçildi.

Hasta grubunda hastalık şiddeti göstergesi olarak APACHE II ve SOFA skoru değerleri kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların APACHE II ve SOFA skorları, yoğun bakıma yatışların yapılmasından sonraki ilk 24 saatte analiz edilen parametreleri kullanılarak hesaplandı.

Hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalık durumları, ilk 24 saatte hesaplanan yatış APACHE II ve SOFA skorları, yoğun bakım yatış süreleri, yatış gününde ölçümleri yapılan CBC ve biyokimya tetkik sonuçları, CRP ve PCT değerleri, kültür tetkiki sonuçları (kan, idrar, BOS, endotrakeal aspirat, balgam ve diğer vücut sıvıları) kayıt altına alındı. Hastalar yoğun bakım süreci sonundaki, 7. gün ve 28. gün sonundaki mortalite durumlarına göre yaşayan ve ölen hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

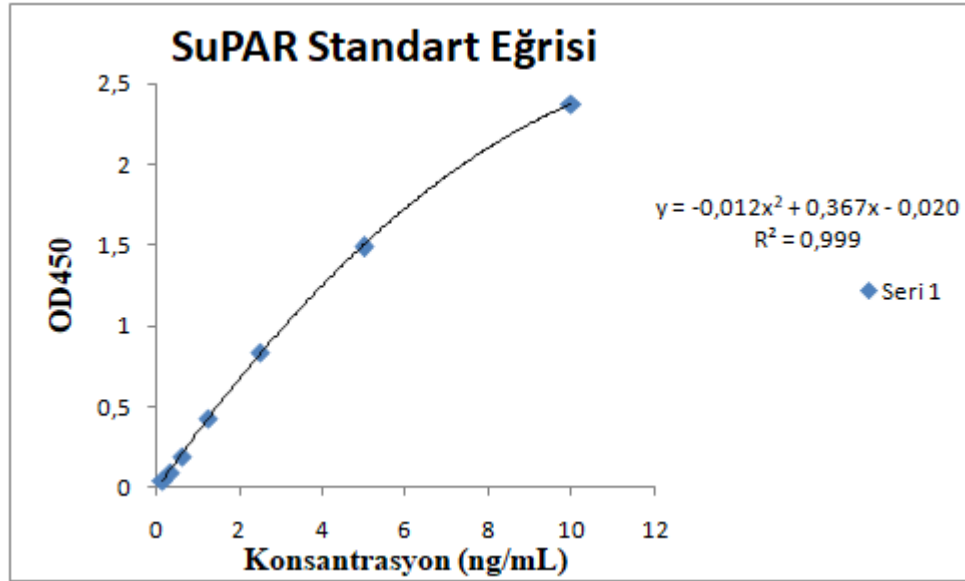
Rutin tetkiklerin analizi için laboratuvara gönderilen kanları 30 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumları ependorf tüplerine konularak SuPAR, Presepsin, İMA, mr-proADM tetkiklerinin analizi için çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

SuPAR, Presepsin, İMA, mr-proADM düzeyleri sandwich-ELISA yöntemi ile belirlendi. ELISA tetkiki için yıkamalar Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile absorbans okumaları Biotek marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapıldı.

3.2. Analizlerin Yapılması

3.2.1. Serum suPAR düzeyinin ölçümü

SuPAR düzeyi Elabscience marka (Katalog no: E-EL-H2584) Human SuPAR ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%5,88, çalışmalar arası <%6,25 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0,1 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37°C'de 90 dk'lık inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi. Yıkama yapılmaksızın standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C'de 60 dk'lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37°C'de ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı. (Şekil 4)



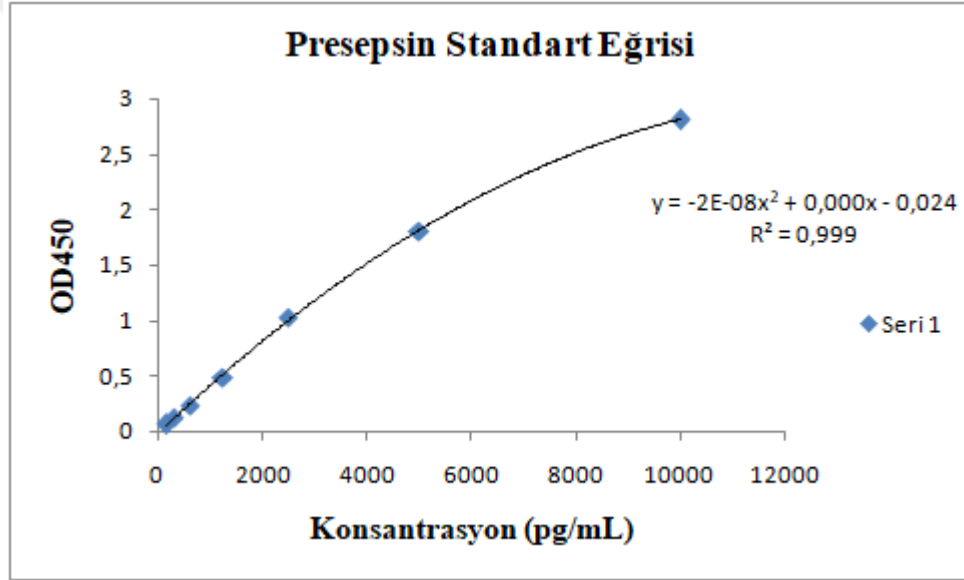
Şekil 4. SuPAR'a ait konsantrasyon absorbens standart eğrisi

3.2.2. Serum presepsin düzeyinin ölçümü

Presepsin düzeyi Fine Test marka Human Presepsin (Katalog no: EH4114) ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 0,094 ng/mL (94 pg/mL) idi. Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37°C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C'de 60 dk'lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1

mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C’de 30 dk’lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37°C’de ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı.

(Şekil 5)

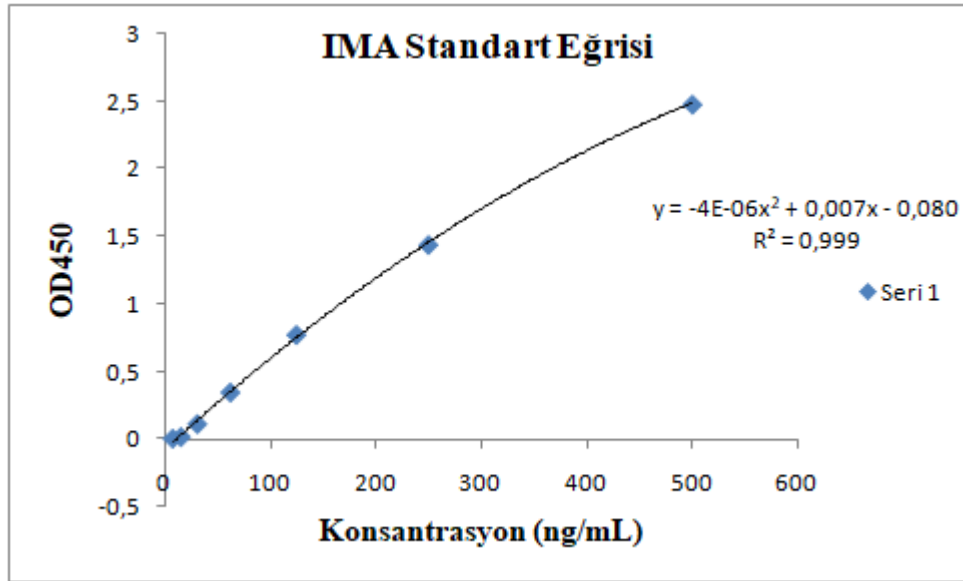


Şekil 5. Presepsin’e ait konsantrasyon absorbans standart eğrisi

3.2.3. Serum İMA düzeyinin ölçümü

İMA düzeyi Fine Test marka Human İMA (Katalog no: EH1061) ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası <%10 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 4,688 ng/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektüsü dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı

konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce plate 2 kez yıkandı. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37°C'de 90 dk'lık inkübasyondan sonra plate yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandı. Standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C'de 60 dk'lık inkübasyondan sonra plate 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37°C'de ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı. (Şekil 6)

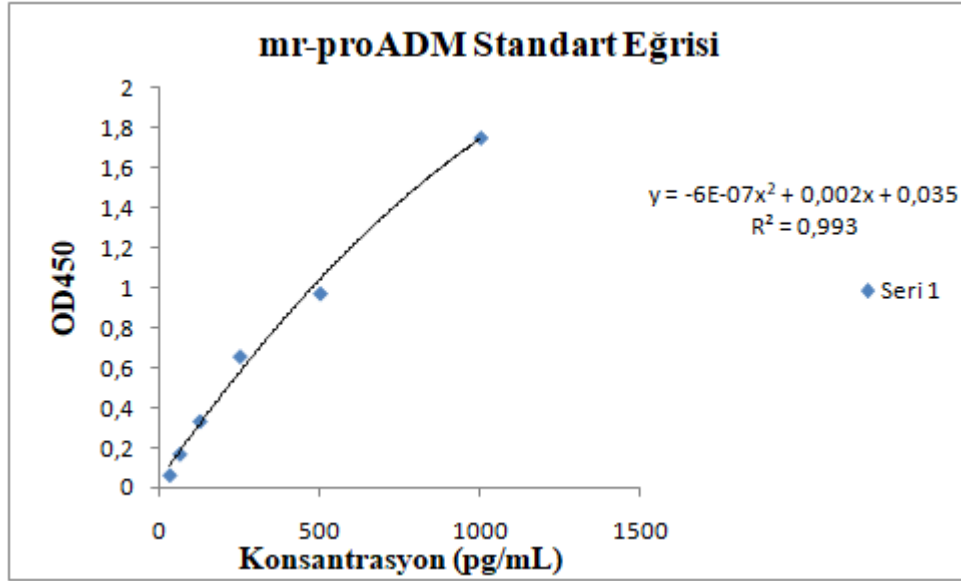


Şekil 6. İMA'ya ait konsantrasyon absorbans standart eğrisi

Albümin konsantrasyonunun etkisini ortadan kaldırmak için (bireysel albümin konsantrasyonu/populasyonun medyan albümin konsantrasyonu) x İMA formülü kullanılarak düzeltme yapılmıştır.

3.2.4. Serum mr-proADM düzeyinin ölçümü

Mr-proADM düzeyi Elabscience marka (Katalog no: E-EL-H5441) Human mr-proADM ELISA kiti kullanılarak analiz edildi. CV değerleri çalışma içi <%6,53, çalışmalar arası <%6,51 olarak verilen kitin alt ölçüm limiti 9,38 pg/mL idi. Çalışma ELISA kitinin prospektusu dikkate alınarak gerçekleştirildi. Liyofilize halde bulunan standart 1 mL standart dilüenti eklendikten sonra seri dilüsyon yapılarak farklı konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Bütün yıkamalar 350 µL yıkama solüsyonu ile yapıldı. 0,1'er mL standart ve hasta numuneleri plate kuyucuklarına konuldu. Kör kuyucuğuna 0,1 mL standart dilüent eklendi. 37°C'de 90 dk'lık inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi. Yıkama yapılmaksızın standart, hasta ve kör kuyucuklarına 0,1 mL biyotinle işaretlenmiş antikor eklendi. 37°C'de 60 dk'lık inkübasyon sonrası plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 0,1 mL HRP-streptavidin konjugat eklendi. 37°C'de 30 dk'lık inkübasyondan sonra plate 5 defa yıkandı. Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat eklendikten sonra 15-30 dk boyunca 37°C ve karanlık ortamda inkübe edildi. Uygun renk değişimi elde edildikten sonra 50 µL stop solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okuma gerçekleştirildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak çizilen standart eğrisinden numune konsantrasyonları hesaplandı. (Şekil 7)



Şekil 7. Mr-proADM'ye ait konsantrasyon absorbands standart eğrisi

3.2.5. Diğer Analizler

PCT düzeyi Roche Cobas E411 analizörü ile, CRP düzeyi Siemens BN II analizörü ile, biyokimya parametreleri Beckman Coulter AU5800 analizörü ile, laktat düzeyi Radiometer ABL 800 Flex kan gazı cihazı ile, CBC tetkiki Sysmex XN 1000 analizörü ile yapıldı.

Tüm Değişkenlere ait birimler tablo 5'te toplu olarak verilmiştir.

Tablo 5. Ölçümü yapılan değişkenlere ait birimler

Değişken	Birim	Değişken	Birim
CRP	mg/L	Sodyum	mmol/L
PCT	ng/mL	Total Bilirubin (T. Bil.)	mg/dL
SuPAR	ng/mL	Direkt Bilirubin (D. Bil.)	mg/dL
Presepsin	pg/mL	Trombosit sayısı	*10.e3/uL
Mr-proADM	pg/mL	Eritrosit sayısı	*10.e6/uL
İMA	ng/mL	Lökosit sayısı	*10.e3/uL
BUN	mg/dL	Lenfosit sayısı (Lenf)	*10.e3/uL
Kreatinin	mg/dL	Nötrofil sayısı (Nötr)	*10.e3/uL
AST	U/L	Hemoglobin düzeyi (Hb)	g/dL
ALT	U/L	Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	fL
Glukoz	mg/dL	Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	fL
Laktat	mmol/L	Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	%
Protein	g/dL	Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	%
Albümin	g/dL		

3.3. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), ortanca, minimum-maksimum olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Üç ve daha fazla bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki

ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu Tablo 6’da sunulmuştur. (125) Skor ve ölçüm değerlerinin sepsis ve septik şok tanısını koymada karar verdirici özellikleri ve prognoz öngörü güçleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. 28 gün ve YBÜ yatış süreci sonundaki mortalite durumu üzerine bağımsız etkili faktörleri saptamaya yönelik Cox regresyon analizi yapılmıştır. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 6. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu

Korelasyon Katsayısı	İlişki Durumu
0,00-0,24	Zayıf ilişki
0,25-0,49	Orta ilişki
0,50-0,74	Güçlü ilişki
0,75-1,00	Çok güçlü ilişki

4. BULGULAR

Çalışma grubu hasta ve kontrol olmak üzere iki gruptan oluşmakta olup, hasta grubu klinik tablonun şiddetine göre 2 alt gruptan (sepsis 15 erkek/11 kadın (n=26); septik şok 5 erkek/18 kadın (n=23)) oluşmaktadır. Kontrol grubunda 12 erkek 13 kadın hasta grubunda 20 erkek 29 kadın bulunmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması $67,28\pm10,64$ iken, hasta grubunun yaş ortalaması

68,67±16,93 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p=0,29) ve cinsiyet (p=0,732) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

Grup	n	Yaş		Cinsiyet			
		Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)	Erkek		Kadın	
				Sıklık	%	Sıklık	%
Kontrol	25	67,28±10,64	70,0 (43-8)	12	48,0	13	52,0
Sepsis	26	65,77±19,41	70,5 (19-93)	15	57,7	11	42,3
Septik Şok	23	71,96±13,25	74,0 (34-91)	5	21,7	18	78,3
p		*0,289		**0,034			
Kontrol	25	67,28±10,64	70,0 (43-84)	12	48,0	13	52,0
Hasta	49	68,67±16,93	74,0 (19-93)	20	40,8	29	59,2
Toplam	74	68,20±15,04	70,5 (19-93)	32	43,2	42	56,8
p		***0,290		****0,732			

Ort: ortalama, SS: standart sapma, %: satır yüzdesi, p=anlamlılık düzeyi, * Kruskal Wallis Testi, ** Pearson Ki-kare Testi, *** Mann Whitney U Testi, **** Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi

Sepsis hastalarında yoğun bakımdaki mortalite oranı %38,5 iken, septik şok grubunda %60,9 olarak bulunmuştur. (Tablo 8)

Tablo 8. Çalışma gruplarının yoğun bakımdaki durumlarının karşılaştırılması

Grup		Durum		
		Ölüm	Başka Servise Devir	Taburcu
Sepsis	Sıklık	10	14	2
	%	38,5	53,8	7,7
Septik Şok	Sıklık	14	7	2
	%	60,9	30,4	8,7
Toplam	Sıklık	24	21	4
	%	49,0	42,9	8,2

%: satır yüzdesi, Pearson Ki-kare Testi p=0,243

Yoğun bakıma kabulden sonraki 7. gün, 28. gün ve yoğun bakım süreci sonrası değerlendirildiğinde 7 gün sonra 5 erkek 4 kadın; 28 gün sonra 7 erkek 16 kadın ve yoğun bakım süreci sonrası 8 erkek 16 kadın ölmüştür. Her 3 durumda da ölen hastalar ve hayatta kalan hasta sayıları değerlendirildiğinde cinsiyet açısından fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 9)

Tablo 9. 7 gün, 28 gün ve yoğun bakım süreci sonundaki ölümlerin cinsiyet dağılımları

Ölüm zamanı	Cinsiyet				p
	Erkek		Kadın		
	Sıklık	%	Sıklık	%	
7 Gün Sonraki Durum					0,265*
Ölmedi	15	37,5	25	62,5	
Öldü	5	55,6	4	44,4	
28 Gün Sonraki Durum					0,272**
Ölmedi	13	50,0	13	50,0	
Öldü	7	30,4	16	69,6	
Yoğun Bakım Sonucu					0,451**
Ölmedi	12	48,0	13	52,0	
Öldü	8	33,3	16	66,7	
Toplam	20	40	29	55,2	

%%: satır yüzdesi* Fisher Kesin Ki-Kare Testi ** Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi

Sepsis hastalarının yoğun bakımda kalış süresi $11,04 \pm 10,14$, septik şok hastalarının ise $9,96 \pm 6,29$ olarak hesaplanmıştır. Hasta alt gruplarının yoğun bakımda kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0,771$) (Tablo 10)

Tablo 10. Çalışma gruplarının yoğun bakımda kalış sürelerinin karşılaştırılması

Grup	Yoğun Bakımda Kalış Süresi (Gün)		
	n	Ort.±SS	Ortanca (min.-maks.)
Sepsis	26	11,04±10,14	8,00 (2-44)
Septik Şok	23	9,96±6,29	8,00 (3-31)
Toplam	49	10,53±8,48	8,00 (2-44)

n: vaka sayısı, Ort: ortalama, SS: standart sapma, Mann Whitney U Testi p=0,771

Sepsis grubunda hastaların 14'ünde sadece akciğer enfeksiyonu, 4'ünde sadece idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 3'ünde sadece batın enfeksiyonu, 1'inde sadece kateter enfeksiyonu, 4'ünde de birden fazla enfeksiyon odağı saptanmıştır. Septik şok grubunda hastaların 7'sinde sadece akciğer enfeksiyonu, 2'sinde sadece İYE, 5'inde sadece batın enfeksiyonu, 2'sinde sadece kateter enfeksiyonu, 7'sinde de birden fazla enfeksiyon odağı saptanmıştır. Totalde hastaların 31'inde (%63,2) pnömoni, 13'ünde (%26,5) İYE, 9'unda (%18,3) da batın enfeksiyonu tespit edilmiştir. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastalarda saptanan enfeksiyon odakları

Enfeksiyon Kaynağı	Sepsis	Septik Şok	Total
Akciğer (Pnömoni)	18	13	31 (%63,2)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	7	6	13 (%26,5)
Batın	3	6	9 (%18,3)
Pankreatit	1		
Peritonit	1		
Kolanjit	1	3	
Kolesistit		3	
Kateter	3	3	6 (%12,2)
Menenjit	1		1 (%2)
Yara yeri		1	1 (%2)
Osteomyelit		1	1 (%2)

*Hastaların bir kısmında etyolojide birden fazla enfeksiyon odağı saptanmıştır.

Hastalar eşlik eden hastalıkları açısından değerlendirildiğinde 24 kişide HT (%48,9), 17 kişide KBH (%34,6), 15 kişide DM (%30,6) ve 15 hastada malignite (%30,6) olduğu görülmüştür. Eşlik eden hastalıklar tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların ek hastalıkları

	Sepsis	Septik Şok	Toplam
Hipertansiyon	12	12	24 (%48,9)
Koroner Arter Hastalığı	6	3	9 (%18,3)
DM	8	7	15 (%30,6)
KOAH	5	4	9 (%18,36)
KBH	5	12	17 (%34,6)
Malignite	10	5	15 (%30,6)
Meme Ca	2	1	
Leiomyosarkom	1		
HCC	1		
RCC	2		
Malign Deri Neoplazmı	1		
Over Ca	1		
Timik Karsinom	1		
Kolon AdenoCa	1		
Tiroid Ca		1	
Endometriyum Ca		1	
Prostat Ca		1	
Mide Ca		1	
Epilepsi	1		1 (%2)
Alzheimer	2		2 (%4)
Mitral Darlık	1		1 (%2)
Hipertiroidi	1		1 (%2)
Hipotiroidi	3	1	4 (%8,1)
Nörojenik mesane	2		2 (%4)
Aritmi	4	5	9 (%18,3)
İBH	1		1 (%2)
Myastenia Gravis	1		1 (%2)
Kronik Viral Hepatit B	1		1 (%2)
FSGS	1		1 (%2)
SVO	2	2	4 (%8,1)
BPH	1	1	2 (%4)
PTE	1		1 (%2)
Gastrik Ülser	1		1 (%2)
Kalp Yetmezliği	1	3	4 (%8,1)

Astım		1	1 (%2)
Koledokolityazis		1	1 (%2)
Avasküler Nekroz		1	1 (%2)
Yara yeri enfeksiyonu		1	1 (%2)
Hiperlipidemi		1	1 (%2)
Aort anevrizması		1	1 (%2)
Parkinson		1	1 (%2)
Pulmoner HT		1	1 (%2)
Siroz	1	1	2 (%4)
İnterstisyel Ac Hastalığı		1	1 (%2)

*Hastaların bir kısmında birden fazla eşlik eden hastalık bulunmaktadır

Sepsis grubunda 20 adet kültür tetkikinde üreme saptandı. Hastaların 2'sinde kan, 2'sinde ETA, 1'inde balgam, 4'ünde idrar, 1'inde yara yeri, 1'inde periton, 1'inde de kateter ucu kültüründe; 2 kişide kan ve idrar kültüründe, 1 kişide ETA ve idrar kültüründe, 1'inde kan ve balgam kültüründe üreme görüldü. Sepsis grubunda hastaların 16'sında (%61,5) en az bir kültürde, hastaların 5'inde (%19,2) kan kültüründe üreme tespit edildi. (Tablo 13)

Septik şok grubunda 19 adet kültür tetkikinde üreme saptandı. Hastaların 2'sinde kan, 2'sinde idrar, 3'ünde balgam, 2'sinde ETA kültürü, 2'sinde kan ve idrar kültürü, 1'inde balgam ve idrar kültürü, 1'inde kan ve safra kültürü, 1'inde kan ve kateter içi kan kültüründe üreme görüldü. Septik şok grubunda 13 (%56,5) hastanın en az bir kültür tetkikinde üreme saptandı. Hastalardan 5'inde (%21,7) kan kültüründe üreme görüldü. (Tablo 13)

Sepsis ve septik şok grubunun 10'ar hastasının sırasıyla %38,4- %43,4'ünde hiçbir kültür tetkikinde üreme saptanmadı. (kültür negatif sepsis)

Kan kültüründe üreme olan 10 hastanın 5'inde gram pozitif 2'sinde gram negatif bakteri üremesi, 3'ünde multibakteriyel üreme mevcuttu. 2 hastada *Staphylococcus epidermidis*, 1 hastada *Staphylococcus hominis*, 1 hastada

Enterococcus faecium, 1 hastada *Enterococcus faecalis*, 2 hastada *Escherichia coli*, 3 hastada multibakteriyel üreme tespit edildi.

Tablo 13. Kültür tetkiklerinin pozitifliğinin dağılımı

Kültür Tetkiki	Sepsis	Septik Şok	Toplam
Kan	5 (%19,2)	5 (%21,7)	%20,40
İdrar	7	6	%26,50
Balgam	2	4	%12,20
ETA	3	2	%10,20
Yara yeri	1		%2
Kateter ucu	1		%2
Kateter içi kan kültürü		1	%2
Periton	1		%2
Safra		1	%2

*Bazı hastalarda birden fazla kültür tetkikinde üreme saptanmıştır.

Sepsis ve septik şok hasta gruplarının ilk 24 saatteki verilerinden hesaplanan skorlarına (APACHE 2, SOFA) ait karşılaştırma tablo 14’te verilmiştir. Septik şok grubunda APACHE 2 skoru yüksekliği anlamlı değilken; SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (p=0,036) (Tablo 14)

Tablo 14. Hasta gruplarında skorların karşılaştırılması

Grup	Sepsis		Septik Şok		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
APACHE 2	19,08±6,45	17,5 (9-33)	21,35±7,34	21 (7-38)	0,163
SOFA	6,88±3,35	6,5 (2-15)	8,96±3,88	9 (3-19)	0,036

n=sayı, SS: standart sapma, min.: minimum, maks: maksimum* Mann Whitney U Testi

Kontrol, sepsis ve septik şok grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasına ait veriler tablo 15, 16, 17’de verilmiştir. Kontrol grubunda mr-

proADM ($p=0,04$), kreatinin ($p=0,001$) değerlerinin erkeklerde daha yüksek, sepsis grubunda SOFA ($p=0,02$) skorunun erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Septik şok grubunda ise cinsiyetler arasında fark görülmemiştir.



Tablo 15. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Erkek (n=12)		Kadın (n=13)		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş	67±11,19	67 (44-82)	67,54±10,56	70 (43-84)	0,91
CRP	2,14±1,59	1,4 (0,5-5,5)	2,62±2,1	2,1 (0,4-6,8)	0,81
PCT	0,03±0,02	0,02(0,02-0,08)	0,03±0,01	0,02 (0,02-0,06)	0,96
SuPAR	6,51±2,23	6,56 (2,78-11)	6,94±2,04	7 (1,2-9,09)	0,36
Presepsin	212,87±62,48	202(140-337)	183,52±62,05	166,6 (103-308)	0,19
Mr-proADM	21,3±3,1	21,5 (15,3-27)	19,02±2,14	19,07 (16-22,8)	0,044
Lökosit	7,06±1,52	6,6 (5,4-9,49)	6,82±0,94	6,7 (5,49-8,61)	1
Lenfosit	2,25±0,78	2,18 (1,2-3,6)	2,3±0,69	2,02 (1,57-3,79)	0,87
Eritrosit	5,1±0,42	5,05 (4,46)	4,55±1,41	4,85 (0-5,57)	0,18
Trombosit	248,08±66,49	235 (109-339)	276±70,54	257 (198-468)	0,51
Hb	14,53±2	15 (10,8-17,2)	13,6±0,89	13,5 (12,1-15,7)	0,11
Nötrofil	3,98±0,73	3,8 (2,6-5,07)	3,89±0,65	3,93 (2,77-5,1)	0,79
Nötr/Lenf	1,94±0,64	1,8 (1,02-3,14)	1,82±0,54	1,95 (0,73-2,62)	0,98
PDW	11,73±1,41	12 (8,3-13,3)	12,92±1,56	12,4 (10,7-15,7)	0,18
RDW	13,8±1,47	13,4 (12-16,6)	13,52±1,11	13,4 (12,3-16,3)	0,77
MCV	86,34±4,56	86,1(78,9-93,6)	85,88±5,07	86,2 (72,9-92,9)	0,91
MPV	10,22±0,55	10,2 (9,1-10,9)	10,67±0,59	10,5 (9,8-11,8)	0,14
MPV/PLT	0,05±0,02	0,04(0,03-0,1)	0,04±0,01	0,04 (0,02-0,06)	0,87
PDW/PLT	0,05±0,02	0,05(0,03-0,11)	0,05±0,01	0,05 (0,03-0,08)	1
PLT/Lenf	121,76±51,19	102,1 (62-225)	125,5±34,44	120,33 (81-203)	0,59
Glukoz	101,55±13,28	100 (82-121)	93,08±12,49	91,5 (75-124)	0,08
BUN	17,64±465	17 (12-28)	16,77±3,32	17 (11-23)	0,77
Kreatinin	0,93±0,12	0,94 (0,6-11)	0,74±0,1	0,73 (0,6-0,9)	0,001
Protein	7,33±0,24	7,3 (6,98-7,78)	7,14±0,4	7,18 (6,48-7,59)	0,36
Albümin	4,34±0,23	4,3 (3,9-4,69)	4,2±0,28	4,25 (3,78-4,72)	0,25
T. Bil.	0,78±0,37	0,67 (0,4-1,5)	0,7±0,36	0,56 (0,44-1,69)	0,5
D. Bil.	0,14±0,06	0,13(0,08-0,23)	0,11±0,04	0,1 (0,06-0,21)	0,29
AST	25,83±11,57	22 (15-58)	24,83±14,04	20,5 (16-68)	0,52
ALT	22,58±12,44	19,5 (9-53)	20,5±13,82	16,5 (9-60)	0,42
Sodyum	141,08±144	141 (139-144)	142,77±2,09	143 (140-146)	0,05
İMA	16,46±1,25	16 (14,74-19)	16,19±1,55	16,3 (14,3-18,7)	0,48

n=sayı, SS: standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum * Mann Whitney U Testi

Tablo 16. Sepsis grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Erkek (n=15)		Kadın (n=11)		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Yatış (gün)	10,8±12,13	7 (2-44)	11,36±7,13	10 (4-29)	0,20
APACHE2	20,6±6,16	18 (13-33)	17±6,53	14 (9-32)	<u>0,09</u>
SOFA	8,2±3,45	8 (4-15)	5,09±2,3	5 (2-9)	0,02
Yaş	67,33±16,42	70 (33-93)	63,64±23,59	72 (19-93)	1
CRP	200,3±178,84	131 (52,7-723)	135,69±99,4	106 (28-321)	0,36
PCT	12,47±14,7	7,2 (0,219-40)	40,94±119,4	1,3 (0,1-400)	0,21
SuPAR	46,71±3,64	46,16 (40-54)	48,53±4,98	46,5 (42-58)	0,42
Presepsin	11456±7852	12324(422-22616)	7564±6635	5826(720-21740)	0,22
Mr-ProADM	23,06±14,65	18 (13,88-73)	21,55±11	17,9(14,6-53)	0,64
Lökosit	12,99±8,52	13,1 (1,3-33,7)	13,88±6,75	12(4,17-26,8)	0,78
Lenfosit	0,82±0,87	0,59(0,06-3,2)	1,7±2,45	1,01(0,14-8,9)	0,08
Eritrosit	3,59±0,95	3,6(2,05-5,29)	3,36±0,83	3,49 (2-5,15)	0,36
Trombosit	134,79±108,69	110 (18-438)	179,6±125,4	172 (21-349)	0,39
Hb	10,39±2,73	10,2 (6-15,9)	9,15±1,62	9,1 (6,5-11,6)	0,33
Nötrofil	10,15±7,29	7,9 (1,19-31,1)	11,45±5,48	11,17 (3,7-22)	0,36
Nötr/Lenf	20,93±16,87	19,38 (2,2-72)	14,01±10,78	11,1 (1,9-31,4)	0,18
PDW	14,48±4,39	15,5(8,4-24,9)	14,84±2,15	15(10,3-17,5)	0,85
RDW	15,81±2,55	15,5(13,6-21)	16,99±3,04	16 (13,5-24)	0,27
MCV	86,14±5,55	87 (76-92,7)	86,16±5,51	85 (75,1-97)	0,81
MPV	10,33±1,58	10,1 (7,8-14)	10,47±1,61	10,9 (7,3-12,1)	0,67
MPV/PLT	0,15±0,15	0,09(0,02-0,5)	0,15±0,17	0,05(0,03-0,5)	0,48
PDW/PLT	0,22±0,22	0,1 (0,03-0,86)	0,22±0,27	0,09(0,03-0,7)	0,53
PLT/Lenf	378,87±474,16	186 (19-1684)	188,2±203	132(30-742)	0,26
Laktat	1,94±0,83	1,9 (0,3-3,3)	1,55±0,64	1,3 (0,7-2,9)	0,16
Glukoz	158,05±40,73	153 (85-244)	171,37±75	131 (102-300)	0,65
BUN	53,55±29,67	53,9 (14-104)	47±31,44	47 (10,4-110)	0,39
Kreatinin	2,54±1,43	2,96 (0,6-4,7)	2,09±1,49	2,07 (0,4-5,5)	0,33
Protein	5,14±0,69	5,3 (3,55-6,2)	4,92±0,69	4,99 (3,6-5,7)	0,65
Albümin	2,39±0,26	2,3 (2,03-3,08)	2,49±0,42	2,49 (1,7-3,1)	0,26
T. Bil.	2,52±3,57	1,2(0,36-14)	1,47±2,08	0,65 (0,2-7,4)	0,16
D. Bil.	1,33±2,24	0,43(0,1-8,46)	0,75±1,45	0,2(0,05-4,99)	0,19
AST	68,83±47,92	48 (14-169)	57,8±62,17	33 (12-220)	0,31
ALT	56,91±90,13	29 (5-369)	100,9±163	23 (5-556)	0,95
Sodyum	137,4±6,16	137 (128-153)	141±7,24	140 (131-156)	0,17
İMA	40,2±10,63	37,9(27,9-71)	39,38±7,44	40 (22,7-47)	0,55

n=sayı, SS: standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum * Mann Whitney U Testi

Tablo 17. Septik şok grubunda cinsiyete göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Erkek (n=5)		Kadın (n=18)		p*
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Yatış (gün)	11,2±7,19	8 (6-23)	9,61±6,19	8,5 (3-31)	0,85
APACHE2	19±5,24	17 (13-25)	22±7,82	21,5 (7-38)	0,35
SOFA	6,6±3,65	5 (3-11)	9,61±3,78	9,5 (3-19)	0,20
Yaş	78±5,39	79 (69-83)	70,28±14,38	74 (34-91)	0,23
CRP	182,8±61,16	169(116-281)	148,2±108,8	154(6,8-400)	0,45
PCT	4,6±4,05	1,96(1,5-10)	39,05±87,34	5,3(0,4-368)	0,76
SuPAR	45,04±4,18	45 (40,5-51)	44,6±6,45	45 (26-53,5)	0,94
Presepsin	13064±7464	11890 (3960-24754)	10310±7771	8276(1188-24512)	0,45
Mr-ProADM	21,1±3,43	21 (16,8-24)	24,88±8,52	22,4 (15-44)	0,52
Lökosit	12,37±7,58	11 (5,8-24,6)	12,94±8,77	12 (0,76-35)	1
Lenfosit	0,82±0,41	0,57 (0,5-1,4)	0,87±0,53	0,8 (0,05-2,4)	0,79
Eritrosit	3,97±0,56	4,1 (3,4-4,7)	3,52±0,9	3,6 (1,37-5,14)	0,24
Trombosit	256,2±239,74	168 (16-637)	168,79±98,4	169 (6-397,6)	0,65
Hb	10,1±1,58	9,3 (8,89-12)	9,86±2,25	10 (4-14,14)	1
Nötrofil	10,67±7,39	9,7 (4-22,7)	11,22±8,11	9,5 (0,04-31,8)	1
Nötr/Lenf	16,52±14,14	11 (2,8-39,8)	18,66±25,77	13 (0,06-117)	0,94
PDW	13,07±4,22	11,1 (8,8-18)	14,84±2,48	15,7 (10-17,8)	0,41
RDW	18,32±3,51	17 (15,7-24)	17,36±2,95	16,8 (13,4-25)	0,65
MCV	82,6±9,46	84 (69-94,9)	88,6±8,13	89 (73,48-105)	0,18
MPV	9,15±1,27	9,6 (6,96-10)	9,81±1,58	10,2 (7,43-12)	0,39
MPW/PLT	0,16±0,27	0,05(0,02-0,6)	0,16±0,34	0,06 (0,01-1,4)	0,50
PDW/PLT	0,27±0,49	0,05(0,02-1,1)	0,26±0,64	0,08(0,04-2,8)	0,29
PLT/Lenf	423,4±446,94	265(15-1117)	246±229	202 (36-1083)	0,60
Laktat	1,78±1,12	1,2 (0,8-3,4)	3,33±3,21	2,2 (0,9-13,4)	0,20
Glukoz	136,4±12,1	142(115-144)	156,1±57,6	149 (72-311)	0,47
BUN	31,17±7,45	29,7 (22-43)	51,16±24,97	45 (21,3-99,5)	0,18
Kreatinin	2,53±1,35	2,56 (1,1-4)	3,52±3,25	2,87 (0,5-14,5)	0,68
Protein	5,08±0,73	5,28 (3,8-5,6)	5,24±1,15	5,4 (2,37-6,)	0,52
Albümin	2,3±0,65	2,1 (1,47-3,2)	2,36±0,57	2,3 (1,39-3,4)	0,76
T. Bil.	0,79±0,47	0,61 (0,3-1,4)	1,81±1,55	1,6 (0,4-6,64)	0,09
D. Bil.	0,27±0,18	0,2 (0,1-0,5)	0,92±1,11	0,59 (0-4,47)	0,15
AST	37,22±39,69	18 (9-105)	234,9±413	49 (14-1377)	0,11
ALT	14,84±10,62	10 (6,2-33)	130,5±323	23 (7-1361)	0,13
Sodyum	138,8±3,83	137(136-145)	137,22±4,45	137 (130-147)	0,52
İMA	32,75±11,32	30(16,9-44,1)	37,68±11,1	35 (21,4-56,5)	0,45

n=sayı, SS: standart sapma, min.: minimum, maks.: maksimum * Mann Whitney U Testi

Değişkenlere Ait Korelasyonlar;

Parametreler arasındaki korelasyon analizi tüm gruplarda, sadece hasta grubunda ve hasta alt gruplarında ayrı ayrı yapılmış olup analiz sonuçları tablo, 18, 19, 20, 21’de gösterilmiştir.

Tüm gruplar değerlendirildiğinde (Tablo 18); APACHE 2 skoru ile SOFA skoru arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon, kreatinin ile anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon,

SOFA skoru ile PCT, presepsin, mr-proADM, laktat, kreatinin arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon,

CRP ile PCT ve presepsin arasında anlamlı çok güçlü pozitif korelasyon, SuPAR, İMA, kreatinin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon,

PCT ile presepsin arasında anlamlı çok güçlü pozitif; SuPAR, İMA, kreatinin arasında anlamlı güçlü pozitif; laktat ile arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon,

SuPAR ile presepsin ve İMA arasında anlamlı güçlü pozitif; kreatinin arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon,

Presepsin ile İMA arasında anlamlı çok güçlü pozitif; kreatinin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon,

Mr-proADM ile SOFA skoru ve laktat arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon,

İMA ile kreatinin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda (Tablo 19);

APACHE 2 ile SOFA skoru arasında güçlü pozitif, kreatinin ile orta düzeyde pozitif korelasyon,

SOFA skoru ile PCT, presepsin, mr-proADM, laktat, kreatinin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

CRP ile PCT, presepsin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

PCT ile presepsin arasında çok güçlü pozitif; mr-proADM, laktat, kreatinin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

Presepsin ile kreatinin arasında güçlü pozitif, İMA arasında İMA arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

Mr-proADM ile laktat arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

Sepsis grubunda (Tablo 20);

APACHE 2 ile SOFA skoru ve kreatinin arasında güçlü pozitif,

SOFA skoru ile PCT, presepsin arasında güçlü pozitif; laktat, kreatinin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

CRP ile PCT arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,

PCT ile presepsin arasında çok güçlü pozitif, laktat arasında güçlü pozitif korelasyon,

Presepsin ile İMA, laktat arasında güçlü pozitif, kreatinin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Septik şok grubunda (Tablo 21);

APACHE 2 skoru ile SOFA skoru arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon

SOFA skoru ile laktat arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon

CRP ile PCT arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon, kreatinin ile anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon

PCT ile presepsin, kreatinin arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon

SuPAR ile laktat arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon

Presepsin ile İMA arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, kreatinin ile anlamlı güçlü pozitif korelasyon

Mr-proADM ile laktat arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 18. Tüm gruplarda değişkenlere ait korelasyon

	APACHE 2	SOFA	CRP	PCT	SuPAR	Presepsin	mr-proADM	IMA	Laktat	Kreatinin	Trombosit
APACHE 2	r	0,564	-0,41	0,026	-0,149	0,164	0,126	-0,187	0,228	0,346	-0,273
	p	<0,001	0,003	0,857	0,305	0,261	0,387	0,198	0,114	0,015	0,057
SOFA	r	0,564	1	0,338	0,055	0,368	0,351	-0,005	0,435	0,45	-0,556
	p	<0,001	.	0,018	0,706	0,009	0,013	0,974	0,002	0,001	<0,001
CRP	r	-0,41	-0,047	1	0,808	0,732	0,052	0,636	-0,09	0,531	-0,384
	p	0,003	0,75	<0,001	<0,001	<0,001	0,662	<0,001	0,55	<0,001	0,001
PCT	r	0,026	0,338	1	0,704	0,91	0,177	0,678	0,362	0,665	-0,515
	p	0,857	0,018	<0,001	<0,001	<0,001	0,131	0	0,011	0	<0,001
SuPAR	r	-0,149	0,055	0,732	1	0,67	0,088	0,632	0,245	0,446	-0,439
	p	0,305	0,706	<0,001	.	<0,001	0,453	<0,001	0,09	<0,001	<0,001
Presepsin	r	0,164	0,368	0,762	0,91	1	0,131	0,761	0,204	0,698	-0,538
	p	0,261	0,009	<0,001	<0,001	.	0,265	<0,001	0,159	0	<0,001
Mr-proADM	r	0,126	0,351	0,052	0,177	0,088	1	0,035	0,359	0,181	-0,239
	p	0,387	0,013	0,662	0,131	0,453	.	0,768	0,011	0,123	0,04
IMA	r	-0,187	-0,005	0,636	0,678	0,761	0,035	1	-0,2	0,542	-0,406
	p	0,198	0,974	<0,001	<0,001	<0,001	0,768	.	0,172	<0,001	<0,001
Laktat	r	0,228	0,435	-0,088	0,362	0,204	0,359	-0,198	1	0	-0,438
	p	0,114	0,002	0,55	0,011	0,159	0,011	0,172	.	0,999	0,002
Kreatinin	r	0,346	0,45	0,531	0,665	0,698	0,181	0,542	0	1	-0,348
	p	0,015	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,123	<0,001	0,999	.	0,002
Trombosit	r	-0,273	-0,556	-0,384	-0,515	-0,538	-0,239	-0,406	-0,44	-0,348	1
	p	0,057	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,04	<0,001	0,002	0,002	.
.: Spearman korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi											
0,75-1 0,5-0,74 0,25-0,49 0-0,24 0-0,24 0,25-0,49 0,5-0,74 0,75-1											

Tablo 19. Hasta grubunda (sepsis ve septik şok) değişkenlere ait korelasyon

	APACHE 2	SOFA	CRP	PCT	SuPAR	Presepsin	mr-proADM	IMA	Laktat	Kreatinin	Trombosit
APACHE 2	r	1	0,564	0,026	-0,149	0,164	0,125	-0,188	0,228	0,346	-0,273
	p		0,003	0,857	0,305	0,261	0,393	0,196	0,114	0,015	0,057
SOFA	r	0,564	1	0,338	0,055	0,368	0,352	-0,005	0,435	0,45	-0,556
	p	0		0,018	0,706	0,009	0,013	0,974	0,002	0,001	<0,001
CRP	r	-0,41	0,047	1	0,441	0,163	0,075	-0,027	-0,088	0,18	0,065
	p	0,003	0,75	0,002	0,263	0,022	0,608	0,852	0,55	0,215	0,657
PCT	r	0,026	0,338	1	0,111	0,771	0,349	0,04	0,362	0,478	-0,251
	p	0,857	0,018	0,002	0,446	<0,001	0,014	0,784	0,011	0,001	0,082
SuPAR	r	-0,149	0,055	0,163	1	-0,005	0,139	-0,037	0,245	-0,061	-0,113
	p	0,305	0,706	0,263	0,446	0,974	0,34	0,799	0,09	0,676	0,44
Presepsin	r	0,164	0,368	0,327	0,771	1	0,264	0,289	0,204	0,519	-0,33
	p	0,261	0,009	0,022	<0,001	0,974	0,067	0,044	0,159	<0,001	0,021
mr-proADM	r	0,125	0,352	0,075	0,349	0,139	1	0,046	0,356	0,192	-0,229
	p	0,393	0,013	0,608	0,014	0,34		0,751	0,012	0,187	0,114
IMA	r	-0,188	-0,005	-0,027	0,04	-0,037	0,046	1	-0,198	0,164	-0,003
	p	0,196	0,974	0,852	0,784	0,799	0,751		0,172	0,261	0,982
Laktat	r	0,228	0,435	-0,088	0,362	0,245	0,356	-0,198	1	0	-0,438
	p	0,114	0,002	0,55	0,011	0,09	0,012	0,172		0,999	0,002
Kreatinin	r	0,346	0,45	0,18	0,478	-0,061	0,192	0,164	0	1	-0,142
	p	0,015	0,001	0,215	0,001	<0,001	0,187	0,261	0,999		0,331
Trombosit	r	-0,273	-0,556	0,065	-0,251	-0,33	-0,229	-0,003	-0,438	-0,142	1
	p	0,057	<0,001	0,657	0,082	0,021	0,114	0,982	0,002	0,331	
: Spearman korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi											
		0,75-1	0,5-0,74	0,25-0,49	0,0-0,24	0,0-0,24	0,25-0,49	0,0-0,24	0,25-0,49	0,5-0,74	0,75-1

Tablo 20. Sepsis hastalarında değişkenlere ait korelasyon

	APACHE 2	SOFA	CRP	PCT	SuPAR	Presepsin	mr-proADM	IMA	Laktat	Kreatinin	Trombosit
APACHE 2	r	0,534	-0,34	0,218	-0,045	0,181	0,138	-0,091	0,124	0,691	-0,137
	p	0,005	0,09	0,284	0,829	0,376	0,5	0,659	0,545	<0,001	0,504
SOFA	r	0,534	1	0,054	0,503	0,175	0,348	0,234	0,482	0,421	-0,5
	p	0,005	.	0,792	0,009	0,391	0,082	0,249	0,013	0,032	0,009
CRP	r	-0,34	0,054	1	0,428	0,255	0,16	-0,041	0,229	-0,077	-0,139
	p	0,09	0,792	.	0,029	0,209	0,435	0,843	0,26	0,709	0,498
PCT	r	0,218	0,503	0,428	1	0,131	0,399*	0,215	0,674	0,37	-0,544
	p	0,284	0,009	0,029	.	0,523	0,043	0,291	<0,001	0,063	0,004
SuPAR	r	-0,045	0,175	0,255	0,131	1	0,17	0,032	0,115	-0,004	-0,04
	p	0,829	0,391	0,209	0,523	.	0,408	0,877	0,575	0,985	0,846
Presepsin	r	0,181	0,521	0,357	0,824	0,07	0,311	0,582	0,529	0,433	-0,59
	p	0,376	0,006	0,074	<0,001	0,734	0,122	0,002	0,005	0,027	0,002
Mr-proADM	r	0,138	0,348	0,16	0,399	0,17	1	0,068	0,154	0,16	-0,324
	p	0,5	0,082	0,435	0,043	0,408	.	0,741	0,452	0,435	0,107
IMA	r	-0,091	0,234	-0,04	0,215	0,032	0,068	1	0,266	0,146	0,026
	p	0,659	0,249	0,843	0,291	0,877	0,741	.	0,189	0,477	0,898
Laktat	r	0,124	0,482*	0,229	0,674	0,115	0,154	0,266	1	0,222	-0,48
	p	0,545	0,013	0,26	<0,001	0,575	0,452	0,189	.	0,275	0,013
Kreatinin	r	0,691**	0,421*	-0,08	0,37	0,004	0,16	0,146	0,222	1	-0,257
	p	<0,001	0,032	0,709	0,063	0,985	0,435	0,477	0,275	.	0,205
Trombosit	r	-0,137	-0,5	-0,14	-0,544	-0,59	-0,324	0,026	-0,48	-0,257	1
	p	0,504	0,009	0,498	0,004	0,002	0,107	0,898	0,013	0,205	.
: Spearman korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi											
0,75-1 0,5-0,74 0,25-0,49 0-0,24 0,25-0,49 0,5-0,74 0,75-1											

Tablo 21. Septik şok hastalarında değişkenlere ait korelasyon

	APACHE 2	SOFA	CRP	PCT	SuPAR	Presepsin	mr-proADM	IMA	Laktat	Kreatinin	Trombosit
APACHE 2	r	1	0,46	-0,51	-0,37	0,074	0,035	0,369	0,328	-0,087	-0,463
	p		0,027	0,011	0,082	0,736	0,873	0,083	0,127	0,694	0,026
SOFA	r	0,46	1	-0,13	0,029	0,265	0,291	0,405	0,474	0,291	-0,768
	p	0,027		0,533	0,896	0,221	0,177	0,055	0,022	0,178	<0,001
CRP	r	-0,518	-0,137	1	0,528	0,175	0,029	-0,15	-0,331	0,418	0,294
	p	0,011	0,533		0,01	0,423	0,897	0,488	0,123	0,047	0,174
PCT	r	-0,37	0,029	0,528	1	0,226	0,733	0,254	-0,01	0,639	0,168
	p	0,082	0,896	0,01		0,299	<0,001	0,243	0,964	0,001	0,444
SuPAR	r	-0,201	0,265	0,175	0,226	1	0,373	-0,07	0,428	0,01	-0,174
	p	0,358	0,221	0,423	0,299		0,079	0,728	0,042	0,963	0,427
Presepsin	r	0,074	0,138	0,267	0,733	-0,031	0,152	0,49	-0,133	0,636	-0,01
	p	0,736	0,529	0,217	<0,001	0,89	0,488	0,018	0,547	0,001	0,964
Mr-proADM	r	0,035	0,291	0,029	0,276	0,373	1	0,381	0,544	0,2	-0,184
	p	0,873	0,177	0,897	0,203	0,079		0,073	0,007	0,361	0,401
IMA	r	0,369	0,405	-0,15	0,254	-0,077	0,381	1	0,073	0,313	0,02
	p	0,083	0,055	0,488	0,243	0,728	0,073		0,74	0,146	0,929
Laktat	r	0,328	0,474	-0,33	-0,01	0,428	0,544	0,073	1	-0,236	-0,435
	p	0,127	0,022	0,123	0,964	0,042	0,007	0,74		0,278	0,038
Kreatinin	r	-0,087	0,291	0,418	0,639	0,01	0,2	0,313	-0,236	1	-0,024
	p	0,694	0,178	0,047	0,001	0,963	0,361	0,146	0,278		0,913
Trombosit	r	-0,463	-0,768	0,294	0,168	-0,174	-0,184	0,02	-0,435	-0,024	1
	p	0,026	<0,001	0,174	0,444	0,427	0,401	0,929	0,038	0,913	
: Spearman korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi											
		0,75-1	0,5-0,74	0,25-0,49	0-0,24	0-0,24	0,25-0,49	0,5-0,74	0,75-1		

Diagnostik açıdan değerlendirme;

Kontrol grubu, sepsis ve septik şok gruplarına ait CRP, PCT, SuPAR, Presepsin, İMA, mr-proADM, CBC parametreleri ile biyokimya analizlerine ait ortalama $\pm$ SS değerleri tablo 22’de verilmiştir. Her değişken için gruplar arasındaki değerler Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiş olup birçok parametrenin kontrol grubundan farklı olduğu görülmüştür. Sepsis ve septik şok arasında ikili karşılaştırma Mann Whitney U testiyle yapılmış olup mr-proADM’nin septik şok grubunda anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 22. Çalışma gruplarının ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

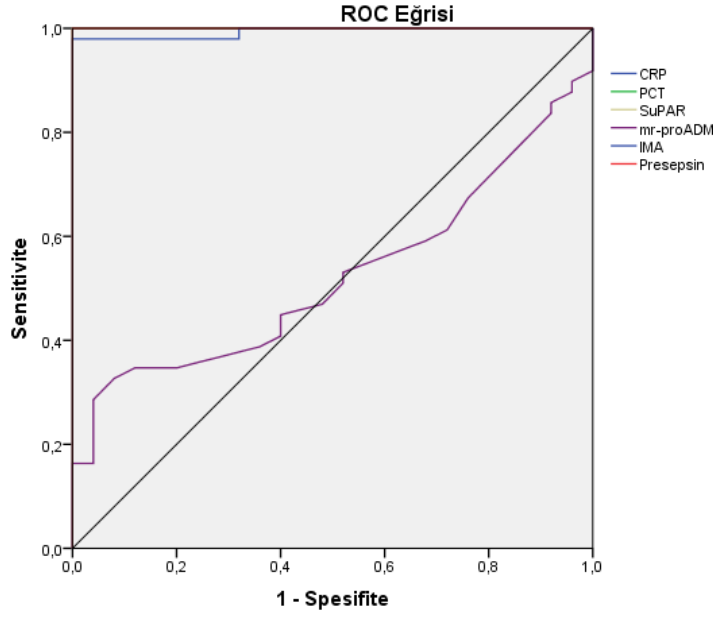
Grup	Kontrol (n=25)	Sepsis (n=26)	Septik Şok (n=23)			
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±S	p*	P**	p***
CRP	2,38±1,85	172,9±151,4	155,7±100	<0,001	<0,001	0,826
PCT	0,03±0,015	24,51±77,65	31,56±78,16	<0,001	<0,001	0,367
SuPAR	6,73±2,1	47,48±4,26	44,7±5,94	<0,001	<0,001	<u>0,081</u>
Presepsin	197,6±62,7	9810±7482	10909±7625	<0,001	<0,001	0,631
MrProADM	20,13±2,84	22,42±13,02	24,06±7,8	0,055	0,753	0,036
Lökosit	6,93±1,23	13,37±7,69	12,82±8,36	0,001	<0,001	0,756
Lenfosit	2,28±0,72	1,19±1,74	0,86±0,49	<0,001	<0,001	0,794
Eritrosit	4,81±1,07	3,49±0,89	3,62±0,85	<0,001	<0,001	0,411
Trombosit	262,6±68,68	153,7±115	187,7±138,8	<0,001	<0,001	0,471
Hb	14,05±1,57	9,86±2,37	9,91±2,09	<0,001	<0,001	0,764
Nötrofil	3,93±0,68	10,7±6,5	11,1±7,8	<0,001	<0,001	0,904
Nötr/Lenf	1,88±0,58	18±14,7	18,19±23,46	<0,001	<0,001	0,561
PDW	12,35±1,58	14,63±3,56	14,45±2,92	0,016	0,004	0,703
RDW	13,65±1,28	16,31±2,77	17,57±3,02	<0,001	<0,001	<u>0,058</u>
MCV	86,1±4,74	86,15±5,42	87,29±8,58	0,695	0,706	0,477
MPV	10,45±0,6	10,39±1,56	9,67±1,52	0,181	0,255	0,125
MPV/PLT	0,04±0,01	0,15±0,16	0,16±0,32	0,003	0,001	0,326
PDW/PLT	0,05±0,02	0,22±0,24	0,27±0,6	<0,001	<0,001	0,423
PLT/Lenf	123,7±42,4	298±389	284±287	0,015	0,006	0,509
Laktat		1,77±0,77	3±2,94	0,221		0,221
Glukoz	97,13±13,3	163,6±56,9	151,8±51,5	<0,001	<0,001	0,595
BUN	17,17±3,92	50,8±29,9	46,82±23,7	<0,001	<0,001	0,749
Kreatinin	0,83±0,15	2,35±1,44	3,3±2,94	<0,001	<0,001	0,237
Protein	7,25±0,33	5,05±0,69	5,21±1,06	<0,001	<0,001	0,203
Albümin	4,26±0,26	2,43±0,33	2,35±0,57	<0,001	<0,001	0,502
T. Bil.	0,75±0,36	2,08±3,03	1,59±1,45	0,095	0,032	0,81
D. Bil.	0,13±0,05	1,08±1,93	0,78±1,02	<0,001	<0,001	0,674
AST	25,33±12,59	64,18±53,5	191,9±372	0,009	0,002	0,984
ALT	21,54±12,9	75,5±125,1	105,4±288	0,388	0,272	0,471
Sodyum	141,96±1,97	138,9±6,7	137,5±4,29	<0,001	<0,001	0,56
İMA	16,32±1,39	39,8±9,25	36,6±11,09	<0,001	<0,001	0,207

n=sayı, SS: standart sapma, * Kruskal Wallis Testi, **Hasta (sepsis-septik şok) ve kontrol grupları arasında bakılan Mann Whitney U testi*** Sepsis ve septik şok arasında bakılan Mann Whitney U Testi

Diagnostik açıdan değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sepsis veya septik şok tanısını öngörmeye parametrelere ait ROC analizi tablo 23, şekil 8’de verilmiştir. Farklı cut-off değerlerine ait sensitivite, spesifite, PPD, NPD hesaplamaları yapılmıştır. CRP, PCT, SuPAR, Presepsin düzeylerinin diagnostik açıdan değerlendirildiğinde ROC analizi ile EAA’ları 1, İMA düzeyinin 0,993, mr-proADM’nin 0,522 olarak bulunmuştur.

Tablo 23. Sepsis veya septik şok tanısını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC analizi

Değer	EAA	p	%95 GA	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CRP 5,0 50,0 100,0	1,000	<0,001	1,00-1,00	100,0 87,8 67,3	88,0 100,0 100,0	94,2 100,0 100,0	100 80,6 61,0
PCT 0,07 0,1 0,5 2,0	1,000	<0,001	1,00-1,00	100,0 100,0 83,7 57,1	96,0 100,0 100,0 100,0	98,0 100,0 100,0 100,0	100 100 75,8 54,3
SuPAR 9,5 18,8	1,000	<0,001	1,00-1,00	100,0 100,0	96,0 100,0	98,0 100,0	100 100
Presepsin 379,7 466,0 600,0	1,000	<0,001	1,00-1,00	100,0 98,0 98,0	100,0 100,0 100,0	100,0 100,0 100,0	100 96,2 96,2
Mr-ProADM	0,522	,753	0,39-0,65				
İMA 18,0 20,0	0,993	<0,001	0,98-1,00	98,0 98,0	88,0 100,0	94,1 100,0	95,7 96,2
EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, p:Anlamlılık düzeyi							



Şekil 8. Sepsis veya septik şok tanısını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC eğrisi

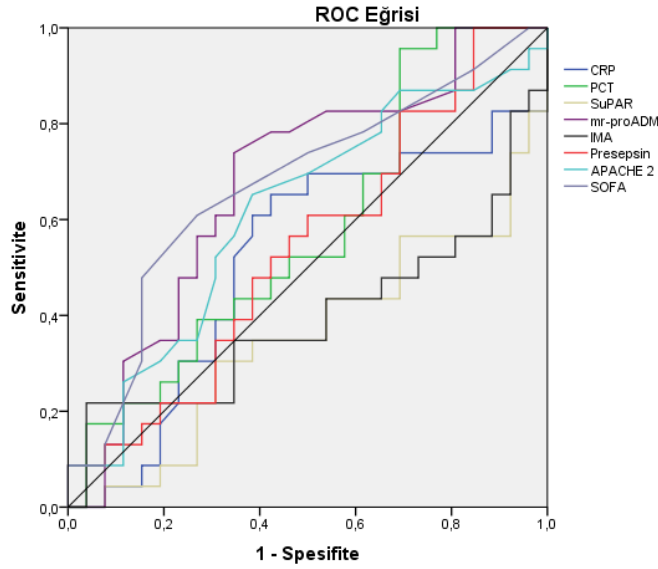
Hastalık Şiddetinin Tayini;

Parametrelerin klinik tablonun şiddetini ayırt edip etmediği ROC analiziyle (Tablo 24, Şekil 9) değerlendirilmiştir. Septik şok ile sepsis ayrımı için yapılan analizde SOFA skoru ve mr-proADM'ye ait EAA'nın en yüksek olduğu ve ayrımı istatistiksel olarak anlamlı yapabilecekleri gösterilmiştir.

Tablo 24. Sepsis hastalarında septik şok varlığını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC analizi

	EAA	p	%95 GA
CRP	0,518	0,826	0,35-0,69
PCT	0,575	0,367	0,41-0,74
SuPAR	0,355	0,081	0,20-0,51
Presepsin	0,540	0,631	0,38-0,70
Mr-ProADM	0,675	0,036	0,51-0,82
İMA	0,395	0,207	0,23-0,56
APACHE 2	0,616	0,164	0,46-0,78
SOFA	0,674	0,037	0,52-0,83

EAA: Eğri altındaki alan, p: Anlamlılık düzeyi, GA: Güven aralığı



Şekil 9. Sepsis hastalarında septik şok varlığını öngörmeye bazı parametrelere ait ROC eğrisi

Prognostik açıdan bakıldığında;

Parametrelerin prognoz öngörüsünü değerlendirmek için 7 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşamaya devam eden hastalara ait veriler (Tablo 25), 28 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşamaya devam eden hastalara ait veriler (Tablo 26) ve yoğun bakım süreci sonunda ölen hastalar ile yaşamaya devam eden hastalara ait veriler (Tablo 27) dikkate alınmıştır. 7 gün içerisinde ölen hastaların yaşayanlara göre APACHE 2 skoru, AST, ALT, D. Bil. düzeyleri ile MPV/PLT, PDW/PLT oranlarının anlamlı yüksek; trombosit sayısı, Hb ve albümin düzeylerinin anlamlı düşük olduğu görüldü. 28 gün içerisinde ölen hastalarda APACHE 2 skoru ve kreatinin değerlerinin yaşayanlara göre anlamlı yüksek Hb değerinin anlamlı düşük olduğu; yoğun bakımda ölen hastaların ise yaşayanlara göre APACHE 2 skoru ve laktat düzeylerinin anlamlı yüksek Hb değerlerinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 25. 7 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları

Yedi Gün Sonraki Durum	Ölen Hastalar (n=9)		Yaşayan Hastalar (n=40)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama ±SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş	67,78±10,47	70 (49-80)	68,8±18,1	74 (19-93)	0,44
CRP	189,4±218,47	102 (7,79-723)	159,38±102	138 (6,87-468)	0,74
PCT	10,98±11,13	7,4 (0,54-35,9)	31,61±84,9	2,7 (0,1-400)	0,44
APACHE2	26,44±8	27 (16-38)	18,73±5,87	18 (7-34)	0,01
SOFA	10,22±4,6	9 (3-19)	7,33±3,33	7 (2-16)	0,08
SuPAR	45,94±5,82	45,7 (38-54,2)	46,22±5,19	45 (26,2-58,2)	0,93
Presepsin	13265±7963	13313 (2148-24512)	9664±7322	7550 (422-24754)	0,17
MrProADM	22,76±5,38	23,5 (13,88-31)	23,29±11,7	19,2 (14,62-73)	0,33
Lökosit	11,78±8,48	13,7 (0,82-25)	13±7,88	12 (0,76-35)	0,71
Lenfosit	0,76±7,41	0,59 (0,05-2,3)	1,1±1,4	0,75 (0,13-8,9)	0,36
Eritrosit	3,05±0,92	3 (1,37-4,16)	3,66±0,82	3,6 (2-5,29)	0,11
Trombosit	60,93±62,02	50 (6-213)	194,2±125	171 (21-637)	0,001
Hb	8,42±2,44	8,2 (4-12,3)	10,21±2,05	10,15 (6-15,9)	0,04
Nötrofil	8,47±6,1	8,3 (0,75-18,2)	11,43±7,22	9,7 (0,04-31)	0,31
Nötr/Lenf	20,52±20,76	14 (2,2-72,7)	17,55±18,9	12,9 (0,06-117)	0,85
PDW	15,09±2,75	15,5 (10-18,73)	14,42±3,36	15 (8,4-24,9)	0,53
RDW	16,51±2,46	16 (13,8-21,21)	16,9±3,04	16 (13,47-25)	0,77
MCV	85,13±5,23	83 (79,3-96,1)	87,03±7,3	88 (69-105,1)	0,27
MPV	10,69±1	10,8 (8,9-12,3)	9,90±1,64	9,90 (6,96-14)	0,10
MPV/PLT	0,41±0,44	0,2 (0,05-1,48)	0,09±0,1	0,05 (0,01-0,56)	0,001
PDW/PLT	0,68±0,86	0,3 (0,06-2,8)	0,14±0,16	0,07 (0,01-0,76)	0,001
PLT/Lenf	231,71±386,2	120 (15-1243)	305,5±335	191 (19-1684)	0,07
Laktat	3,71±3,8	3,3 (1-13,4)	2,04±1,48	1,8 (0,3-8,1)	0,07
Glukoz	182,8±58,15	181 (102-298)	152,57±52	140,5 (72-311)	0,10
BUN	61,2±18,57	59,9 (29,42)	46,18±28	35,9 (10,4-110)	0,06
Kreatinin	3,19±1,43	3,24 (0,5-5,5)	2,70±2,45	2,32 (0,4-14,5)	0,19
Protein	4,65±1,36	5,2 (2,37-6,2)	5,22±0,7	5,32 (3,67-6,71)	0,36
Albümin	2,04±0,38	2,1 (1,39-2,49)	2,47±0,43	2,4 (1,47-3,48)	0,01
T. Bil.	2,23±1,85	1,33 (0,65-6,3)	1,76±2,52	0,84 (0,21-14)	0,09
D. Bil.	1,25±1,27	0,56 (0,22-4,05)	0,87±1,62	0,21 (0-8,46)	0,03
AST	245,1±428,3	112 (31-1377)	96,9±208,8	39 (9-1239)	0,009
ALT	155,66±198,2	79 (9-556)	74,6±218,85	20 (5-1361)	0,03
Sodyum	136,44±5,02	137 (128-142)	138,7±5,83	138 (129-156)	0,52
İMA	34,12±6,77	34 (22-44,2)	39,2±10,64	38,7 (16,96-71)	0,16

SS: standart sapma, n: vaka sayısı, min.: minimum, maks.: maksimum, Mann Whitney U Testi p anlamlılık düzeyi

Tablo 26. 28 gün içerisinde ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları

28 Gün Sonraki Durum	Ölen Hastalar (n=23)		Yaşayan Hastalar (n=26)		P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş	71,95 $\pm$ 14,13	74 (34-93)	65,76 $\pm$ 18,86	72 (19-93)	0,32
CRP	165,03 $\pm$ 142	145 (6,87-723)	164,7 $\pm$ 118,15	127 (9,6-468)	0,95
PCT	27,38 $\pm$ 76,16	6,3 (0,3-368)	28,20 $\pm$ 79,53	2,5 (0,1-400)	0,41
APACHE 2	22,95 $\pm$ 8,13	22 (7-38)	17,65 $\pm$ 4,42	17 (9-28)	0,01
SOFA	8,95 $\pm$ 4,183	9 (3-19)	6,88 $\pm$ 3,01	6 (2-14)	<u>0,08</u>
SuPAR	45,71 $\pm$ 6,83	45 (26,26-58)	46,58 $\pm$ 3,4	45,6 (42-53)	0,67
Presepsin	11969 $\pm$ 7580	11658 (1188-24754)	8872 $\pm$ 7245	6596 (422-22616)	0,12
MrProADM	23,03 $\pm$ 7,98	19,8 (13,8-44)	23,33 $\pm$ 12,97	19 (14,6-73,2)	0,49
Lökosit	13,28 $\pm$ 8,04	13 (0,76-26)	12,95 $\pm$ 7,98	11 (2,7-35,25)	0,66
Lenfosit	1,24 $\pm$ 1,79	0,8 (0,05-8,9)	0,84 $\pm$ 0,61	0,67 (0,13-3)	0,56
Eritrosit	3,36 $\pm$ 0,84	3,4 (1,37-4,8)	3,71 $\pm$ 0,86	3,72 (2-5,29)	0,18
Trombosit	173,85 $\pm$ 146	141 (6-637)	166,08 $\pm$ 109,3	167 (21-438)	0,82
Hb	9,21 $\pm$ 2,13	9,3 (4-14,14)	10,48 $\pm$ 2,16	10,2 (6-15,9)	0,04
Nötrofil	10,49 $\pm$ 6,69	10 (0,04-23)	11,23 $\pm$ 7,5	9 (2,52-31,82)	0,95
Nötr/Lenf	19,74 $\pm$ 26,21	11 (0,06-117)	16,63 $\pm$ 9,64	15,4 (2,3-33)	0,32
PDW	14,80 $\pm$ 2,43	15,5 (10-18,73)	14,32 $\pm$ 3,86	14,9 (8,4-24)	0,51
RDW	17,18 $\pm$ 2,89	16,7 (13,8-25)	16,64 $\pm$ 3	15,8 (13,4-24)	0,28
MCV	85,96 $\pm$ 7,48	85,7 (69-105)	87,32 $\pm$ 6,69	8 (73,4-101)	0,38
MPV	10,21 $\pm$ 1,51	10,6 (6,9-12)	9,90 $\pm$ 1,63	9,9 (7,3-14)	0,26
MPV/PLT	0,19 $\pm$ 0,32	0,06 (0,01-1,4)	0,11 $\pm$ 0,13	0,06(0,02-0,5)	0,72
PDW/PLT	0,31 $\pm$ 0,6	0,10 (0,01-2,8)	0,17 $\pm$ 0,2	0,08(0,02-0,7)	0,63
PLT/Lenf	297,57 $\pm$ 353	180 (15,6-1243)	287,03 $\pm$ 338,32	178 (19-1684)	0,96
Laktat	3,10 $\pm$ 2,9	2 (0,8-13,4)	1,67 $\pm$ 0,7	1,6 (0,3-2,9)	<u>0,05</u>
Glukoz	166,73 $\pm$ 64,6	144 (94-311)	150,53 $\pm$ 42,97	140 (72-250)	0,67
BUN	54,20 $\pm$ 26,89	53,9 (22,5-110)	44,29 $\pm$ 26,79	33 (10,4-104)	0,21
Kreatinin	3,43 $\pm$ 2,77	3,24 (0,5-14,5)	2,23 $\pm$ 1,63	1,9 (0,4-7,5)	0,02
Protein	5,13 $\pm$ 1,07	5,28 (2,3-6,7)	5,11 $\pm$ 0,67	5,2 (3,67-6,4)	0,48
Albümin	2,33 $\pm$ 0,51	2,3 (1,3-3,48)	2,44 $\pm$ 0,41	2,3 (1,4-3,2)	0,47
T. Bil.	1,52 $\pm$ 1,46	0,95 (0,21-6,3)	2,13 $\pm$ 3,01	1,17 (0,36-14)	0,81
D. Bil.	0,76 $\pm$ 0,98	0,2 (0,05-4)	1,09 $\pm$ 1,94	0,24 (0-8,46)	0,92
AST	200,04 $\pm$ 370	63 (12-1377)	57,02 $\pm$ 50,04	42,5 (9-220)	0,39
ALT	134,57 $\pm$ 300	21 (5-1361)	49,71 $\pm$ 78	23 (5-369)	0,79
Sodyum	138 $\pm$ 4,55	139 (128-147)	138,53 $\pm$ 6,65	137 (129-156)	0,63
İMA	37,05 $\pm$ 9,99	37 (21,39-56)	39,46 $\pm$ 10,4	38 (16,9-71)	0,43

SS: standart sapma, n: vaka sayısı, min.: minimum, max.: maksimum, Mann Whitney U Testi p anlamlılık düzeyi

Tablo 27. Yoğun bakımda ölen hastalar ile yaşayan hastaların değişken karşılaştırmaları

Yoğun Bakım Sonrası	Ölen Hastalar (n=24)		Yaşayan Hastalar (n=25)		p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş	72,79 $\pm$ 15,52	74,5 (19-93)	64,72 $\pm$ 17,57	69 (33-93)	0,09
CRP	152,03 $\pm$ 142	126 (6,87-723)	177,23 $\pm$ 116,57	158 (9,6-468)	0,30
PCT	11,28 $\pm$ 14,34	5,36 (0,31-48)	43,69 $\pm$ 105,71	3 (0,107-400)	0,84
APACHE 2	23,25 $\pm$ 7,53	23 (10-38)	17,16 $\pm$ 4,68	17 (7-28)	0,004
SOFA	8,83 $\pm$ 4,15	8,5 (3-19)	6,92 $\pm$ 3,04	6 (2-14)	0,11
SuPAR	45,48 $\pm$ 6,69	45,6 (26-58)	46,83 $\pm$ 3,36	45,7 (42,2-53)	0,42
Presepsin	11155 $\pm$ 7539	10314 (1188-24754)	9529 $\pm$ 7510	7519 (422-22616)	0,33
MrProADM	21,7 $\pm$ 6,55	19 (13,8-44)	24,61 $\pm$ 13,72	19,4 (14,6-73)	0,98
Lökosit	12,4 $\pm$ 8,05	12 (0,7-26)	13,74 $\pm$ 7,92	12 (2,77-35,2)	0,55
Lenfosit	1,18 $\pm$ 1,77	0,7 (0,05-9)	0,88 $\pm$ 0,6	0,7 (0,13-3,24)	0,99
Eritrosit	3,3 $\pm$ 0,88	3,3(1,3-4,8)	3,77 $\pm$ 0,8	3,8 (2,05-5,2)	0,11
Trombosit	160 $\pm$ 145	137,9 (6-637)	178,96 $\pm$ 108,7	168 (21-438)	0,30
Hb	9,13 $\pm$ 2,17	9,09 (4-14,1)	10,61 $\pm$ 2,05	10,3 (6-15,9)	0,01
Nötrofil	9,77 $\pm$ 6,57	8,6 (0,04-23)	11,95 $\pm$ 7,48	9,7 (2,5-31,82)	0,35
Nötr/Lenf	19,7 $\pm$ 22,7	12 (0,06-117)	16,52 $\pm$ 9,48	16 (2,3-33,8)	0,33
PDW	15,32 $\pm$ 3,2	15,5 (10-24)	13,81 $\pm$ 3,17	14 (8,4-18,29)	0,19
RDW	17,5 $\pm$ 3,1	17 (13,8-25)	16,25 $\pm$ 2,61	15,7 (13,47-23)	0,06
MCV	86,09 $\pm$ 7,43	86 (69-105)	87,26 $\pm$ 6,73	88 (73,4-101)	0,36
MPV	10,2 $\pm$ 1,78	10,4 (6,9-14)	9,9 $\pm$ 1,36	9,9 (7,64-12,2)	0,42
MPV/PLT	0,20 $\pm$ 0,31	0,07(0,01-1,4)	0,10 $\pm$ 0,12	0,05(0,02-0,56)	0,26
PDW/PLT	0,34 $\pm$ 0,59	0,1(0,01-2,8)	0,14 $\pm$ 0,16	0,08(0,02-0,76)	0,18
PLT/Lenf	286 $\pm$ 348	180 (15-124)	297,6 $\pm$ 342	186 (19-1684)	0,64
Laktat	3,03 $\pm$ 2,83	2,2 (0,8-13)	1,68 $\pm$ 0,81	1,5 (0,3-4,1)	0,03
Glukoz	168,5 $\pm$ 62	144 (102-311)	148,11 $\pm$ 44,5	139 (72-250)	0,37
BUN	54,79 $\pm$ 26,3	53 (22,5-110)	43,33 $\pm$ 26,96	31,2 (10,4-104)	0,13
Kreatinin	2,84 $\pm$ 1,42	3,09 (0,5-5,5)	2,74 $\pm$ 2,93	2,07 (0,4-14,5)	0,13
Protein	5,01 $\pm$ 1,06	5,23 (2,3-6,7)	5,22 $\pm$ 0,63	5,3 (3,84-6,41)	0,63
Albümin	2,30 $\pm$ 0,48	2,3 (1,39-3,4)	2,47 $\pm$ 0,42	2,4 (1,47-3,25)	0,19
T. Bil.	1,75 $\pm$ 1,86	0,99 (0,2-7,4)	1,94 $\pm$ 2,86	1,1 (0,36-14)	0,90
D. Bil.	0,93 $\pm$ 1,29	0,3(0,05-4,9)	0,95 $\pm$ 1,81	0,2 (0-8,46)	0,53
AST	125,2 $\pm$ 276,4	51 (12-1377)	123,06 $\pm$ 256,01	45 (9-1239)	0,90
ALT	77,3 $\pm$ 135,9	20 (5-556)	101,26 $\pm$ 273,7	23 (7-1361)	0,74
Sodyum	137,58 $\pm$ 4,62	138 (128-147)	138,96 $\pm$ 6,61	138 (129-156)	0,82
İMA	36,15 $\pm$ 9,8	34 (21-56,5)	40,43 $\pm$ 10,29	39 (16,9-71)	0,12

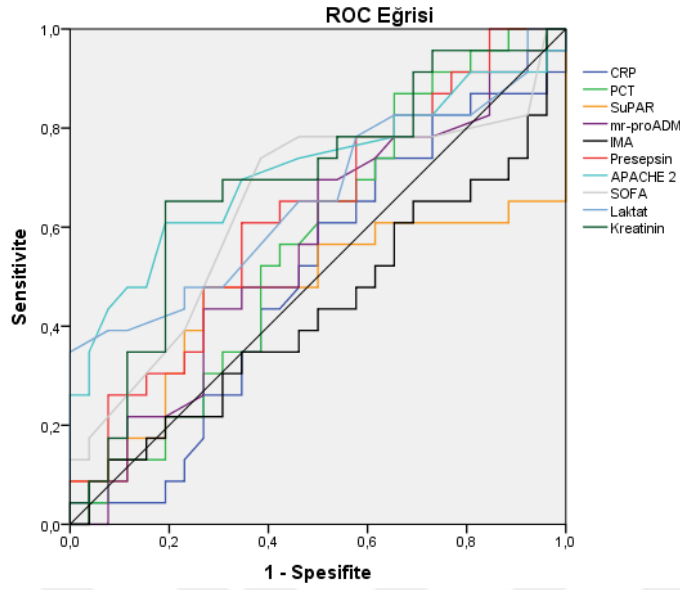
SS: standart sapma, n: vaka sayısı, min.: minimum, max.: maksimum, Mann Whitney U Testi p anlamlılık düzeyi

Prognostik açıdan yapılan değerlendirmede 28 günlük mortalite öngörüsünü APACHE 2 skorunun (EAA=0,714, p=0,010) ve kreatinin düzeyinin (EAA=0,691, p=0,022) istatistiksel olarak anlamlı yapabildiği görüldü. (Tablo 28, Şekil 10)

Tablo 28. 28 günlük mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC analizi

Değer	EAA	p	%95 GA	Sensi- tivite	Spesi- fite	PPD	NPD
CRP 50,0 100,0	0,495	0,952	0,33-0,66	87,0 73,9	11,5 38,5	46,5 51,5	50,0 62,5
PCT 0,5 2,0	0,568	0,417	0,41-0,73	91,3 65,2	23,1 50,0	51,2 53,6	75,0 61,9
APACHE 2 17,5 18,5	0,714	0,010	0,56-0,87	73,9 69,6	53,8 65,4		
SOFA	0,644	0,085	0,48-0,81				
SuPAR 45,0	0,465	0,674	0,29-0,64	60,9	34,6	45,2	50,0
Presepsin 7000,0	0,629	0,123	0,47-0,79	65,2	53,8	55,6	63,6
Mr-proADM	0,557	0,496	0,39-0,72				
İMA 33	0,435	0,435	0,27-0,60	65,2	30,8	45,5	50,0
Laktat 1,85	0,659	0,057	0,5-0,81	60,9	57,7		
Kreatinin 2,615	0,691	0,022	0,53-0,84	69,6	69,2		

EAA: eğri altında kalan alan, p: anlamlılık testi, GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer



Şekil 10. 28 günlük mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC eğrisi

28 günlük mortalite üzerine bağımsız etkili faktörleri saptamaya yönelik yapılan Cox regresyon analizinde PDW/PLT oranı, kreatinin ve laktat düzeylerinin mortalite üzerinde bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. (Tablo 29)

Tablo 29. 28 günlük mortalite için COX regresyon analizi

	p	OR	%95 GA
Yaş	0,066	1,033	0,998-1,070
APACHE 2	0,365	0,956	0,869-1,053
Presepsin	0,517	1,000	1,000-1,000
PDW/PLT	0,026	3,058	1,140-8,204
Hb	0,222	0,834	0,624-1,116
Laktat	0,048	1,260	1,002-1,583
Kreatinin	0,027	1,253	1,026-1,530

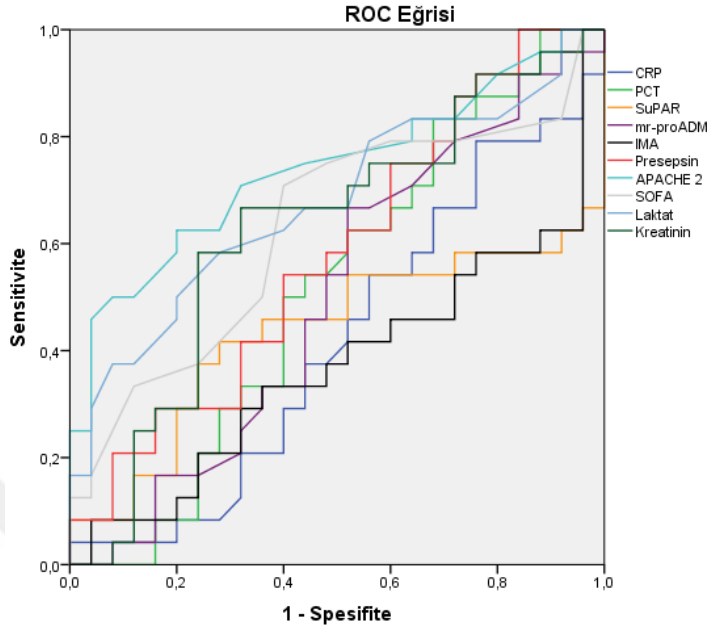
p: anlamlılık testi, OR: odds ratio, GA: güven aralığı, Omnibus Tesi **p=0,04**

Yoğun bakımda mortalite öngörüsü için yapılan ROC analizinde APACHE 2 skorunun (EAA=0,741, p=0,004) ve laktat düzeyinin (EAA=0,676, p=0,035) anlamlı bir şekilde mortaliteyi öngördüğünü saptadık. (Tablo 30, Şekil 11)

Tablo 30. Yoğun bakımda mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC analizi

Değer	EAA	p	%95 GA	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
CRP 100,0 124,5	0,415	0,308	0,254- 0,576	66,7 54,2	32,0 44,0	48,5 48,1	50,0 50,0
PCT 0,5 2,0	0,516	0,849	0,351- 0,681	87,5 62,5	20,0 48,0	51,2 53,6	62,5 57,1
APACHE 2 17,5 18,5	0,741	0,004	0,599- 0,883	75,0 70,8	56,0 68,0	62,1 68,0	70,0 70,8
SOFA 7,5 8,5	0,629	0,121	0,469- 0,790	70,8 50,0	60,0 64,0	63,0 57,1	68,2 57,1
SuPAR 45,5 48,0	0,433	0,424	0,262- 604	54,2 41,7	44,0 64,0	48,1 52,6	50,0 53,3
Presepsin 5000,0 7000,0	0,580	0,337	0,419- 0,741	75,0 58,3	40,0 48,0	54,5 51,9	62,5 54,5
Mr- proADM 8,6 9,0	0,498	0,984	0,334- 0,663	66,7 54,2	48,0 52,0	55,2 52,0	60,0 54,2
İMA 33 38	0,372	0,124	0,212- 0,532	58,3 41,7	24,0 40,0	42,2 40,0	37,5 41,7
Laktat 1,95	0,676	0,035	0,52- 0,82	58,3	72		
Kreatinin 2,615	0,625	0,134	0,46- 0,78	66,7	68		

EAA: eğri altında kalan alan, p: anlamlılık testi, GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer



Şekil 11. Yoğun bakım mortalite öngörüsü için değişkenlere ait ROC eğrisi

Yoğun bakımda mortalite üzerine bağımsız etkili faktörleri saptamaya yönelik yapılan Cox regresyon analizinde PDW/PLT oranı ile laktat düzeyinin mortalite üzerinde bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. (Tablo 31) (PDW/PLT için $p=0,026$ OR=2,876 %95 GA=1,134-7,296; Laktat için $p=0,034$ OR=1,363, %95 GA 1,024-1,814) Yaş ve Hb düzeyi değişkenleri için GA'ları 1,00'ı içerdiği için anlamlı kabul edilmemiştir. (Tablo 31)

Tablo 31. Yoğun bakımda ölüm açısından parametrelerin COX regresyon analizi

	p	OR	%95GA
Yaş	0,05	1,035	1,000-1,071
APACHE 2	0,84	1,012	0,901-1,137
SOFA	0,166	,862	0,699-1,063
Hb	0,055	0,746	0,553-1,007
PDW/PLT	0,026	2,876	1,134-7,296
Laktat	0,034	1,363	1,024-1,814
Kreatinin	0,431	1,146	0,816-1,609
İMA	0,196	1,035	0,983-1,090

p: anlamlılık testi, OR: odds ratio, GA: güven aralığı, Omnibus Tesi **p=0,039**

Hasta grubu trombosit sayılarına göre trombositopenisi olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldığında trombositopenik vakaların yoğun bakım mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. (%58,3'e %40) Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 33) Hastalar trombositopeninin şiddetine göre gruplandırıldığında mortalite oranlarının trombositopeni şiddeti arttıkça arttığını ancak artışın anlamlı olmadığını saptadık. (Hafif trombositopenide %43, orta düzey trombositopenide %60 ciddi trombositopenide %71) (Tablo 32)

Tablo 32. Trombositopeni şiddetine göre mortalite oranları

Trombositopeni Durumu	Öldü	Ölmedi	Total
Ciddi (<50000)	5 (%71)	2	7 (%14)
Orta şiddette (50000-100000)	6 (%60)	4	10 (%20)
Hafif (100000-150000)	3 (%43)	4	7 (%14)
Normal (>150000)	10 (%40)	15	25
Total	24 (%49)	25	49

Pearson Ki Kare p: 0,422

Tablo 33. Trombositopeni durumuna göre değişken karşılaştırmaları

Trombositopeni Durumu	VAR (n=24)		YOK (n=25)		P
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
Yaş	66,95±18,81	72,5 (19-93)	70,32±15,09	74 (34-93)	0,63
Cinsiyet	11 E/13 K		9 E/16 K		0,89*
CRP	156,61±149	126 (6,87-723)	172,84±107	145 (31,4-468)	0,32
PCT	30,29±80,38	7,74 (0,34-400)	25,44±75,51	1,5 (0,10-368,9)	<u>0,05</u>
APACHE 2	22,54±7,51	22 (9-38)	17,84±5,46	17 (7-32)	0,02
SOFA	10±3,63	10 (3-19)	5,8±2,44	5 (2-10)	<0,001
SuPAR	46,66±4,52	45,96 (38,08)	45,7±5,92	45,4 (26,2-58,2)	0,58
Presepsin	12645±7256	12486(2148-24754)	8099±7157	6359(422-24514)	0,02
MrProADM	10,71±3,95	9,39 (6,04-21,66)	10,95±6,83	8,72 (6,42-36,7)	0,29
İMA	39,15±6,97	38,55 (28,47-56)	36,54±11,01	32,94 (26,65-77)	0,02
Lökosit	11,61±8,28	11,47 (0,76-35,2)	14,53±7,45	12,6 (2,77-33,7)	0,12
Lenfosit	0,81±0,78	0,59 (0,05-3,24)	1,24±1,64	0,98 (0,13-8,92)	0,04
Eritrosit	3,25±0,88	3,14 (1,37-5,29)	3,83±0,76	3,76 (2,35-5,15)	0,02
Hb	9,23±2,42	9,19 (4-15,9)	10,51±1,84	10,3 (7,1-14,14)	0,03
Nötrofil	9,23±7,1	8,15 (0,04-31,82)	12,47±6,79	11,1 (2,52-31,1)	0,05
Nötr/Lenf	21,13±25,36	12,44 (0,06-117)	15,17±9,85	14,7 (1,93-39,8)	0,849
PDW	15,46±3,41	15,7 (8,4-24,9)	13,67±2,87	14 (8,8-17,5)	<u>0,05</u>
RDW	17,08±3,2	16,55 (13,47-25)	16,72±2,7	16,3 (13,5-24,5)	0,87
MCV	87,68±6,03	88,48 (77,7-101)	85,72±7,87	85,4 (69-105,1)	0,37
MPV	10,31±1,68	10,2 (6,96-14)	9,8±1,43	9,9 (7,43-12,2)	0,25
MPW/PLT	0,26±0,3	0,16 (0,05-1,48)	0,04±0,01	0,03 (0,01-0,07)	<0,001
PDW/PLT	0,43±0,57	0,25 (0,07-2,8)	0,05±0,02	0,06 (0,01-0,1)	<0,001
PLT/Lenf	201,87±304	122,6 (15-1243)	378,49±358	256 (34,5-1684)	<0,001
Laktat	3,24±2,75	2,45 (0,8-13,4)	1,48±0,67	1,3 (0,3-2,9)	<0,001
Glukoz	159,84±49,6	148,5 (94-298)	156,5±59,39	142 (72-311)	0,68
BUN	51,38±23,28	48,81 (15,58-99)	46,60±30,48	31,03 (10,4-110)	0,33
Kreatinin	2,74±1,5	2,87 (0,5-5,5)	2,85±2,89	2,55 (0,4-14,5)	0,39
Protein	4,9±1,03	5,16 (2,37-6,71)	5,33±0,64	5,38 (3,84-6,41)	0,14
Albümin	2,26±0,39	2,29 (1,39-3,48)	2,51±0,48	2,55 (1,47-3,25)	0,02
T. Bil.	2,9±3,06	2,06 (0,47-14,09)	0,82±0,63	0,54 (0,21-2,97)	<0,001
D. Bil.	1,61±2	0,91 (0,13-8,46)	0,29±0,37	0,16 (0-1,61)	<0,001
AST	173,09±354	61,5 (14-1377)	77,17±117,4	38 (9-533)	0,13
ALT	145,27±297,4	28 (5-1361)	36,04±45,37	21 (5-182)	0,2
Sodyum	137,25±4,6	137 (128-147)	139,28±6,54	138 (129-156)	0,44
İMA	37,79±9,07	38,55 (21,39-54)	38,84±11,29	38,33 (16,96-71)	0,90
YBÜ ex	14/24 (%58,3)		10/25 (%40)		0,31!

SS: standart sapma, n: vaka sayısı, min.: minimum, max.: maksimum P: anlamlılık düzeyi (Mann Whitney U Testi), *pearson ki kare testi, !Yates ki kare testi

5. TARTIŞMA

Sepsis lokalize veya sistemik enfeksiyonla indüklenen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonla indüklenen fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği bir sendrom olup ciddi bir halk sağlığı sorunudur. (2011 yılında ABD’de sepsisli hastalar için 20 milyar dolardan fazla (ABD sağlık bütçesinin %5,2’si) harcama olmuştur.) Gerçek insidans bilinmemesine rağmen dünya çapında mortalitenin başta gelen nedenlerinden olduğu tahmin edilmektedir. (1)

Septik şok; sepsisin alt kümesi olup mortalite riski tek başına sepsisten çok daha yüksektir ve ciddi dolaşım sistemi bozukluğu, hücrel ve metabolik anormallikler eşlik etmektedir. Septik şoklu hastalar klinik olarak ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi duyan ve hipovolemi yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18 mg/dL) üzerinde olması ile tanımlanırlar. (Bu iki bulgunun varlığında mortalite riski %40’dan yüksektir.) (1)

Biyobelirteçler temelde tarama, teşhis, risk sınıflaması, izleme amacıyla kullanılmaktadır. Sepsis açısından bakacak olursak biyobelirteçler sepsis varlığı, yokluğu, sepsis şiddeti, enfeksiyon etkeni (bakteriyel, viral, fungal), prognoz tayini, antibiyotik tedavi protokolü, tedaviye yanıt, gram pozitif-gram negatif etken ayrımı, olası sepsis komplikasyonları, organ yetmezliği gelişimi hakkında fikir verebilir. CRP uzun yıllar sepsiste kullanılmış ancak spesifitesi tartışılmaktadır. Spesifitesi ve prognostik değeri CRP’den daha iyi olan PCT’nin

yeterliliği konusundaki tartışmalar devam etmektedir. PCT seviyesi sepsisin patolojik durumu ile ilgili bilgi vermekte iken SIRS'a neden olan çeşitli nonenfeksiyöz durumlarda da artmış olması (ciddi travma, cerrahi müdahaleler, yanık...) sepsis için daha spesifik bir belirteç arayışını gerekli kılmaktadır.

2010 yılında yayınlanan 3370 makalenin tarandığı bir review makalesine göre sepsisli hastalarda 178 farklı biyobelirteç değerlendirilmiştir. Sepsis teşhisinde faydalı olabileceği düşünülen 34 parametrenin sadece 5 tanesinin özgüllük ve duyarlılığının %90 üstünde olduğu görülmüştür. Sepsis için pratikte kullanılmakta olan CRP ve PCT'den daha potansiyel biyobelirteçler olmasına rağmen ölçümlerinin zor olması, maliyetin yüksek olması vb. nedenlerle rutin kullanıma girememiştir. (3) Sepsis teşhisinde PCT'nin duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın altındadır ve artmış PCT düzeyleri travma, major cerrahi, ve kardiyak cerrahi gibi inflamasyonla ilişkili durumlarda da görülebilmektedir. (3, 88, 89, 126)

Bu çalışmada SuPAR, presepsin, İMA, mr-proADM'nin sepsiste diagnostik açıdan değerlendirilmesi, 7 gün - 28 gün sonunda ve yoğun bakımda ölen ve hayatta kalan hasta verileri kullanılarak prognoz öngörü güçleri ve hastalık şiddeti hakkında bilgi verip vermedikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması $67,28 \pm 10,64$ iken hasta grubunun yaş ortalaması $68,67 \pm 16,93$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun %48'i erkek %52'si kadın iken, hasta grubunun %40,8'i erkek %59,2'si kadınlardan oluşmaktaydı. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak birbirine benzerdi.

Yoğun bakım mortalite oranımız sepsis hastaları için %38,5, septik şok hastaları için %60,9 olarak hesaplandı. Erkek hastalarda mortalite %40 olarak kadın hastalarda %55 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda 20 erkek 29 kadın bulunmaktaydı. 7 gün sonunda 5 erkek 4 kadın (p; 0,265) ; 28 gün sonunda 7 erkek 16 kadın (p; 0,272); yoğun bakım yatışı sonunda 8 erkek 16 kadın (p; 0,451) hasta ölmüştür. 7 gün/28 gün ve yoğun bakım süreci sonunda ölümler ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda sırasıyla hastaların %63,2'sinde akciğer, %26,5'inde üriner sistem ve %18,3'ünde gastrointestinal sistem sırasıyla ilk üç enfeksiyon odağı olarak saptanmıştır. Sepsis etyolojisinde en sık rol alan ilk 3 odağın akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem olduğu bildirilmiştir. (28) En sık enfeksiyon odağı akciğer olmakla birlikte hasta popülasyonuna göre 2. ve 3. en sık görülen enfeksiyon odağı üriner sistem veya batın olabilmektedir. (2, 28) Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Whiles ve arkadaşlarının (127) yaptığı çalışmada (n=7071) sepsis hastalarında en sık eşlik eden hastalığın hipertansiyon (%56,2) olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda en sık eşlik eden hastalıkların sırasıyla HT (%48,9), KBH (%34,6), DM (%30,6) ve malignite (%30,6) olduğunu tespit ettik.

Yapılan çalışmalarda kültür negatif sepsis vakalarının oranının %55'e kadar çıktığı bildirilmiştir. (15, 128, 129) Baktereminin tespit edilmesinde kan kültürü pozitifliği oranının ise %50'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir. (130) Çalışmamızda sepsis grubunda hastaların %19,2 sinde, septik şok grubunda ise %21,7 sinde kan kültüründe üreme saptanırken sepsisli ve septik şoklu hastaların

sırasıyla %61,5 ile %56,5’inde en az bir kültür tetkikinde üreme oldu. (kültür negatifliği oranı %38,5-%43,5) Bulgularımız literatür ile uyumludur. Kan kültürü veya diğer kültür testlerinin negatifliğinin fazla olmasının nedenleri arasında tekniğin yetersiz olması, antibiyoterapinin kan alımından önce başlaması, dışarıdan başvuran hastalarda başvuru öncesinde infeksiyon tedavisi için agresif antibiyotik kullanımı, aralıklı bakteriyemi gibi durumlar sayılabilir.

Liu ve arkadaşlarının (131) yaptıkları çalışmada septik şoklu hastalarda hesaplanan APACHE 2 skorunun sepsisli hastalardan anlamlı biçimde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda septik şoku olan hastaların ortalama APACHE 2 skorları ile SOFA skorları sepsis hastalarına göre yüksek görülmesine rağmen sadece SOFA skor yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta sayısının artırılmasıyla APACHE 2 skor yüksekliğinin de anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

SuPAR; Khater ve arkadaşları (132) çalışmalarında SuPAR düzeylerinin sepsisli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, SuPAR düzeylerinin laktik asit düzeyi ve SOFA skoru ile orta düzeyde korele olduğunu ve yaşlı hastalarda 30 gün sonraki mortalite için prediktif olduğunu bildirmişlerdir.

Gustafsson ve arkadaşları (133) 27 sepsis hastasını dahil ettikleri çalışmalarında kontrol grubuna kıyasla SuPAR düzeylerinin anlamlı yükseldiğini, 90 gün sonunda ölen hastalar ile hayatta kalan hastalarda SuPAR düzeylerinin benzer olduğunu, sepsisli hastalarda SuPAR’ın SOFA skoru ile zayıf korele olduğunu ancak CRP, PCT ile korele olmadığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sepsisli ve septik şoklu hastalarda serum SuPAR düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğunu belirledik. Sepsisli hastalarla septik şok hastalarında; 7 günlük/28 günlük takip sonunda ve yoğun bakımda ölen hastalarla hayatta kalanlarda serum SuPAR düzeylerinin benzer olduğunu gördük. Tüm gruplar dikkate alındığında SuPAR düzeylerinin CRP, PCT, presepsin, İMA ile güçlü pozitif korele kreatinin ile orta düzeyde pozitif korele olduğunu tespit ettik. Ancak hasta grupları dikkate alındığında bu korelasyonların ortadan kalktığını septik şok grubunda sadece laktat ile orta düzeyde pozitif korele olduğunu belirledik.

Presepsin; Shozushima ve arkadaşları (104) presepsin ile geleneksel belirteçleri diagnostik açıdan değerlendirdikleri çalışmalarında presepsin düzeylerini sağlıklılarda $294,2 \pm 121,4$ pg/mL; lokal enfeksiyonu olanlarda $721,0 \pm 611,3$ pg/mL; SIRS'ı olan hastalarda $333,5 \pm 130,6$ pg/mL; sepsis hastalarında $817,9 \pm 572,7$ pg/mL; ve ciddi sepsislilerde $1992,9 \pm 1509,2$ pg/mL olarak buldular. Bu çalışmada presepsin düzeyi SIRS, lokal enfeksiyon, sepsis, ciddi sepsis gruplarında sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diagnostik açıdan PCT, CRP, IL-6 ile karşılaştırıldığında ROC analizinde EAA presepsinde en yüksekti. (Presepsin; 0,845, PCT; 0,652, CRP; 0,815, IL-6; 0,672)

Vodnik ve arkadaşları (134) sağlıklı bireyler, SIRS ve sepsis hastalarında yaptıkları çalışmada presepsin düzeylerini sırasıyla sağlıklılarda (n=70) $258,7 \pm 92,53$ pg/mL; SIRS hastalarında (n=30) $430,0 \pm 141,33$ pg/mL ve sepsis hastalarında (n=30) $1508,3 \pm 866,6$ pg/mL olarak belirlediler. Presepsin düzeyi sepsisli hastalarda SIRS hastalarından anlamlı yüksek olmakla birlikte sepsis

SIRS ayırımında EAA'nın PCT'den yüksek olduğunu tespit ettiler. (EAA 0,996'ya 0,912)

Liu ve arkadaşları (131) sağlıklı (n=100) ve hasta (n=859) (SIRS, sepsis, ciddi sepsis, septik şok) hastalarıyla yaptıkları çalışmalarında sepsis şiddetiyle presepsin düzeylerinin arttığını, sepsis teşhisi, ciddi sepsis ve septik şok öngörüsünde presepsin EAA'sının PCT'den daha büyük olduğunu, 28 günlük mortalite öngörüsünde presepsinin EAA'sının PCT ve APACHE 2 skorundan düşük olduğunu, 28 gün sonunda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre presepsin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu ve presepsin düzeylerinin PCT ve APACHE 2 skoru ile pozitif korele olduğunu bildirmişlerdir.

Bizde bu çalışmamızda presepsin düzeylerinin sepsis ve septik şoklu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığını; septik şoklu hastalarda sepsisli hastalara göre, 7 günlük/28 günlük takip sonunda ve yoğun bakımda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre arttığını ancak bu artışların anlamlı olmadığını tespit ettik. Tüm gruplar dikkate alındığında Presepsin ile CRP, PCT ve İMA arasında çok güçlü pozitif korelasyon; kreatinin ile arasında güçlü pozitif korelasyon ve SOFA skoru ile orta düzeyde pozitif korelasyon olduğunu bulduk. Sadece hasta gruplarını değerlendirdiğimizde sepsis ve septik şok grubunda presepsin düzeylerinin SOFA skoru, PCT, CRP, İMA ve kreatinin ile; sadece sepsis hastaları dikkate alındığında ayrıca laktat ile korele olduğunu gözlemledik.

Nagata ve arkadaşları (135) yaptıkları çalışmada hemodiyalize giren hastalarda presepsin düzeylerinin ciddi sepsisli ve septik şoklu hastalardaki

düzelere çıktığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda presepsin ile kreatinin arasındaki güçlü korelasyon bu bulguyu destekler niteliktedir.

13 kDa'luk küçük bir protein olan presepsin böbreklerle filtre edildiği için düzeyleri böbrek fonksiyonuyla ilişkilidir. (136) GFR'deki azalmayla birlikte presepsin düzeyleri orantılı olarak yükseldiği için böbrek yetmezliği olan hastalarda presepsin düzeylerinin dikkatle yorumlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

İMA; Yin ve arkadaşları (137) 117 ciddi sepsis hastasını dahil etikleri çalışmalarında ciddi sepsis başlangıcındaki İMA düzeyinin 28 günlük takip sonunda ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. (107.6 ± 10.5 U/mL'ye 98 ± 11.9 U/mL $p < 0.001$)

Bu çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sepsisli ve septik şoklu hastalarda serum İMA düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğunu belirledik. Sepsisli hastalarla septik şok hastalarında; 7 günlük/28 günlük takip sonunda ve yoğun bakımda ölen hastalarla hayatta kalanlarda serum İMA düzeylerinin benzer olduğunu gördük. Tüm gruplar dikkate alındığında İMA düzeyinin CRP, PCT, SuPAR ile güçlü pozitif korele presepsin düzeyi ile çok güçlü pozitif korele olduğunu; sadece hasta grupları dikkate alındığında presepsin ile orta düzeyde korele olduğunu tespit ettik. Ölen hastalar ile hayatta kalan hastalarda İMA düzeylerinin benzer olması hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Mr-proADM; pre-proADM'nin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşan mr-proADM dolaşımda proteinlere bağlanmaması, yarılanma ömrünün uzun olması ve daha stabil bir peptid olması gibi nedenlerle ADM düzeylerini

daha iyi değerlendirmek için ölçülebilmektedir. Sepsis, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, pnömoni, son dönem karaciğer yetmezliği gibi durumlarda yükselen mr-proADM'nin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (123)

Travaglino ve arkadaşları (138) acil servise ateş ile ve ciddi enfeksiyon şüphesi (sepsis, ASYE, İYE, gastrointestinal enfeksiyon, yumuşak doku enfeksiyonu gibi) ile gelen hastalarla yaptığı çalışmada mr-proADM düzeylerini hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek (ortanca değer 0,85 nmol/L'ye 0,5 nmol/L), hastalarda APACHE 2 skoru ile mr-proADM düzeyleri ve PCT düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulduklarını rapor etmişler. (r değeri sırasıyla 0,39-0,3) mr-proADM ve PCT düzeyleri ile mortalite arasında korelasyon bulamamaları da APACHE 2 skoru ile orta düzeyde korelasyonların prognostik özelliklerini desteklediğini belirtmişlerdir.

Christ-Crain ve arkadaşlarının(139) yoğun bakım hastaları (n=101) ve sağlıklı kontrol grubu (n=160) ile yaptığı çalışmada mr-proADM düzeylerinin hastalık şiddeti arttıkça yükseldiği, kabulde ölçülen düzeylerin yoğun bakımda ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmada mr-proADM düzeyleri ile APACHE 2 skoru arasında orta düzeyde; PCT arasında güçlü korelasyon bulmuşlar.

Valenzuela ve arkadaşları (140) yoğun bakıma yatışları yapılan sepsis hastalarında (n=104) mr-proADM düzeylerini sepsis olmayan hastalara (n=14) göre anlamlı yüksek bulmuşlar. Kabul sırasında ölçülen mr-proADM düzeylerinin ölen hastalar ile hayatta kalan hastalar arasında benzer olduğunu kabul sonrası 5.

gün ölçülen mr-proADM düzeylerinin 90 günlük mortalite öngörüsü için kullanılabileceğini tespit etmişler.

Bu çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile sepsis ve septik şok gruplarında mr-proADM düzeylerinin benzer olduğunu, sepsis hastalarına kıyasla septik şok hastalarında anlamlı yüksek olduğunu belirledik. (Sepsisli hastalarda septik şok öngörüsü için EAA'yı 0,669 olarak bulduk) 7 günlük/28 günlük takip sonunda ve yoğun bakımda ölen hastalarla hayatta kalanlarda serum mr-proADM düzeylerinin benzer olduğunu gördük. Tüm gruplar dikkate alındığında mr-proADM düzeylerinin SOFA skoru ve laktat düzeyi ile orta düzeyde pozitif korele olduğunu; hasta grupları dikkate alındığında SOFA skoru, PCT, laktat düzeyi ile orta düzeyde korelasyonunun olduğunu gösterdik. Mr-proADM düzeylerinin ölen hastalar ile hayatta kalan hastalarda benzer olmasına rağmen, hastalık şiddetinin göstergesi olan SOFA skoru ve laktat düzeyi ile orta düzeyde korelasyonu prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkların hasta sayısı, parametrenin ölçüldüğü zaman, hastanın eşlik eden hastalıkları, yoğun bakıma gelmeden önce almakta olduğu tedaviler gibi faktörler nedeniyle olabileceğini; bunu önlemek için geniş hasta popülasyonlarının dahil edildiği, çok merkezli ve hasta gruplarının standardize edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Trombositopeni sepsis hastalarında sıklıkla bulunabilmektedir. YBÜ'ye kabul edilen hastalarda sıklığı %20 ile %50 arasında değişmektedir. (141) Yoğun bakım ünitesi boyunca aynı oranda hastada trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. (141) Sepsisli hastalarda ciddi trombositopeni sıklığı %5 ile %20 arasında

değişebilmektedir. (142) Trombosit sayısının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve trombositopenisi olan hastalarda APACHE 2 skorunun ve mortalite düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (143-145) Çalışmalarda trombositopeni durumunun mortalite ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve trombositopeninin artmış mortalite riskiyle bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir. (146) Çalışmamızda YBÜ'ye yatışları yapılan hastaların %49'unda trombositopeni eşlik etmekteydi. Hastaların %14'ünde de ciddi trombositopeni bulunmaktaydı. Trombositopenisi olan hastalarda mortalite düzeyinin APACHE 2 ve SOFA skorlarının daha yüksek olması trombosit sayısının prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Trombosit sayısı ile SOFA skoru ve laktat düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit ettiğimiz çalışmamızda mortalite oranının trombositopeni ciddiyeti ile arttığını ancak artışın anlamlı olmadığını saptadık. Ancak hasta sayımızın artması ile bu ilişkinin anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunda trombosit sayısı ile değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde trombosit sayısı ile SOFA skoru arasında anlamlı güçlü negatif korelasyon, presepsin düzeyi ve laktat düzeyi ile anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon olduğu görülecektir. Her ne kadar ölen hastalar ile hayatta kalan hastalar arasında trombosit sayısı ve presepsin düzeyi açısından benzerlik olsa da bu korelasyonlar presepsin düzeyinin prognozda önemli olabileceğini gösterebilir. Bu ilişkilerin daha net ortaya konması için yeni ve geniş katılımlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında belirteçler diagnostik açıdan değerdendirildiğinde CRP, PCT, SuPAR, Presepsin, İMA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla hastalarda anlamlı yüksek olduğu görüldü. Klinik tablonun şiddeti değerdendirildiğinde, SOFA skoru ile mr-proADM düzeylerinin septik şok hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık.

Biyobelirteçleri prognostik açıdan değerdendirmek için yoğun bakım süreci sonundaki durumları, yoğun bakıma kabulden sonraki 7. ve 28. gündeki mortalite durumlarını dikkate aldık. 7 günlük süreç sonunda ölen hastalar ile hayatta kalan hastaların verileri karşılaştırıldığında, ölen hastalarda APACHE 2 skorunun, MPV/PLT, PDW/PLT oranlarının anlamlı yüksek, trombosit sayısının, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu; 28 günlük süreç sonunda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre APACHE 2 skorunun ve kreatinin düzeyinin anlamlı yüksek, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu, yoğun bakım süreci sonunda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre APACHE 2 skoru ve laktat düzeyinin anlamlı yüksek, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu saptadık. Cox regresyon analizi ile 28 günlük mortalite için PDW/PLT oranı ile kreatinin ve laktat düzeylerinin, yoğun bakım mortalitesi için PDW/PLT oranı ile laktat düzeyinin bağımsız risk faktörü olduğunu belirledik.

Sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu arasında CRP, PCT, SuPAR, presepsin, İMA düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olması tanı için kullanılabileceklerini düşündürse de sepsis ile karışabilecek durumlarda düzeylerinin tespit edilmesi, komorbid hastalıkların ve hastaların kullandıkları ilaçların, aldığı tedavilerin belirteçler üzerindeki etkilerinin net olarak tayin

edilmesi, hastalık süreci boyunca belirteçlerin seyrinin nasıl olduğunun belirlenmesi bu amaçla da başka çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Ölen hastalar ile yaşayan hastalar arasında MPV/PLT ile PDW/PLT oranı, trombosit sayısı, hemoglobin ve kreatinin düzeylerinin farklı olması prognoz tayininde kullanılabileceğini düşündürse de düşük maliyetli ve analizi kolay olan bu testlerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin hasta sayısının yeterli olduğu, çok merkezli, hasta alt gruplarının (enfeksiyon etkeni, odak, komorbid hastalıklar vb. göre) standardize edildiği çalışmalarla geçerli kılınması gerekmektedir.

PCT, SuPAR, İMA, presepsin, mr-proADM düzeyi açısından ölen hastalar ile hayatta kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen hastalarda; Presepsin'in SOFA skoru ile ($r:0,368$; $p:0,009$), Mr-proADM'nin SOFA skoru ($r:0,352$; $p:0,013$) ve laktat düzeyi ($r:0,356$; $p:0,012$) ile, PCT'nin SOFA skoru ($r:0,338$; $p:0,018$) ve laktat düzeyi ($r:0,362$; $p:0,011$) ile korele olması bu 3 belirtecin prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognoz öngörü güçlerinin netleştirilmesi için başka çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Son dönemlerde sepsisin patofizyolojisi daha net anlaşılmaya başlanmış ve süreçte çok sayıda mediatörün rolünün olduğu belirlenmiştir. Etyolojide çoğu zaman bakteriler etken olmakla birlikte mantar enfeksiyonlarının sıklığı artmakta ve viral enfeksiyonlar da sepsisten sorumlu olabilmektedir. Enfeksiyon odağı sıklıkla akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem olmasına rağmen bütün organ ve sistemler yara yeri, intravasküler cihazlar odak olabilmektedir. Sepsis için önemli risk faktörlerinden biri ileri yaştır ve ileri yaştaki bireylerde sıklıkla

komorbid hastalıklar mevcuttur. Komorbid hastalıklardan ötürü çoklu ilaç kullanım öyküsü olabilmektedir. Bunlar ve sepsis sürecini kompleks hale getiren benzeri birçok faktörün sepsisin tanısı, şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tayini tedaviye yanıtın takip edilmesi vb. gibi bir biyobelirteçten beklenen bütün kullanım alanlarının tek bir biyobelirteç ile değerlendirilmesi zor gözükmemektedir. Literatürde biyobelirteçler ile ilişkili çelişkili yayınların varlığı bu düşüncemizi desteklemektedir. Sepsis için bir biyobelirteçten beklenen bütün kullanım alanlarının tek bir belirteçle aydınlatılmasının zor olduğunu bu yüzden de her alan için farklı belirteçlerin kullanılabileceğini ya da biyobelirteçlerin kombinasyonu ile elde edilen biyoskorların kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Diagnostik açıdan değerlendirildiğinde CRP, PCT, SuPAR, Presepsin, İMA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla hastalarda anlamlı yüksek olduğunu

Klinik tablonun şiddeti değerlendirildiğinde; sepsis ile septik şoklu hastalarda SOFA skoru ile mr-proADM düzeylerinin septik şok hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu,

Prognostik açıdan değerlendirildiğinde;

7 günlük süreç sonunda ölen hastalarda APACHE 2 skorunun, MPV/PLT, PDW/PLT oranlarının anlamlı yüksek, trombosit sayısının, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu;

28 günlük süreç sonunda ölen hastalarda APACHE 2 skorunun ve kreatinin düzeyinin anlamlı yüksek, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu,

Yoğun bakım süreci sonunda ölen hastalarda APACHE 2 skoru ve laktat düzeyinin anlamlı yüksek, Hb düzeyinin anlamlı düşük olduğunu saptadık.

Regresyon analizi ile 28 günlük mortalite için PDW/PLT oranı ile kreatinin ve laktat düzeylerinin, yoğun bakım mortalitesi için PDW/PLT oranı ile laktat düzeyinin bağımsız risk faktörü olduğunu belirledik.

PCT, SuPAR, İMA, presepsin, mr-proADM düzeyi açısından ölen hastalar ile hayatta kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen hastalarda; presepsin'in SOFA skoru ile, mr-proADM'nin SOFA skoru ve laktat düzeyi ile, PCT'nin SOFA skoru ve laktat düzeyi ile korele olması bu 3 belirtecin prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognoz öngörü güçlerinin netleştirilmesi için başka çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sepsis sürecini kompleks hale getiren (sepsis patofizyolojisinde çok sayıda mediatörün rol alması, etyolojide farklı enfeksiyon etkenleri ve odaklarının bulunması, komorbid hastalıklar ve hastaların almakta olduğu tedaviler...) faktörler nedeniyle sepsisin tanısı, şiddetinin belirlenmesi, prognozunun tayini, tedaviye yanıtın takip edilmesi vb. gibi bir biyobelirteçten beklenen bütün kullanım alanlarının tek bir biyobelirteç ile değerlendirilmesi zor gözükmektedir. Sepsis için bir biyobelirteçten beklenen bütün kullanım alanlarının tek bir belirteçle aydınlatılmasının zor olduğunu bu yüzden de her alan için farklı belirteçlerin kullanılabileceğini ya da biyobelirteçlerin kombinasyonu ile elde edilen biyoskorların kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

CRP, PCT, SuPAR, presepsin, İMA düzeylerinin tanı için kullanılabilirliğinin; MPV/PLT ile PDW/PLT oranı, trombosit sayısı, hemoglobin ve kreatinin düzeylerinin prognoz tayininde biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin; mr-proADM düzeylerinin hastalık şiddetinin göstergesi olarak kullanılabilirliğinin hasta sayısının yeterli olduğu, çok merkezli, hasta alt gruplarının (enfeksiyon etkeni ve odağı, komorbid hastalıklar, kullanılan tedaviler vb. göre) standardize edildiği çalışmalarla geçerli kılınması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
2. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, La Torre Angela G-D, De La Torre-Prados María V. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)2016. p. 163.
3. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. Critical Care. 2010;14(1):R15-R.

4. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011: statistical brief# 160. 2006.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. CHEST. 1992;101(6):1644-55.
6. 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. Critical Care Medicine. 2013;41(2):580-637.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Critical Care Medicine. 2003;31(4):1250-6.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine. 2003;348(16):1546-54.
9. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in US hospitals, 2009: statistical brief# 122. 2006.
10. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization Patterns and Outcomes Associated With Central Venous Catheter in Septic Shock: A Population-Based Study*. Critical Care Medicine. 2013;41(6):1450-7.
11. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-

treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;193(3):259-72.

12. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. Chest. 2017;151(2):278-85.

13. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Critical Care. 2009;13(1):120-.

14. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis*. Critical Care Medicine. 2007;35(2):410-5.

15. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. CHEST. 2016;150(6):1251-9.

16. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. Nature. 2001;410:1103.

17. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nature reviews Immunology. 2010;10(12):826-37.

18. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. Current Opinion in Infectious Diseases. 2007;20(4):345-52.

19. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (sirs) and the

multiple organ dysfunction syndrome (mods). *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(8):680-7.

20. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of Disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007;4:444.

21. Pugin J, editor *Recognition of Bacteria and Bacterial Products by Host Immune Cells in Sepsis* 1996; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

22. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986;234(4775):470.

23. Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in europe: Results of the european prevalence of infection in intensive care (epic) study. *JAMA*. 1995;274(8):639-44.

24. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(1):15-21.

25. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *CHEST*. 2006;129(4):968-78.

26. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(5):581-8.

27. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and Genetic Defects of Pattern-Recognition Receptors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):60-70.
28. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *American family physician*. 2013;88(1).
29. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine*. 1987;147(11):1895-906.
30. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database*. *Critical Care Medicine*. 2015;43(3):567-73.
31. 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. *Critical Care*. 2014;18(3):R87-R.
32. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH, on behalf of the Danish Clinical Register of Emergency S. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *British Journal of Surgery*. 2013;100(8):1045-9.
33. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-

microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44(7):755-66.

34. 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 Medicine*. 2017;43(3):304-77.

35. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 Blood Culture Media Shows Significant Differences in Bacterial Recovery for Patients on Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(6):790-7.

36. 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*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1589-96.

37. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1412-21.

38. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):409-17.

39. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(22):2827-35.
40. Investigators TN-SS. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1283-97.
41. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(2):111-24.
42. Annane D, Bellissant E, Bollaert P, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-75.
43. Cooper D, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Annals of Internal Medicine*. 1990;112(7):492-8.
44. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Critical care medicine*. 1991;19(11):1352-6.
45. Group TPIftCCCT, Australian t, Group NZICSCT. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(14):1305-14.

46. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4).
47. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. *The American Journal of Surgery*. 1981;141(3):339-41.
48. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(4):534-42.
49. Heyland D, Dhaliwal R, Drover J, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2003;27(5):355-73.
50. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, Pečar J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clinical Nutrition*. 2004;23(4):527-32.
51. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK. Gastric Residual Volume in Critically Ill Patients: A Dead Marker or Still Alive? *Nutrition in Clinical Practice*. 2015;30(1):59-71.
52. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, Almenawer S, Alshamsi F, Rhodes A, et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving

enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical Care. 2016;20:259.

53. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, Chang CH, Fine M, Yende S. Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. JAMA. 2017;317(5):530-1.

54. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review*. Critical Care Medicine. 2010;38(5):1276-83.

55. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, Lange T, Møller MH, Tousi H, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. Intensive Care Medicine. 2015;41(1):77-85.

56. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia with Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. Critical care medicine. 2015;43(9):1938-44.

57. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. Intensive Care Medicine. 2004;30(5):811-6.

58. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A, et al. Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189(10):1204-13.

59. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(10):2588-95.
60. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality*. *Critical Care Medicine*. 2011;39(8):1886-95.
61. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2011;39(8):1859-65.
62. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
63. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(10):2517-29.
64. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1793-800.

65. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
66. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. *Critical Care Medicine*. 2009;37(5):1649-54.
67. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(7):707-10.
68. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, Brecher S, Carroll KC, Stamper PD, et al. Timing of Specimen Collection for Blood Cultures from Febrile Patients with Bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(4):1381-5.
69. Weinstein M. Current Blood Culture Methods and Systems: Clinical Concepts, Technology, and Interpretation of Results. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(1):40-6.
70. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson JRB, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)a. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(4):e22-e121.

71. Doern GV, Brueggemann AB, Dunne WM, Jenkins SG, Halstead DC, McLaughlin JC. Four-day incubation period for blood culture bottles processed with the Difco ESP blood culture system. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(5):1290-2.
72. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, et al. Utility of Extended Blood Culture Incubation for Isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* Organisms: a Retrospective Multicenter Evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(1):257-9.
73. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
74. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930;52(4):561-71.
75. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805-12.
76. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients. *BioMed Research International*. 2013;2013:124021.
77. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2008;393(5):1473.

78. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(4):1351-7.
79. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HWM, Koch KT, de Winter RJ, van der Loos CM, et al. Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(2):196-201.
80. Juma WM, Lira A, Marzuk A, Marzuk Z, Hakim AM, Thompson CS. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Research*. 2011;1414:85-93.
81. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-Reactive Protein in Response to Inflammatory Cytokines by Human Adipocytes: Linking Obesity to Vascular Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(6):1112-3.
82. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(6):2575-80.
83. Wang Q, Zhu X, Xu Q, Ding X, Chen YE, Song Q. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(4):H1539-H45.

84. Grad E, Golomb M, Mor-Yosef I, Koroukhov N, Lotan C, Edelman ER, et al. Transgenic expression of human C-reactive protein suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and bioactivity after vascular injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(1):H489-H95.
85. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care*. 2017;5(1):51.
86. Soreng K, Levy HR. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2011;33(22):171-8.
87. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):396-404.
88. Mimoz O, Edouard AR, Samii K, Benoist JF, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(2):185-8.
89. Hensel MDM, Volk MDT, Docke MDWolf D, Kern MDF, Tschirna MBD, Egerer MDPK, et al. Hyperprocalcitonemia in Patients with Noninfectious SIRS and Pulmonary Dysfunction Associated with Cardiopulmonary Bypass *Anesthesiology*. 1998;89(1):93-104.
90. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The Molecular Crystal Ball. *Disease markers*. 2009;27(3-4):157-72.

91. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T K, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(8):686-92.
92. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Medicine*. 2012;10(1):2.
93. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(1):12-20.
94. Zou Q, Wen W, Zhang X-c. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(1):16-9.
95. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011. p. 937.
96. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup2):12-4.

97. Wright SD. CD14 and innate recognition of bacteria. *The Journal of Immunology*. 1995;155(1):6-8.
98. Di Gioia M, Zanoni I. Toll-like receptor co-receptors as master regulators of the immune response. *Molecular Immunology*. 2015;63(2):143-52.
99. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Nakamura M, Takeuchi T, Hosaka Y, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care*. 2010;14(Suppl 2):P19-P.
100. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891-7.
101. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, Hosaka Y, Yamasaki F, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194-P.
102. Ramana KV, Pinnelli VB, Kandi S, G A, CA J, Bhanuprakash B, et al. Presepsin: A Novel and Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis. *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014;2(4):97-100.
103. Group JS. Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertension Research*. 2008;31:2115.
104. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the

diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011;17(6):764-9.

105. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006;21(1):77-82.

106. Gaze DC. Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2009;24(4):333-41.

107. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(1):42-8.

108. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site-specific N-terminal Auto-degradation of Human Serum Albumin. *European Journal of Biochemistry*. 1995;227(1-2):524-8.

109. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia; a preliminary report. *Journal of Emergency Medicine*. 2000;19(4):311-5.

110. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*. 2006;92(1):113-4.

111. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-Modified Albumin in Acute Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(2-3):216-20.
112. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et al. Time-dependent Variations in Ischemia-modified Albumin Levels in Mesenteric Ischemia. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(6):539-43.
113. Hacker M, Hoyer HX, la Fougère C, Akcakoyunlu E, Schuhmann C, Förster S, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin. *Coronary Artery Disease*. 2007;18(5):375-9.
114. Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC, Topbas M, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(12):811-4.
115. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clinical Biochemistry*. 2006;39(9):913-7.
116. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011. p. 177.
117. Sharma R, Gaze David C, Pellerin D, Mehta Rajnikant L, Gregson H, Streather Christopher P, et al. Evaluation of ischaemia-modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in end-stage renal disease. *Clinical Science*. 2007;113(1):25-32.

118. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2008;22(1):45-9.
119. Garrido IP, Roy D, Calviño R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *American Journal of Cardiology*. 2004;93(1):88-90.
120. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiratory Research*. 2008;9(1):49.
121. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;192(2):553-60.
122. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic Structure of Human Adrenomedullin Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;203(1):631-9.
123. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(17):329.

124. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating Adrenomedullin Does Not Regulate Systemic Blood Pressure but Increases Plasma Prolactin after Intravenous Infusion in Humans: A Pharmacokinetic Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(1):95-100.
125. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları; 2001.
126. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schüttler J, Schick C. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Medicine. 1998;24(7):680-4.
127. Whiles B, Deis A, Miller P, Simpson S. Comorbid Conditions Predict Outcomes in Patients With Severe Sepsis. CHEST. 2016;149(4):A170.
128. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of Illness in Patients with Severe Sepsis Admitted to the Hospital from the Emergency Department. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;50(6):814-20.
129. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Critical Care Medicine. 2006;34(2):344-53.
130. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. Croatian Medical Journal. 2012;53(1):30-9.

131. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care*. 2013;17(5):R244.
132. Khater WS, Salah-Eldeen NN, Khater MS, Saleh AN. Role of suPAR and Lactic Acid in Diagnosing Sepsis and Predicting Mortality in Elderly Patients. *European Journal of Microbiology & Immunology*. 2016;6(3):178-85.
133. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomarker Insights*. 2012;7:39-44.
134. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013. p. 2053.
135. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129159.
136. Rogić D, Juroš GF, Petrik J, Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017;28(2):114-21.
137. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, et al. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. *Journal of Critical Care*. 2017;37:7-12.

138. Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:184-.
139. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical Care*. 2005;9(6):R816-R24.
140. Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez Gutierrez JF, Jaen Franco M, González García MA, et al. Diagnostic and prognostic usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2015;3(Suppl 1):A306.
141. Tsirigotis P, Chondropoulos S, Frantzeskaki F, Stamouli M, Gkirkas K, Bartzeliotou A, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: Prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile. *Journal of Critical Care*. 2016;32:9-15.
142. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *ASH Education Program Book*. 2010;2010(1):135-43.
143. Brogly N, Devos P, Boussekey N, Georges H, Chiche A, Leroy O. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *Journal of Infection*. 2007;55(2):136-40.

144. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The Frequency and Clinical Significance of Thrombocytopenia Complicating Critical Illness. CHEST. 2011;139(2):271-8.
145. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care. 2010;39(1):21-6.
146. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry*. Critical Care Medicine. 2009;37(1):81-8.

8. ÖZET

SEPSİSLİ VE SEPTİK ŞOKLU HASTALARDA SERUM SuPAR (SOLUBLE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR) , PRESEPSİN, İMA (İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN), MR-PROADM (MID-REGIONAL PROADRENOMEDULLIN) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Tedavi olanaklarının gelişmesine rağmen; yaşam süresinin uzaması, antimikrobiyal ilaçlara dirençli enfeksiyonların çoğalması, kanser, DM gibi patolojilerin daha sık gözlenmesi nedeniyle insidansı giderek artan sepsis, mortalite oranları hala yüksek olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Erken dönemde tanı konması ve tedavinin başlatılabilmesi sepsis sürecinin başarılı bir şekilde yönetimi için oldukça önemlidir. Bu çalışma ile serum SuPAR, presepsin, İMA, mr-proADM düzeyleri ile CBC parametrelerinin kullanılmakta olan biyobelirteçlerle karşılaştırılarak sepsis tanısı ve hastalık şiddetinin belirlenmesindeki yeri ile prognozu öngörme güçleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünite'sine (YBÜ) yatışları yapılan sepsisli (n=26) ve septik şoklu (n=23) hastalar ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı kontrol (n=25) grubu dahil edildi. İstatistiksel analiz SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bazı biyobelirteçlerin belirtilen amaçlarda kullanımının sepsis yönetiminde faydalı olabileceğini belirledik. (CRP, PCT, SuPAR, Presepsin, İMA düzeylerinin sepsis teşhisinde; SOFA skoru ile mr-proADM düzeylerinin sepsis şiddetinin tayininde; APACHE 2 skoru, MPV/PLT, PDW/PLT oranları ile trombosit sayısı ve

hemoglobin (Hb) düzeyinin 7 günlük mortalite; APACHE 2 skoru, kreatinin, Hb düzeyinin 28 günlük mortalite; APACHE 2 skoru, laktat, Hb düzeylerinin YBÜ mortalite öngörüsünde) PDW/PLT oranı ile kreatinin ve laktat düzeylerinin 28 günlük mortalite için, PDW/PLT oranı ile laktat düzeyinin YBÜ mortalitesi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi. PCT, SuPAR, İMA, presepsin, mr-proADM düzeylerinin ölenler ile yaşayanlar arasında benzer olmasına rağmen, hastalarda presepsin, mr-proADM, PCT düzeylerinin sepsis prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilen SOFA skoru, laktat ve trombosit sayısı ile anlamlı korelasyonları belirteçlerin prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Teşhis, şiddet tayini ve prognozu öngörme güçlerinin netleştirilmesi için başka çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler; Sepsis, Septik şok, Biyobelirteç

9. ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM SUPAR (SOLUBLE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR), PRESEPSIN, IMA (ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN), MR-PROADM (MID-REGIONAL PROADRENOMEDULLIN) LEVELS IN PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Despite the development of treatment opportunities; due to aging population, antibiotic-resistant infections, pathologies like cancer and DM, incidence of sepsis is increasing and sepsis is still a serious public health problem with an increased mortality rates. Early diagnosis and initiation of treatment is very important for

successful sepsis management. We compared levels of serum SuPAR, presepsin, IMA, mr-proADM and CBC parameters with conventionally used markers in terms of sepsis diagnosis, disease severity and prognostic predictive power.

Patients with sepsis(n=26) and septic shock(n=23) who were admitted to the Internal Medicine Intensive Care Unit(ICU) and age and sex-matched healthy control group(n=25) were included. Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 packet program.

We found that usage of some biomarkers for defined purposes could be helpful for sepsis management. (CRP, PCT, SuPAR, Presepsin, IMA for diagnosis of sepsis; SOFA, mr-proADM for evaluation of disease severity; APACHE 2, MPV/PLT, PDW/PLT ratios, platelet count, hemoglobin(Hb) for prediction of 7 days mortality; APACHE 2, creatinine, Hb for prediction of 28-day mortality; APACHE 2, lactate, Hb for prediction of ICU mortality) The PDW/PLT ratio and lactate were independent risk factors for 28 days and ICU mortality, and creatinine for only 28 days mortality.

Although PCT,presepsin,mr-proADM levels were similar between survivors and non-survivors, correlations between these biomarkers with SOFA, lactate, platelet counts (which are indicator of disease severity and prognosis) in patients suggests that these biomarkers may be associated with prognosis.

Further studies are needed to clarify the diagnostic, determination of disease severity and prognostic power of biomarkers.

Keywords; Sepsis, Septic shock, Biomarker

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Bayram

Soyadı: ŞEN

Doğum Yeri ve Tarihi: Elazığ – 04.08.1987

Eğitimi:

2014-2018: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

2006-2013: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Aldığım Ödüller;

1.Poster Ödülü; Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometresi Cihazının

Performansının Değerlendirilmesi; Türk Biyokimya Derneği; XXVII. Ulusal

Biyokimya Kongresi; P-005; Demirtaş C, Şen B, Kocabıyık M, Elbeg Ş, Gülbahar

Ö.

2. En İyi Bildiri Birincilik Ödülü; Meme Kanseri Tanısında Umut Vadeden Bir

Biyobelirteç MiRNA; Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği; Kongre&Lab Expo

2016; PS-034; Gülbahar Ö, Şen B, Yılmaz N.S, Çetinkaya G, Tezel E.