



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Osman EKİNCİ

**SEPSİS TANISI İLE ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL
EDİLEN HASTALARDA İLK 24 SAATTE BAKILAN CRP/ALBÜMİN
ORANININ VE LAKTAT DEĞERİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İzzettin Çağdaş TACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**SEPSİS TANISI İLE ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL
EDİLEN HASTALARDA İLK 24 SAATTE BAKILAN CRP/ALBÜMİN
ORANININ VE LAKTAT DEĞERİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İzzettin Çağdaş TACAR

Tez Danışmanı

Başasistan Uzm. Dr. Gülşen BOSNA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

ÖZET

Giriş: C-reaktif protein (CRP) ve albümin inflamasyon sırasında birbirine zıt modeller sergilerler. İnflamasyonun güçlü bir tetikleyicisi olan enfeksiyon varlığında, bu iki parametrenin birbirine oranı ile elde edilen CRP/albümin oranı postoperatif cerrahi hastalarında ve birçok inflamatuvar hastalıkların takibinde kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde, sepsiste mortalitenin önemli bir nedeni olan septik şoku tanımlamada kullandığımız laktat seviyeleri de birçok kritik olan ve olmayan hastalık takibi için kullanıldığı bilinmektedir. Biz bu çalışmada hem CRP/albümin oranı hem de laktat değerleri kullanarak sepsis hastalarında mortalite tahmini yapmayı amaçladık.

Yöntem: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği erişkin yoğun bakım ünitesinde 2020-2022 tarihleri arasında tedavi görmüş olan 100 sepsis hastasının dosyası retrospektif olarak tarandı. Yoğun bakım ünitesine kabul edilişlerinin ilk 24 saatindeki CRP/albümin oranını ve laktat değerleri alındı. Ayrıca hastaların SOFA skorlarını hesaplamak üzere gerekli olan parametreler toplanarak tek tek SOFA skorları hesaplandı. Elde edilen verilerin mortalite tahmini açısından istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Eksitus olan ve olmayan hastaların ayrımında CRP/albümin oranının anlamlı [Eğri altı alan 0.712 (0.600-0.824)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayrımında CRP/albümin oranı 4.3 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.700 (0.591-0.808)] etkinliği gözlenmiştir. CRP/albümin oranı 4.3 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık %64,2, pozitif kestirim %84,3, özgüllük %75,8, negatif kestirim %51'di. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayrımında laktat değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.735 (0.628-0.841)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayrımında laktat 2.27 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.692 (0.583-0.802)] etkinliği gözlenmiştir. Laktat 2.27 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık %62,7, pozitif kestirim %84, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 50.0 dı. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta laktat değeri, mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Eksitus olan grupta

yatış sofası, CRP, prokalsitonin değeri eksitus olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Sepsis tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda yapmış olduğumuz bu çalışmada, ilk 24 saatte baktığımız CRP/albumin oranı ve laktat değerlerinin mortalite için prediktif öneminin olduğunu tespit ettik. CRP/albumin için 4.3 cut off değeri, laktat için ise 2.27 cut off değerlerinin, eksitus olan ve olmayan hastaları birbirinden ayırt etmede kullanışlı olduğunu gördük. Çalışmamızda ikincil sonuç olarak eksitus olan grupta CRP, prokalsitonin ve yatış SOFA skorunun daha yüksek olduğunu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,05$).

Anahtar kelimeler: CRP/albumin oranı, laktat, sepsis, SOFA skoru, mortalite, yoğun bakım ünitesi.

ABSTRACT

Objectives: C-reactive protein (CRP) and albumin exhibit opposing patterns during inflammation. In the presence of infection, which is a strong trigger of inflammation, the CRP/albumin ratio obtained by the ratio of these two parameters is used in postoperative surgery patients and in the follow-up of many inflammatory diseases. Likewise, it is known that the lactate levels we use to define septic shock, which is an important cause of mortality in sepsis, are also used to follow-up many critical and non-critical diseases. In this study, we aimed to predict mortality in sepsis patients using both CRP/albumin ratio and lactate levels.

Methods: The files of 100 sepsis patients who were treated in the adult intensive care unit of the Anesthesiology and Reanimation Clinic between 2020 and 2022 were retrospectively scanned. CRP/albumin ratio and lactate values in the first 24 hours of admission to the intensive care unit were taken. In addition, the parameters required to calculate the SOFA scores of the patients were collected and their SOFA scores were calculated one by one. It was checked whether the data obtained was statistically significant in terms of mortality prediction.

Materials: A significant effect of CRP/albumin ratio [Area under the curve 0.712 (0.600-0.824)] was observed in distinguishing between patients with and without exitus. A significant effectiveness of the cut-off value of CRP/albumin ratio 4.3 [Area under the curve 0.700 (0.591-0.808)] was observed in distinguishing between patients with and without exitus. At the CRP/albumin ratio cut-off value of 4.3, the sensitivity in distinguishing patients with and without exitus was 64.2%, positive prediction was 84.3%, specificity was 75.8%, and negative prediction was 51%. A significant effectiveness of lactate value [Area under the curve 0.735 (0.628-0.841)] was observed in distinguishing between patients with and without exitus. A significant effectiveness of the lactate cut-off value of 2.27 [Area under the curve 0.692 (0.583-0.802)] was observed in distinguishing between patients with and without exitus. At the lactate cut-off value of 2.27, the sensitivity in distinguishing patients with and without exitus was 62.7%, positive prediction was 84%, specificity was 75.8%, and negative prediction was 50.0%. The lactate value in the group that required a mechanical ventilator was significantly higher than the group that did not

require a mechanical ventilator ($p < 0.05$). Sofa score, CRP and procalcitonin values measured in the first 24 hours in the group exitus were significantly higher than the group non-exitus ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study we conducted on critically ill patients who were followed up in intensive care with a diagnosis of sepsis, we found that the CRP/albumin ratio and lactate values we checked in the first 24 hours had a predictive importance for mortality. We found that the cut-off value of 4.3 for CRP/albumin and the cut-off value of 2.27 for lactate were useful in distinguishing between patients with and without exitus. In our study, as a secondary outcome, we found that CRP, procalcitonin and hospitalization SOFA score were higher in the group with exitus and this result was statistically significant ($p < 0.05$).

Key words: CRP/albumin ratio, lactate, sepsis, SOFA score, mortality, intensive care unit

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, organizasyon becerisi ve bilgisiyle mesleki ve idari becerilerimi geliştirmemde bana yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Osman EKİNCİ' ye,

Eğitimimde büyük emeği olan, tıp bilimine olan inancı, tababet becerisi ve tecrübeleri ile bana örnek olan sayın hocam Doç. Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. Gülşen BOSNA'ya

Bilgileri ve tecrübeleriyle bana örnek olan, verdikleri emekler sayesinde mesleki gelişmemi sağlayan Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'ndeki değerli hocalarım Prof. Dr. Nurgül YURTSEVEN'e, Prof. Dr. Nihan YAPICI ve Prof. Dr. Türkan KUDSİOĞLU'na, başasistan ve uzmanlarıma

Asistanlığım boyunca eğitimime katkısı bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli uzmanlarıma,

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım hastanemizin tüm asistan doktorlarına, hemşirelerine, anestezi teknisyenlerine ve yardımcı sağlık personellerine,

Bana desteklerini her zaman gösteren, bugünlere gelmemde emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hep yanımda olan canım annem, babam, kardeşlerim ve biricik eşime,

Sonsuz saygı, sevgi ve şükranlıklarımı sunarım.

Dr. İzzettin Çağdaş TACAR

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
GRAFİK LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.1. İnsidans.....	3
2.1.2. Patojenler.....	4
2.2. TANIMLAR	4
2.2.1. Erken sepsis.....	5
2.2.2. Enfeksiyon ve bakteriyemi	5
2.2.3. Sepsis.....	6
2.2.4. Septik şok	7
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.4. KLİNİK	10
2.5. TANI	12
2.6. PROGNOZ	13
2.6.1. CRP/Albümin Oranı	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

MODS	: Multi Organ Disfonksiyon Sendromu
SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus
SARS-CoV-2	: COVID-19 etkeni
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
qSOFA	: Sepsisle İlişkili Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği
SOFA	: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
NEWS	: National Early Warning Score
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
SAPS 3	: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score)	16
Tablo 2.	Hastalara dair verilerin medyan ve ortalama değer dağılımları	20
Tablo 3.	İkincil verilerin sayı ve yüzdeleri.....	21
Tablo 4.	Verilerin eksitus olup olmamaya göre medyan ve ortalama dağılımları	22
Tablo 5.	İkincil verilerin eksitus olup olmama durumuna göre medyan ve ortalama dağılımları	25
Tablo 6.	CRP için ROC analizi	26
Tablo 7.	CRP/albumin için ROC analizi	27
Tablo 8.	Laktat için ROC analizi.....	28
Tablo 9.	Verilerin Mekanik ventilatör varlığına göre dağılımı	29
Tablo 10.	İkincil verilerin mekanik ventilatör varlığına göre dağılımı	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sepsis Tanı Algoritması	15
-----------------	-------------------------------	----



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Exitus olan ve olmayan hastalarda CRP değerleri ve CRP/Albumin değerleri

Grafik 2. Exitus olan ve olmayan hastalarda laktat ve prokalsitonin değerleri

Grafik 3. Exitus olan ve olmayan hastalarda yatış süresi ve yatış sonrası değerleri ortalaması

Grafik 4. Exitus olan ve olmayan hastalarda mekanik ventilatör ve inotrop ihtiyaç durumu

Grafik 5. Exitus olan ve olmayan hastalarda diyaliz ihtiyacı

Grafik 6. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda laktat ve yatış sonrası değerleri

Grafik 7. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda inotrop ihtiyacı ve ex olma durumu

Grafik 8. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda PaO₂/FiO₂ oranları

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklerin bir arada bulunduğu klinik bir sendromdur. Kısaca konağın enfeksiyona karşı düzensiz tepkisinden kaynaklanan, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Uluslararası bir veri tabanının retrospektif analizi, 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için küresel insidansın yılda 100.000 kişi başına 437 olduğunu bildirdi. Bununla birlikte bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen verileri yansıtmadığından, aslında gerçek rakamların çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1). 2017 yılında tahmini 48,9 milyon sepsis vakasının rapor edildiği bildirildi (2). Gram pozitif bakteriler sepsisli hastalardan en sık izole edilen patojenlerdir. Sepsis, enfeksiyon ve bakteriyemiden çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) ve septik şoka, hatta ölüme kadar geniş bir yelpazede klinik tabloya sebep olabilir.

Sepsiste karşımıza çıkan şok tablosu bir tür vazodilatör ya da distribütif şoktur. Septik şok, tek başına sepsisten daha yüksek mortalite riskiyle ilişkili dolaşım, hücrel ve metabolik anormalliklerin olduğu bir patoloji olarak tanımlanır (3). Klinik olarak, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg düzeyinde tutmak için vazopressörlere ihtiyaç duyulması ve/veya laktat >2 mmol/L (> 18 mg/dL) olduğu durumdur. Hiperlaktatemi (laktat >2 mmol/L), hipotansiyonun varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonunun bir belirtisi olabilir. Yüksek laktat kötü prognozla ilişkili olduğundan, ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (4).

C-reaktif protein (CRP) ve albümin yoğun bakım ünitesinde sıklıkla ölçülen, kolay ulaşılabilen ve ucuza mal edilebilen laboratuvar parametreleridir. İnflamasyon sırasında birbirine zıt modeller sergilerler. Yani inflamasyonun varlığıyla biri artarken diğeri azalma yönünde eğilim göstermektedir. İnflamasyonun güçlü bir tetikleyicisi olan enfeksiyon varlığında, bu iki parametrenin bir birbirine oranı ile elde edilen CRP/albümin oranının mortalite üzerine olan prediktif öneminin, tek başına CRP ve albüminden daha kıymetli bir biyomarker olabileceğini ön görüyoruz. Ayrıca sepsiste mortalitenin önemli bir nedeni olan septik şoku tanımlamada kullandığımız laktat seviyelerinin mortaliteyi öngörme üzerine önemli bir klavuz

olabileceğini düşünüyörüz. Buradan yola çıkarak biz bu çalışmada, sepsis tanısı ile yoğun bakıma alınan hastaların yatışının ilk 24 saatinde bakılan CRP/albumin oranı ve laktat seviyesinin mortaliteyi öngörme üzerine önemini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Sepsis, tanım olarak enfeksiyona karşı konağın disregüle immün yanıtının neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklerin bir arada olduğu klinik bir sendromdur. Sepsis ve ortaya çıkan düzensiz inflamatuvar yanıt, multi organ disfonksiyon sendromuna (MODS) ve ölüme yol açabilir.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.1. İnsidans

1970'lerin sonlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 164.000 sepsis vakasının meydana geldiği tahmin edilmekteydi (5). O zamandan beri, ABD ve dünyanın diğer bölgelerindeki sepsis oranları, akademik datalara dayalı olarak giderek arttı (6).

- Uluslararası bir veri tabanının retrospektif analiz raporu, 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için küresel insidansın 100.000 kişi yılı başına 437 olduğunu bildirdi. Bununla birlikte bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen verileri yansıtmadığından, aslında gerçek rakamların çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (1).
- 2017 yılında 48,9 milyon sepsis vakasının rapor edildiği tahmin ediliyor (2).
- 27 adet akademik hastanenin verileri üzerinde yapılan bir analizde, 2005 ile 2014 yılları arasında klinik kriterlere göre saptanan septik şok oranlarının her 1000 hastane başvurusunda 12,8'den 18,6'ya yükseldiği ve mortalitenin yüzde 55'ten yüzde 51'e gerilediği tespit edildi (7).

Muhtemel artmış sepsis oranının sebepleri arasında ileri yaş, immünsüpresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar yer almaktadır (8). Her ne kadar bu hipotez kanıtlanmamış olsa da artan sepsis eğitimi ve bilinçlendirme kampanyaları sayesinde erken sepsisin artan oranda tespit edilmesinden de kaynaklanıyor olabilir. Sepsis insidansı farklı ırk ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir ancak en yüksek oranın Afrika kökenli Amerikalı erkekler arasında

olduğu görülmektedir. İnsidans aynı zamanda muhtemelen solunum yolu enfeksiyonlarının artan prevalansından dolayı kış aylarında en yüksektir (9).

Tüm sepsis vakalarının önemli bir çoğunluğunu (yüzde 60 ila 85) 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalar oluşturmaktadır; Artan yaşlanan nüfusla birlikte sepsis insidansının gelecekte de artmaya devam etmesi beklenmektedir (10).

2.1.2. Patojenler

Etiyolojinin tespit edilebildiği vakalar arasında bakterilerin baskın sepsis patojeni olduğu gösterilmiştir, ancak viral kaynaklı sepsis olgularının dünya çapında yeterince teşhis edilemediği de bir gerçektir. Gram negatif etkenlerin sayısı önemli seviyelerde kalmaya devam ederken, Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsis olgularında en sık Gram pozitif bakteriler tanımlanır. Fungal sepsis insidansı son dekatta belirgin artmasına rağmen hala bakteriyel sepsisten daha düşük kalmaktadır (5). Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında bir organizma tanımlanamamaktadır (kültür negatif sepsis) (11). Ciddi hastalığa neden olabilen virüsler arasında influenza A ve B, solunum sinsityal virüsü, koronavirüs, insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü tip 1 ila 3, adenovirüs, enterovirüsler ve rinovirüs yer alır (12). Yaygın olarak tespit edilen virüslerin yanı sıra, ortaya çıkan yeni virüs enfeksiyonları da sepsise neden olabilir ve küresel sağlık sorunlarına yol açabilir. Bunlar arasında şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu-koronavirüs (MERS-CoV) ve 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) salgınına neden olan SARS-CoV-2 yer alıyor (12).

2.2. TANIMLAR

Sepsis, bakteriyemiden MODS'a ve hatta ölüme yol açabilen septik şoka kadar değişen bir klinik çeşitlilik gösterir. Sepsis ve septik şok tanımları 1990'ların başından günümüze hızla değiştir ve geliştirdi (13). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), her zaman enfeksiyondan kaynaklanmadığından artık tanıma dahil edilmemiştir. Aşağıda sunulan sepsis tanımları, Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) dahil olmak üzere ulusal dernekler tarafından oluşturulan çalışma gruplarından uzman görüşlerini yansıtmaktadır.

2.2.1. Erken sepsis

Enfeksiyon ve bakteriyemi, sepsise ilerleyebilen erken enfeksiyon formları olabilir. Ancak erken sepsisin resmi bir tanımı yoktur. Bununla birlikte, net bir tanım olmamasına rağmen sepsis olduğundan şüphelenilen bazı durumların izlenmesi, sepsisin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.2.2. Enfeksiyon ve bakteriyemi

Enfeksiyon veya bakteriyemisi olan tüm hastalar sepsis gelişme riski altındadır ve sepsisin erken aşamalarını temsil eder;

- Enfeksiyon, normalde steril olan dokuların organizmalar tarafından istila edilmesi ve sonuçta enfeksiyöz patolojiye yol açması olarak tanımlanır.
- Bakteriyemi kanda canlı bakterilerin bulunmasıdır.

Kılavuzlar, sepsisle ilişkili mortaliteyi düşürmek amacıyla sepsis geliştirebilecek enfekte hastaların erken tanımlanmasına vurgu yapmaktadır (14). En sık kullanılan iki puanlama skalası, qSOFA (sepsisle ilişkili hızlı sıralı organ yetmezliği) değerlendirme puanı ve NEWS'dir (Ulusal Erken Uyarı Puanı). NEWS daha çok tercih edilmektedir (4).

NEWS altı fizyolojik parametreden türetilen toplu bir puanlama sistemidir;

- Solunum hızı
- Oksijen saturasyonu
- Sistolik kan basıncı
- Nabız hızı
- Bilinç düzeyi.
- Sıcaklık

Toplam puan, sepsis nedeniyle ölüm riskini temsil eder ve yanıtın aciliyetini gösterir;

- 0-4 düşük risk (herhangi bir parametrede 3 puan düşük-ortadır)
- 5-6 orta risk
- ≥ 7 yüksek risk

qSOFA skoru aslında SOFA skorunun modifiye edilmiş ve sadeleştirilmiş bir şeklidir. Skorun ≥ 2 olması sepsise bağlı kötü sonuçlarla ilişkilidir. qSOFA puanının

hesaplanması oldukça basittir. Her biri hasta başında kolayca tanımlanabilen ve birer puan ile ifade edilen üç komponentten oluşur;

- Solunum sayısı ≥ 22
- Bilinç değişikliği
- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

qSOFA skoru ilk olarak 2016 yılında, YBÜ dışında sepsis olduğundan şüphelenilen hastalarda daha çok faydalı olduğu doğrulandı. Fakat qSOFA skoru değerine ilişkin veriler çelişkilidir. Sepsis hastalarının acil serviste değerlendirilmesinde kullanılan skorlamaları inceleyen retrospektif bir çalışmada en doğru öngörücü skor NEWS olarak rapor edildi (15). Her şey hesaba katıldığında, qSOFA başlangıçta düşünüldüğü kadar iddialı olmayabilir ve klinisyenlerin bunun başlangıçta bir tanı aracı olarak değil, sepsisten ölüm riskini hesaplayan bir tahmin aracı olarak tasarlandığını akılda tutması gerekir.

2.2.3. Sepsis

2016 SCCM/ESICM sepsisi enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. Burada vurgulanan iki tane olmazsa olmaz kriter enfeksiyon ve organ disfonksiyonudur.

- **Organ fonksiyon bozukluğu**–2016 SCCM/ESICM tarafından organ disfonksiyonu, SOFA puanında iki veya daha fazla puanlık artış olarak tanımlanır. Bu puanın geçerliliği, sepsis şüphesi olan kritik hastalardan, Amerika Birleşik Devletleri içindeki ve dışındaki yoğun bakım ünitelerinden gelen bir milyondan fazla yoğun bakım ünitesi (YBÜ) elektronik sağlık kaydının incelenmesiyle elde edilmiştir (14). Mortalite tahmin skorları (SOFA, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu [SIRS] ve Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi [LODS]), mortaliteyi tahmin etme becerileri açısından birbiriyle kıyaslandı. Sepsis şüphesi olan kritik hastalar arasında, hastane içi mortalite için SOFA skorunun prediktif değeri, SIRS kriterlerine göre daha üstün bulundu. Bu kriterleri karşılayan hastaların tahmini mortalitesi %10 üstündeydi. SOFA ve LODS'nin mortalite tahmin verileri benzer olmasına rağmen, SOFA'nın

hesaplanmasının daha kolay olduğu dikkate alınarak çalışma grubu tarafından tavsiye edilmiştir. Daha da önemlisi, SOFA skoru bir organ fonksiyon bozukluğu skorudur. Sepsis tanısı koymaz veya organ fonksiyon bozukluğunun gerçekten enfeksiyona bağılı olduğunu belirlemez; bunun yerine enfeksiyondan ölme riski yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

- **Enfeksiyon** – Klinisyenin enfeksiyonun varlığını tanımlamasına veya tanımlanmış bir organizmayı sepsis ile nedensel olarak ilişkilendirmesine yardımcı olacak açık bir kılavuz yoktur. Deneyimlerimize göre, tanının bu bileşeni için klinisyen, enfeksiyonun belirti ve semptomlarının yanı sıra destekleyici radyolojik ve mikrobiyolojik verilere ve tedaviye yanıtta elde edilen klinik şüpheye güvenmektedir.

2.2.4. Septik şok

Septik şok, bir tür vazodilatör veya distribütif şoktur. Septik şok, tek başına sepsisten daha yüksek mortalite riskiyle ilişkili dolaşım, hücrel ve metabolik anormalliklerin olduğu sepsis olarak tanımlanır (14). Klinik olarak sepsis kriterlerini karşılayan, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını (MAP) ≥ 65 mmHg korumak için vazopresörlere ihtiyaç duyan ve laktat değeri >2 mmol/L (>18 mg/dL) olan hastalar için kullanılır. SOFA skorundan elde edilen tahminlere göre, septik şok için bu kriterleri karşılayan hastaların mortalitesi, karşılamayanlara göre daha yüksektir (≥ 40 'a karşı ≥ 10).

Diğerleri; Çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (MODS) ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), pratikte sıklıkla kullanılan ve sepsisten ayırt edilmesi gereken terimlerdir.

- **Çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (MODS)** — Bir hastada akut olarak homeostazın müdahale olmaksızın sürdürülemeyeceği ilerleyici organ işlev bozukluğunun varlığını ifade eder. Hem enfeksiyöz (sepsis, septik şok) hem de nonenfeksiyöz durumların (örn. pankreatitten kaynaklanan SIRS) hastalık şiddeti spektrumunun ciddi ucunda yer alır. MODS'lar primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir:

- Primer MODS, organ fonksiyon bozukluğunun erkenden ortaya çıktığı ve doğrudan hasarın kendisine (örn. rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği) bağlanabilen, iyi tanımlanmış bir hasarın sonucudur.
- Sekonder MODS, olayın kendisine doğrudan yanıt olmayan, ancak konağın yanıtının bir sonucu olan organ yetmezliğidir (örneğin, pankreatitli hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu).

MODS'ta bireysel organ fonksiyon bozukluğu için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter yoktur. Bununla birlikte, aşağıdaki organa özgü parametrelerdeki ilerleyici anormallikler MODS tanısı koymak için yaygın olarak kullanılır ve ayrıca skorlama sistemlerinde de yerini alır.

- Solunum – Arteriyel PaO₂/FiO₂ oranı
- Hematoloji – Trombosit sayımı
- Karaciğer – Serum bilirubini
- Böbrek – Serum kreatinin (veya idrar çıkışı)
- Beyin – Glasgow koma skoru
- Kardiyovasküler – Hipotansiyon ve vazopressör gereksinimi

Genel olarak, organ yetmezliği sayısı arttıkça ölüm oranı da artar; en büyük risk, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ile ilişkilidir.

- **SIRS** --düzensiz inflamasyonun bir formu olan klinik bir sendrom olarak kabul edilir. Daha önce sıcaklık, kalp atış hızı, solunum veya beyaz kan hücresi sayısında iki veya daha fazla anormallik olarak tanımlanıyordu. SIRS, enfeksiyonla ilgili olan veya olmayan çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir. Klasik olarak SIRS ile ilişkili bulaşıcı olmayan durumlar arasında otoimmün bozukluklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar veya ameliyat yer alır.

Mevcut puanlama sistemleri (örneğin, SOFA, SIRS) hamile kadınları hariç tutmuştur. Gebelik fizyolojisinin farklı olması ve normal gebelik parametrelerinin sepsis kriterleriyle örtüşmesi nedeniyle bazı uzmanlar gebeliğe özgü skorların kullanılmasını önermiştir.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsis için risk faktörlerini tanımlamak önemlidir. Çünkü üretken yaşam yıllarında beşinci önde gelen erken ölüm nedeni olduğunu bildiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (16). Sepsis için risk faktörleri özetle;

- **Yoğun bakım ünitesine kabul** – YBÜ hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde hastane enfeksiyonu vardır ve bu nedenle sepsis açısından yüksek risk altındadır (17).
- **Bakteriyemi** – Bakteriyemili hastalarda sıklıkla enfeksiyonun sistemik sonuçları gelişir (18).
- **İleri yaş (≥65 yaş)** – Yaşlı erişkin hastalarda sepsis insidansı orantısız bir şekilde artmaktadır ve yaş, sepsise bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (19).
- **İmmünsüpresyon** – Konak savunmasını baskılayan komorbiditeler (örneğin neoplazmalar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS, asplenizm) ve immünosupresan ilaçlar sepsis veya septik şok hastalarında yaygındır.
- **Diyabet ve obezite**- Diyabet ve obezite bağışıklık sistemini değiştirerek sepsis gelişme riskinin artmasına neden olabilir. Hem obezite hem de tip 2 diyabet, sepsise yol açan tekrarlayan, nozokomiyal ve sekonder enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- **Kanser** – Malignite, sepsis hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biridir.
- **Toplum kökenli pnömoni**- Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların sırasıyla yaklaşık yüzde 48 ve yüzde 5'inde şiddetli sepsis (eski tanımla tanımlandığı gibi) ve septik şok gelişir (20)
- **Önceki hastaneye yatış** – Hastaneye yatmanın, özellikle antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda, insan mikrobiyomunun değişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Önceki hastaneye yatış, sonraki 90 gün içinde sepsis gelişme riskinin üç kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir (21). Enfeksiyonla ilişkili durumlar, özellikle de Clostridium difficile enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar en büyük risk altındadır.

- **Genetik faktörler:** Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabileceğini doğrulamıştır. Birkaç vakada spesifik enfeksiyona karşı hassasiyetin altında monogenik kusurlar yatmaktadır, ancak genetik faktörler tipik olarak genetik polimorfizmlerdir.

2.4. KLİNİK

Muhtemel sepsisli hastalar tipik olarak hipotansiyon, taşikardi, ateş ve lökositoz ile başvurur. Klinik kötüleştikçe şok belirtileri (örn. soğuk cilt ve siyanoz) ve organ fonksiyon bozuklukları (örn. oligüri, akut böbrek hasarı, bilinçte değişiklik) gelişir. Aslında klinik spesifik değildir ve diğer birçok durumlara (örn. pankreatit, ARDS) benzerlik gösterebilir.

Belirtiler ve bulgular — Sepsisin belirti ve bulguları spesifik değildir ancak aşağıdakileri içerebilir:

- Enfeksiyöz bir kaynağa özgü semptom ve bulgular (örn. öksürük ve dispne pnömoniyi düşündürülebilir; cerrahi yaradaki ağrı ve pürülan eksuda altında yatan bir apseyi düşündürülebilir).
- Arteriyel hipotansiyon (örn. SKB <90 mmHg, MAP <65 mmHg, SKB düşüşü >40 mmHg veya yaşa göre normalin iki standart sapmanın altında olması).
- Sıcaklık >38,3 veya <36°C.
- Kalp hızının >90 atım/dakika olması veya yaşa göre normal değerlerin ikiden fazla standart sapma üzerinde olması.
- Takipne, solunum hızı >20 nefes/dakika.
- Uç organ perfüzyonunun belirtileri:
 - ✓ Sepsisin erken evrelerinde sıcak, kızarmış cilt mevcut olabilir. Sepsis şoka ilerledikçe, kan akışının hayati organlara redistribüsyonu sonrası cilt soğuyabilir. Azalmış kılcal dolum, siyanoz veya beneklenme şokun göstergesi olabilir.
 - ✓ Hipoperfüzyonun diğer belirtileri arasında bilinç bulanıklığı veya huzursuzluk ve oligüri veya anüri yer alır.

- ✓ İleus veya bağırsak seslerinin olmaması sıklıkla hipoperfüzyonun son aşamasının bir işaretidir.

Bu bulgular önceden var olan hastalık veya ilaçlarla değiştirilebilir. Örnek olarak yaşlı hastalar, diyabet hastaları ve beta bloker kullanan hastalar, kan basıncı düşüşüne yanıt olarak olması gereken taşikardi göstermeyebilirler. Bunun tersine, genç hastalarda sıklıkla şiddetli ve uzun süreli bir taşikardi gelişir ve ani akut dekompanseasyon ortaya çıkana kadar hipotansif olmayabilirler. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda sağlıklı hastalara göre daha yüksek kan basıncında kritik hipoperfüzyon (rölatif hipotansiyon) gelişebilir.

Laboratuvar bulguları — Benzer şekilde, laboratuvar özellikleri spesifik değildir ve sepsisin altta yatan nedenine veya sepsisten kaynaklanan doku hipoperfüzyonu veya organ fonksiyon bozukluğuna bağlı anormalliklerle ilişkili olabilir.

- Lökositoz (WBC sayısı >12.000 mikroL⁻¹) veya lökopeni (WBC sayısı <4000 mikroL⁻¹).
- Yüzde 10'dan fazla olgunlaşmamış form içeren normal WBC sayısı (sola kayma).
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu >140 mg/dL veya 7,7 mmol/L).
- Plazma C-reaktif proteini normal değerden ikiden fazla standart sapma üzerinde.
- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300).
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az iki saat süreyle idrar çıkışının <0,5 mL/kg/saat olması).
- Kreatinin artışı >0,5 mg/dL veya 44,2 mikromol/L.
- Pıhtılaşma anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT >60 saniye).
- Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 mikroL⁻¹).
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubini >4 mg/dL veya 70 mikromol/L).
- Adrenal yetmezlik bulguları (örneğin hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi) ve ötiroid hasta sendromu bulunabilir.
- Hiperlaktatemi (normal laboratuvar üst sınırından yüksek) – Yüksek serum laktatı (örn. >2 mmol/L), hipotansiyon varlığında veya yokluğunda organ

hipoperfüzyonunun bir göstergesi olabilir ve kötü prognozla ilişkili olduğundan ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (4). Serum laktat düzeyinin ≥ 4 mmol/L olması septik şokla tutarlıdır ancak tanısal değildir. Sepsisin ciddiyetini karakterize etmeye yardımcı olan ek laboratuvar çalışmaları arasında trombositopeni ve yüksek İNR, kreatinin ve bilirubin bulunur. Arteriyel ve venöz laktat korelasyon gösterse de arteriyel laktat ölçümleri daha doğrudur ve tercih edilir (22).

- Plazma prokalsitonin normal değerlerin ikiden fazla standart sapma üzerinde olması (birçok merkezde rutin olarak yapılmaz) – Yüksek serum prokalsitonin düzeyleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir (23).
- MR-proADM (Mid-regional pro-Adrenomedullin) kritik hastalarda organ yetmezliğinin ortaya çıkmasını ve kötüleşmesini tahmin etmek için kullanılmıştır. Henüz tartışmalı olsa da MR-proADM düzeylerinin izlenmesi, bakteriyel enfeksiyonun teşhisini iyileştirebilir ve prognoza ve antibiyotik tedavisinin etkinliğine katkıda bulunabilir (24).

Görüntüleme — Belirli bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olanlar dışında sepsisin tanımlanmasına özgü radyolojik belirtiler yoktur (örneğin, göğüs radyografisinde pnömoni, batin bilgisayarlı tomografisinde sıvı toplanması vs).

Mikrobiyoloji — Sepsis tanımını karşılayan bir hastada kültürde bir organizmanın tanımlanması, sepsis tanısını oldukça destekler ancak gerekli değildir. Sepsisin tanı kriterlerine dahil edilmemesinin ardındaki mantık, sepsisle başvuran hastaların yüzde 50'ye varan kısmında sıklıkla sorumlu bir organizmanın tanımlanamaması ve ampirik antibiyotik tedavisine ilişkin karar vermek için pozitif kültürün şart olmamasıdır (25). Kan kültürleri de sıklıkla negatiftir; bir çalışmada antimikrobisidlerin uygulanmasından önce hastaların yüzde 31,4'ünde kan kültürlerinin pozitif olduğu rapor edilmiştir (26).

2.5. TANI

Yukarıdaki tanımların en önemli kısıtlılığı organ fonksiyon bozukluğunun, gerçekten altta yatan bir enfeksiyona sekonder olan hastaları tam olarak karşılayamamalarıdır. Bu nedenle sepsis ve septik şok tanısı için tipik olarak klinik, laboratuvar, radyolojik, fizyolojik ve mikrobiyolojik verilerin bir araya getirilmesi

gerekir. Tanı genellikle başvuru esnasında yatak başında ampirik olarak konur veya takip verileri geldiğinde (örn. endokarditli bir hastada pozitif kan kültürleri) veya antibiyotiklere yanıt belirgin olduğunda retrospektif olarak doğrulanır. Ayrıca sorumlu mikroorganizmanın tanımlanması her ne kadar önemli olsa da çoğu hastada hiçbir organizma tanımlanamadığı göz ardı edilmemelidir. Bazı hastalarda bunun nedeni kültür alınmadan önce kısmen antibiyotik tedavisi görmüş olmaları olabilir. Septik şokta pulmoner arter kateterizasyonu (PAC) gibi spesifik ileri monitorizasyon tekniklerinin faydaları olmasına rağmen hem uygulanması hem de yorumlanması zor olduğu için pek tercih edilmez.

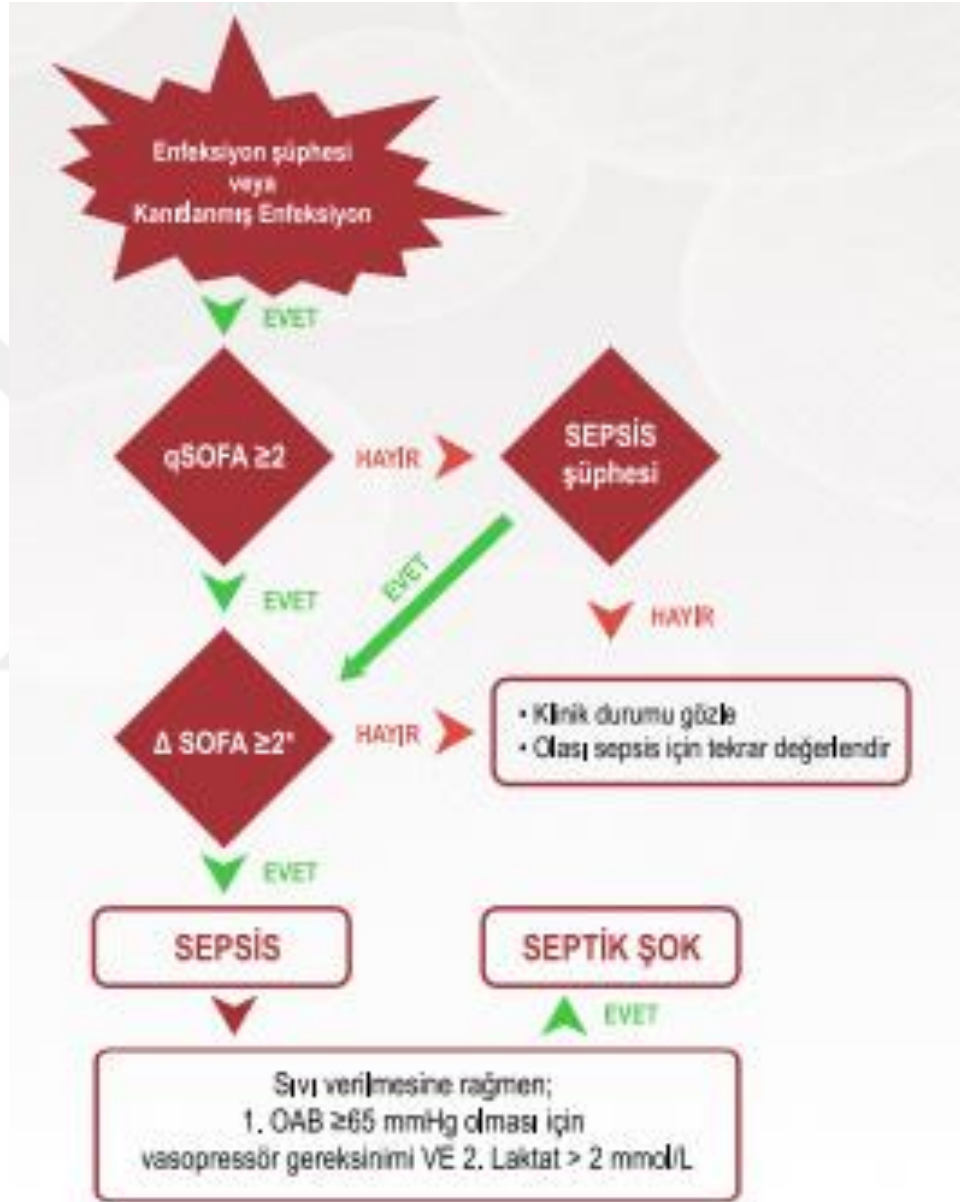
SOFA skoru, sepsis nedeniyle ölme riski taşıyan hastaların belirlenmesini kolaylaştıracak bir araç olarak SCCM ve ESICM tarafından onaylanmıştır. Sepsis, konağın enfeksiyona düzensiz immün yanıtının sebep olduğu bir organ yetmezliği tablosu olarak tanımlanır demiştik. Organ fonksiyon bozukluğu skoru olarak SOFA, organ fonksiyon bozukluğu (hayatı tehdit eden) olan kişileri tanımlamak için kullanılabilir; öyle ki, SOFA skorunda ≥ 2 'lik bir artış, \geq yüzde 10'luk bir mortalite ile ilişkilidir. SOFA skoruna ayrıca aşağıda detaylı olarak değinilecektir.

2.6. PROGNOZ

- **Hastane içi hastalık ve ölüm oranı** — Sepsisin ölüm oranı yüksektir. Oranlar, verilerin nasıl toplandığına bağlıdır ancak tahminler yüzde 10 ile 52 arasında değişmektedir (27). Bir çalışmada sepsis ile ilişkili mortalite \geq %10 iken septik şok ile ilişkili mortalite \geq %40 olarak bulunmuştur (14). Komorbiditesi olmayan genç hastalarda (<44 yaş) mortalitenin daha düşük olduğu görülmektedir (<%10) (8).
- **Uzun dönem prognoz** — Hastaneden taburcu olduktan sonra sepsis, artan ölüm riskinin (yüzde 20'ye kadar) yanı sıra daha fazla sepsis ve tekrarlayan hastaneye yatış riskinin de artmasına neden olur (yüzde 10'a kadar tekrar yatış). Ölümlerin çoğu ilk altı ayda meydana gelir ancak risk iki yıl içinde yüksek seyreder (28).
- **Prognostik faktörler-** Sepsisin ciddiyetini ve dolayısıyla sonucu etkileyen klinik özellikler arasında konağın enfeksiyona yanıtı, enfeksiyonun yeri ve türü ile antimikrobiyal tedavinin zamanlaması ve türü yer alır.

- Konağın inflamatuvar yanıtındaki anormallikler, ciddi hastalık ve ölüme karşı artan duyarlılığı gösterebilir.
 - ✓ Ateş gelişmemesi (35,5°C'nin altında ateş olarak tanımlanır), sepsisten kurtulamayanlarda hayatta kalanlara göre daha yaygındır (29).
 - ✓ Lökopeni geliştiren hastaların mortalitesi daha yüksektir (30).
 - ✓ Trombositopeni bir kötü prognoz göstergesidir (31).
 - ✓ Yoğun bakım ünitesine kabulden 72 saat sonra hiperkloremi ($Cl \geq 110$ mEq/L) bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı hastane mortalitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir (32).
 - ✓ Hastanın eşlik eden hastalıkları ve fonksiyonel sağlık durumu da sepsis sonucunun önemli belirleyicileridir. Örnek verecek olursak; atrial fibrilasyon, 40 üzeri yaş, AIDS, karaciğer hastalığı, kanser, alkol bağımlılığı, immünsüpresyon, kalp yetmezliği vs.
- Enfeksiyon türü — Nozokomiyal patojenlere bağlı sepsis, toplumdan edinilen patojenlere bağlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Artan mortalite, metisiline dirençli stafilokok aureus, kandida olmayan mantar, candida enfeksiyonu, metisiline duyarlı stafilokok aureus, psödomonas'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla ilişkilidir.
- Antimikrobiyal tedavi — Çalışmalar, uygun antibiyotik tedavisinin (yani patojenin duyarlı olduğu antibiyotikler) erken uygulanmasının bakteriyemik sepsis üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (33). Bir raporda, yeterli antibiyotik tedavisinin erken başlatılması, enfeksiyona neden olan organizmaların dirençli olduğu antibiyotik tedavisine kıyasla ölüm oranında yüzde 50'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (33). Bunun aksine, önceki antibiyotik tedavisi (yani son 90 gün içindeki antibiyotikler), en azından Gram negatif sepsisli hastalarda artan mortalite ile ilişkili olabilir (34). Bunun nedeni muhtemelen daha önce antibiyotik tedavisi almış hastaların antibiyotik direnci oranlarının daha yüksek olması ve bu durumun uygun antibiyotik tedavisinin ampirik olarak seçilmesi olasılığını azaltmasıdır.
- Perfüzyonun desteklenmesi — Perfüzyonu erkenden agresif bir şekilde düzeltmeye çalışmamak (yani, hedefe yönelik tedaviyi erken başlatmadaki

başarısızlık) da mortaliteyle ilişkili olabilir (35). Ciddi derecede yükselmiş laktat (>4 mmol/L), sepsisli hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Bir çalışmada, üçte birinde sepsis bulunan kritik hastalardan oluşan bir popülasyonda yüzde 78'lik bir mortalite rapor edilmiştir (36).



Şekil 1. Sepsis Tanı Algoritması (40)

SOFA (Sıralı -sepsisle ilişkili- Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)

- * Enfeksiyon başlamadan önce hastada bilinen akut veya kronik organ disfonksiyonu YOK ise bazal SOFA skoru sıfır olarak kabul edilmelidir.

SOFA skoru başlangıçta sepsis nedeniyle kritik durumda olan hastalarda organ fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini sıralı olarak değerlendirmek için tasarlandı. Orijinal SOFA ölçeği, 16 ülkedeki 40 yoğun bakım ünitesine kabul edilen 1449 hastadan oluşan bir kohorttan elde edilmiştir (37). Kritik hastalarda çoklu organ fonksiyon bozukluğu yaygın olduğundan, aşırı dozda asetaminofen nedeniyle akut karaciğer yetmezliği olanlar, kronik karaciğer yetmezliği (CLIF-SOFA) ve kanserin yanı sıra kalp ameliyatı veya hematopoitik kök hücre nakli geçirmiş hastalarda da dahil olmak üzere diğer nedenlerden dolayı organ yetmezliği olanlarda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılmaktadır (38).

SOFA, şiddet puanını hesaplamak için ana organ fonksiyonunun basit ölçümlerini kullanır. Puanlar yoğun bakım ünitesine kabulden 24 saat sonra ve sonrasında her 48 saatte bir hesaplanır. Bu nedenle "Sıralı" Organ Yetmezliği Değerlendirmesi terimi kullanılır. Ortalama ve en yüksek puanlar mortaliteyi en iyi tahmin eden değerlerdir. Ek olarak, yaklaşık yüzde 30 oranında artan puanlar en az yüzde 50'lik bir mortalite ile ilişkilidir (39). SOFA puanı aşağıdaki organ fonksiyonu ölçümlerine dayanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) (40)

Sistem	0	1	2	3	4
Solunum	≥400	<400	<300	<200	<100
PaO ₂ /FiO ₂ (mmhg)		MV var veya yok	MV var veya yok	MV var	MV var
Koagülasyon	≥150	<150	<100	<50	<20
Trombosit sayısı 10 ³ /mm ³					
Karaciğer	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Bilirubin (mg/dl)			Dop.<5	Dop.	Dop.>15
Kardiyovasküler	OAB≥70	OAB<70	Veya Dobt	5,1-15	Adr.>0,1
Hipotansiyon	mmHg	mmHg	(herhangi bir dozda)	veya Adr.≤0,1 NA≤0,1*	NA>0,1*
Nörolojik (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5
Kreatinin mg/dL Ya da idrar debisi				Debi<500 mL/gün	Debi<200 mL/gün

*En az 1 saat süreyle µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı

NA : Noradrenalin, Adr.: Adrenalin, Dop.: Dopamin

Dobt. : Dobutamin

MV : Mekanik ventilatör

2.6.1. CRP/Albümin Oranı

C-reaktif protein (CRP) özellikle kritik hastalarda ilk görülmek istenen önemli bir pozitif akut faz proteindir. Tıp otoriteleri CRP'nin hem sepsis için bir tanı aracı hem de enfekte hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirirken bir rehber olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (41). CRP ölçümü ayrıca yoğun bakım taburculuğuna ilişkin karar verme sürecine de yardımcı olabilir (42). Ayrıca CRP düzeyleri hastalığın erken dönemindeki inflamasyonun derecesi ile de ilişkilidir (43). Birçok çalışma yoğun bakım ünitesinden taburculuk sırasındaki CRP düzeylerinin yoğun bakım sonrası dönemdeki sonuçların güvenilir bir göstergesi olabileceğini göstermiştir. Bunun yanında çoğu çalışma yoğun bakım ünitesine tekrar kabul veya hastane içi mortalite oranlarına odaklanmıştır (44). CRP'ye ek olarak serum albümini de prognoz açısından kısa ve uzun vadeli önemli bir belirteç olabilir (45). Serum albümini negatif bir akut faz proteindir; dolayısıyla kritik hastalardaki hipoalbümineminin derecesi, enfeksiyonun tetiklediği inflamatuvar yanıtın yoğunluğuyla ilişkilidir (46). Bu nedenle sepsis sırasında CRP ve serum albümin düzeyleri farklılık göstermelidir. CRP ve albümin arasındaki oranın kullanılması, CRP ve albümin tarafından sağlanan bilgiyi enfeksiyonla pozitif korelasyon gösteren bir indekste birleştirme kapasitesine sahip bir değişken sağlayacaktır; yani daha yüksek bir oran, daha yüksek inflamatuvar durumu gösterir (47,48).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 2020-2022 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde sepsis tanısı konan 100 hasta retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Çalışmaya dair etik kurul onayı SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Bilimsel Araştırma Etik Kurulu 08.05.2023 tarihli toplantısında HNEAH-KAEK 2023/91 sayı no ile alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Sepsis tanısı almak
- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Yoğun bakım takibi endikasyonu almış olmak
- Karaciğer yetmezliği tanısı almamak
- Malnütrisyon tanısı almamak
- Herhangi bir malignite tanısı almamak
- CRP yüksekliği yapacak hemotolojik ya da romatolojik hastalık tanısı almamak

Çalışmada dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- Karaciğer yetmezliği tanısı olmak
- Malnütrisyon tanısı olmak
- Herhangi bir malignite tanısı olmak
- CRP yüksekliği yapacak hemotolojik ya da romatolojik hastalık tanısı almış olmak

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında, sepsis tanısını karşılamak üzere enfeksiyon varlığını gösterir kültür pozitifliği ve SOFA skorunda en az iki birim yükseklik olması kriterleri titizlikle aranmıştır. Mükerrer yoğun bakım kabulünde ilk yatış dikkate alınmıştır. Çalışmaya dair veriler hastane veri tabanı (HIS) ve arşivden hasta dosyaları alınıp günlük gözlem takip formu incelenerek elde edilmiştir. Hastalar yoğun bakımdan taburculuk şekillerine göre şifa ile taburcu olanlar ve eksitus olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Öncelikle hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık hikayesi, yoğun bakım yatış tarihi, yoğun bakım çıkış tarihi gibi demografik veriler yanında yoğun bakımda kaç gün yattığı, mekanik ventilasyon

süresi, hemodiyaliz ihtiyacı kaydedildi. Hastaların ilk 24 saatteki CRP, albümin ve laktat değerleri alınarak CRP/albümin oranı hesaplandı. Son olarak hastaların yatış SOFA skorlarını hesaplamak üzere FİO₂, ortalama arter basıncı, vazopressör/inotrop ihtiyacı, serum kreatinin değeri, serum total bilirubin değeri, platelet sayısı, glaskow koma skalası ve arterial kan gazından PH, PO₂, PCO₂, SO₂ değerleri not edildi. Bu değerler alınırken ilk 24 saatteki en kötü sonuçlar dikkate alındı.

İstatiksel analizler sonrası yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde bakılan CRP, albümin, CRP/albümin oranı, serum laktat değerleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldı ve her bir değer için mortalitede anlamlı cut-off değerleri belirlenmeye çalışıldı. Çalışmada sekonder sonuç olarak CRP/albümin oranı ve laktat değerlerinin mekanik ventilasyon süresi, YBÜ yatış süresi, hastanede kalış süresi, hemodiyaliz ihtiyacı üzerine etkisi araştırıldı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

3.1. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Veriler toplanırken, analiz edilirken ve laboratuvarın kullanılmasında herhangi bir kişi ya da kurumdan fayda görülmemiş, maddi ve manevi herhangi bir destek alınmamıştır. Çıkar çatışması yoktur.

4. BULGULAR

Tablo 2. Hastalara dair verilerin medyan ve ortalama değer dağılımları

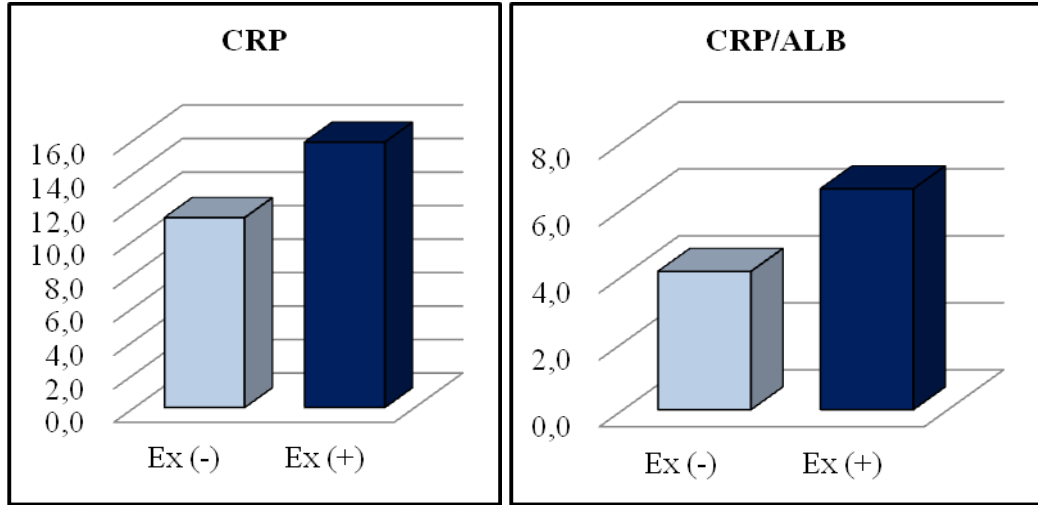
	Min-Max	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	21.0 - 98.0	73.5	70.3 ± 17.3
Cinsiyet			
	Kadın		46 46.0%
	Erkek		54 54.0%
Kronik Hastalık			
	(-)		22 22.0%
	(+)		78 78.0%
	<i>Hipertansiyon</i>		53 53.0%
	<i>Diyabetes Mellitus</i>		29 29.0%
	<i>Serebro Vasküler Hastalık</i>		18 18.0%
	<i>Kronik Kalp Yetmezliği</i>		18 18.0%
	<i>Koroner Arter Hastalığı</i>		14 14.0%
	<i>Atriyel Fibrilasyon</i>		9 9.0%
	<i>Alzheimer</i>		7 7.0%
	<i>Hipotiriodi</i>		5 5.0%
	<i>Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı</i>		5 5.0%
	<i>Astım</i>		3 3.0%
	<i>Epilepsi</i>		3 3.0%
	<i>Parkinson</i>		1 1.0%
	<i>Şizofreni</i>		1 1.0%
	<i>Pulmoner Emboli</i>		1 1.0%
CRP	0.4 - 70.4	12.8	14.4 ± 11.4
Albümin	1.6 - 4.2	2.7	2.7 ± 0.6
CRP/ALB	0.1 - 26.1	4.6	5.8 ± 4.8
Laktat	0.5 - 19.3	2.3	3.3 ± 3.0
WBC	0.5 - 49.0	14.4	16.5 ± 9.5
Prokalsitonin	0.0 - 147.0	1.7	9.7 ± 23.2
Yatış Süresi	1.0 - 64.0	9.0	12.3 ± 11.9
Yatış Sofası	2.0 - 21.0	8.0	8.2 ± 3.5

Tablo 3. İkincil verilerin sayısı ve yüzdeleri

		n	%
Tanı			
	<i>Pnömo</i> sepsis	59	59.0%
	<i>Üro</i> sepsis	19	19.0%
	<i>Batın İçi</i> Sepsis	13	13.0%
	<i>Sepsis</i>	7	7.0%
	<i>Ensefalit</i>	2	2.0%
Mekanik Ventilatör İhtiyacı	(-)	17	17.0%
	(+)	83	83.0%
Vazopressör/İnotrop İhtiyacı	(-)	16	16.0%
	(+)	84	84.0%
Diyaliz İhtiyacı	(-)	85	85.0%
	(+)	15	15.0%
PaO ₂ /FiO ₂ Oranı	<100	11	11.0%
	<200	41	41.0%
	<300	35	35.0%
	<400	13	13.0%
Exitus	(-)	33	33.0%
	(+)	67	67.0%

Eksitus olan grupta **CRP**, **CRP/ALB**, **laktat**, **prokalsitonin** değeri eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik1). Eksitus olan ve olmayan grupta **albümin**, **WBC** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Eksitus olan ve olmayan grupta **yatış süresi** anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Grafik 3). Eksitus olan grupta **yatış sofası** eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4).

Grafik 1.Exitus olan ve olmayan hastalarda CRP değerleri ve CRP/Albümin değerleri

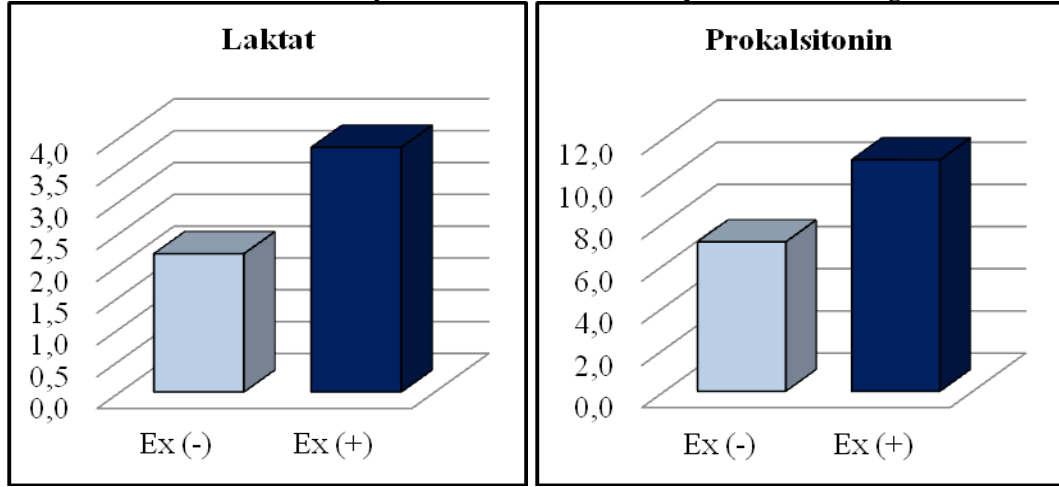


Tablo 4. Verilerin eksitus olup olmamaya göre medyan ve ortalama dağılımları

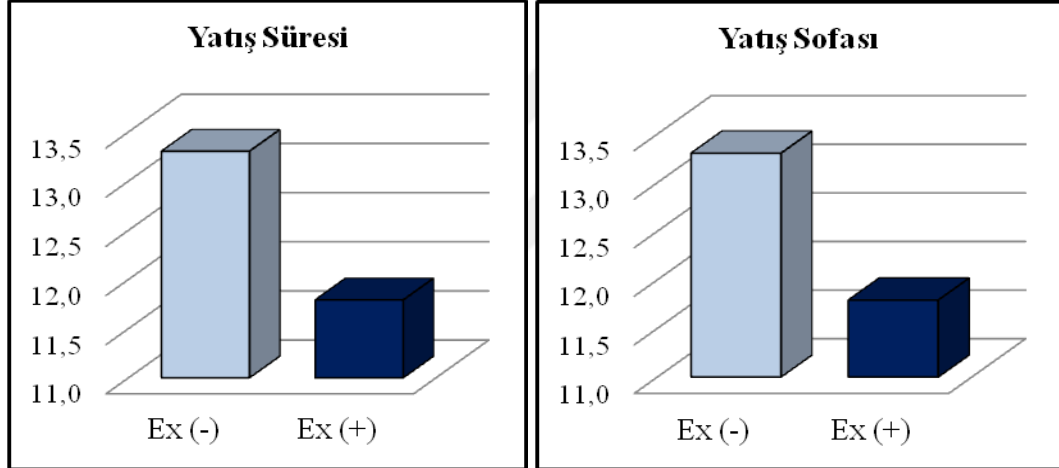
		Ex (-)		Ex (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		66.2 ± 18.9	69.0	72.3 ± 16.3	77.0	0.067 ^m
Cinsiyet	Kadın	11	33.3%	35	52.2%	0.074 ^{x²}
	Erkek	22	66.7%	32	47.8%	
Kronik Hastalık	(-)	6	18.2%	15	22.4%	0.627 ^{x²}
	(+)	27	81.8%	52	77.6%	
CRP		11.3 ± 14.2	5.0	15.8 ± 9.5	14.3	0.001 ^m
Albümin		2.9 ± 0.5	2.9	2.7 ± 0.7	2.5	0.051 ^m
CRP/ALB		4.1 ± 5.3	2.0	6.6 ± 4.3	6.1	0.001 ^m
Laktat		2.2 ± 1.8	1.6	3.8 ± 3.3	2.8	0.000 ^m
WBC		15.3 ± 7.5	13.6	17.0 ± 10.4	14.8	0.493 ^m
Prokalsitonin		7.1 ± 19.9	1.2	11.0 ± 24.6	1.9	0.014 ^m
Yatış Süresi		13.3 ± 12.7	9.0	11.8 ± 11.5	8.0	0.295 ^m
Yatış Sofası		6.4 ± 2.5	6.0	9.1 ± 3.7	8.0	0.001 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Grafik 2. Exitus olan ve olmayan hastalarda laktat ve prokalsitonin değerleri



Grafik 3. Exitus olan ve olmayan hastalarda yatış süresi ve yatış sonrası değerleri ortalaması



Eksitus olan ve olmayan grupta *batın içi sepsis, ensefalit, pnömosepsis, sepsis, ürosepsis tanısı alan hastaların* oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

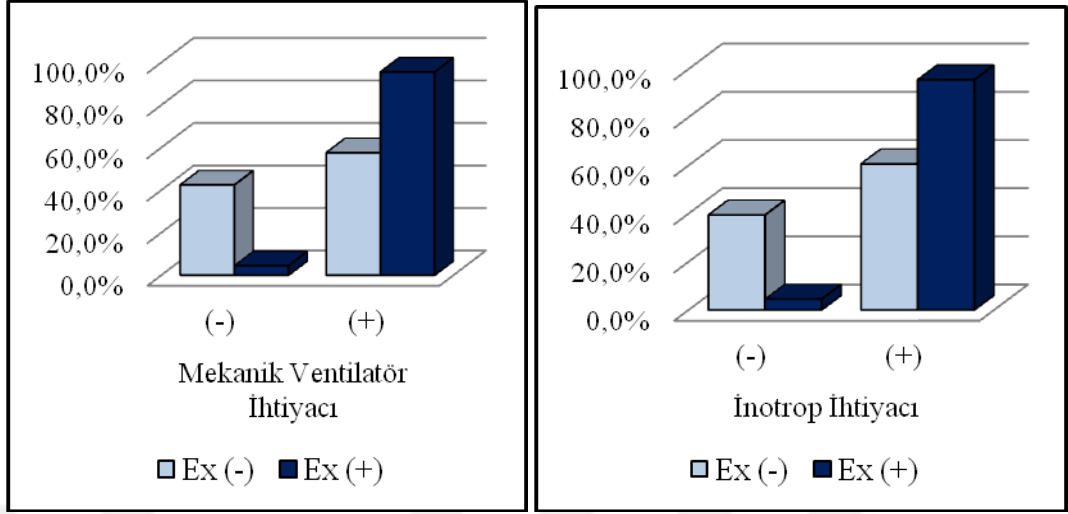
Eksitus olan grupta *mekanik ventilatör ihtiyacı* eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 4).

Eksitus olan grupta *vazopressör/inotrop ihtiyacı* eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 4).

Eksitus olan grupta *diyaliz ihtiyacı* eksitus olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Eksitus olan ve olmayan grup arasında *PaO₂/FiO₂ oranı* oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Grafik 4. Exitus olan ve olmayan hastalarda mekanik ventilatör ve inotrop ihtiyaç durumu

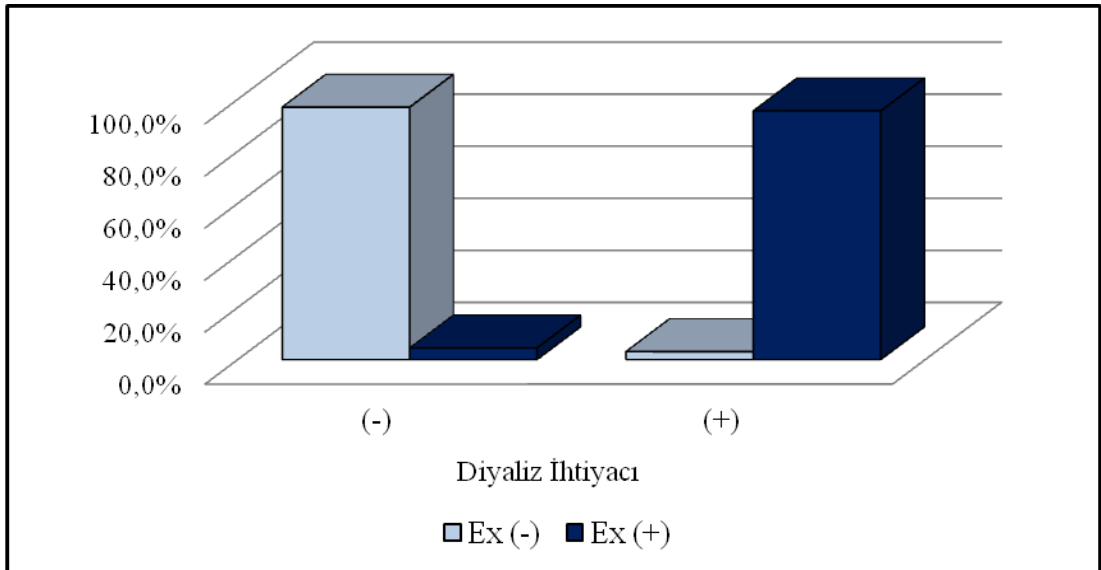


Tablo 5. İkincil verilerin eksitus olup olmama durumuna göre medyan ve ortalama dağılımları

			Ex (-)		Ex (+)		P
			n	%	n	%	
Tanı							
Batın İçi Sepsis	(-)		27	81.8%	60	89.6%	0.280 ^{X2}
	(+)		6	18.2%	7	10.4%	
Ensefalit	(-)		31	93.9%	67	100.0%	0.107 ^{X2}
	(+)		2	6.1%	0	0.0%	
Pnömo-sepsis	(-)		15	45.5%	26	38.8%	0.525 ^{X2}
	(+)		18	54.5%	41	61.2%	
Sepsis	(-)		31	93.9%	62	92.5%	0.796 ^{X2}
	(+)		2	6.1%	5	7.5%	
Ürosepsis	(-)		28	84.8%	53	79.1%	0.491 ^{X2}
	(+)		5	15.2%	14	20.9%	
Mekanik Ventilatör İhtiyacı	(-)		14	42.4%	3	4.5%	0.000 ^{X2}
	(+)		19	57.6%	64	95.5%	
Vazopressör/İnotrop İhtiyacı	(-)		13	39.4%	3	4.5%	0.000 ^{X2}
	(+)		20	60.6%	64	95.5%	
Diyaliz İhtiyacı	(-)		32	97.0%	53	79.1%	0.019 ^{X2}
	(+)		1	3.0%	14	20.9%	
PaO2/FiO2 Oranı	<100		3	9.1%	8	11.9%	0.941 ^{X2}
	<200		13	39.4%	28	41.8%	
	<300		12	36.4%	23	34.3%	
	<400		5	15.2%	8	11.9%	

^{X2} Ki-kare test (Fischer test)

Grafik 5. Exitus olan ve olmayan hastalarda diyaliz ihtiyacı



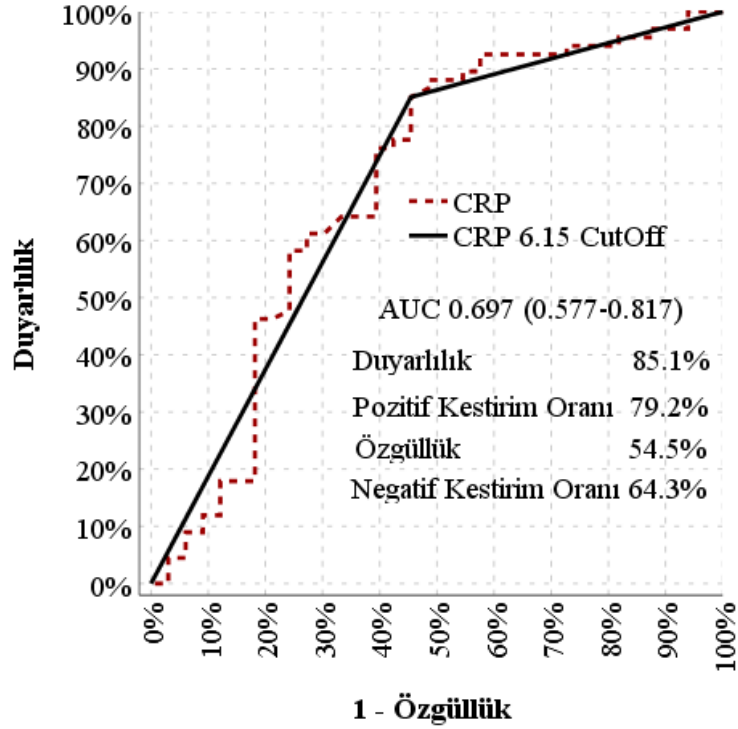
Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında **CRP** değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.697 (0.0.577-0.817)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında **CRP 6.15 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.698 (0.582-0.814)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 6).

CRP 6.15 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 85.1, pozitif kestirim % 79.2, özgüllük % 54.5, negatif kestirim % 64.3 tü (Tablo 6).

Tablo 6. CRP için ROC analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
CRP		0.697		0.577 - 0.817	0.001
CRP 6.15 Cut Off		0.698		0.582 - 0.814	0.001
		EX (-)	EX (+)		%
CRP	≤ 6.15	18	10	Duyarlılık	85.1%
	> 6.15	15	57	Pozitif Kestirim Oranı	79.2%
				Özgüllük	54.5%
				Negatif Kestirim Oranı	64.3%

ROC Eğrisi



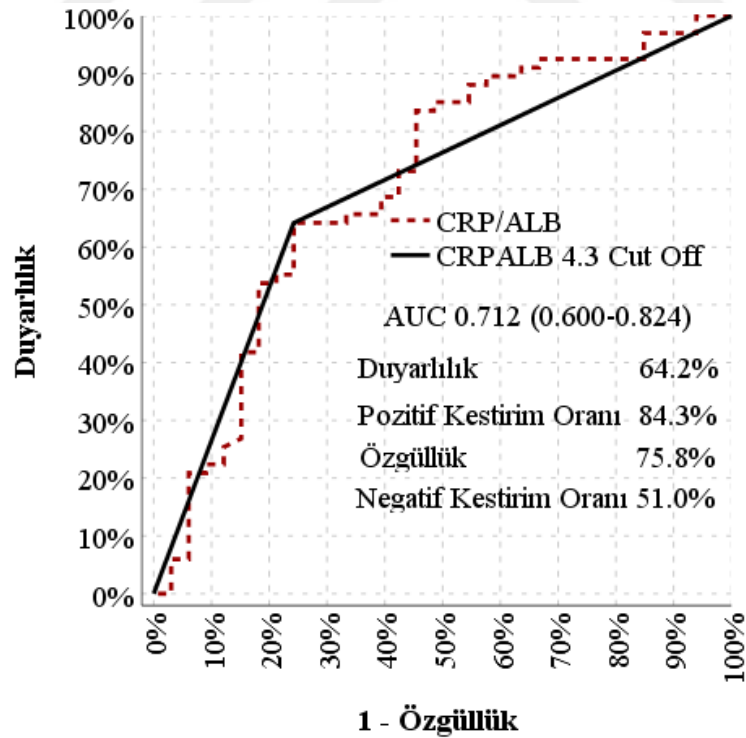
Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında **CRP/ALBÜMİN** değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.712 (0.600-0.824)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında **CRP/ALB 4.3 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.700 (0.591-0.808)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 7).

CRP/ALB 4.3 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 64.2, pozitif kestirim % 84.3, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 51.0 dı (Tablo 7).

Tablo 7. CRP/albumin için ROC analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
CRP/ALB		0.712		0.600 - 0.824	0.001
CRPALB 4.3 Cut Off		0.700		0.591 - 0.808	0.001
		EX (-)	EX (+)		%
CRP/ALB	≤ 4.3	25	24	Duyarlılık	64.2%
	> 4.3	8	43	Pozitif Kestirim Oranı	84.3%
				Özgüllük	75.8%
				Negatif Kestirim Oranı	51.0%

ROC Eğrisi



Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında **laktat** değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.735 (0.628-0.841)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan

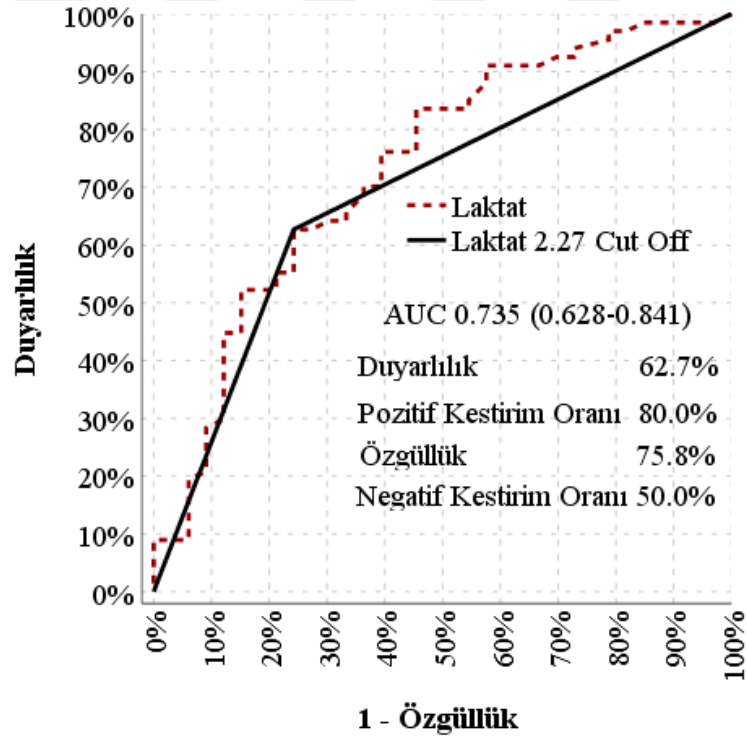
hastaların ayırımında **laktat 2.27 cut off değerinin** anlamlı [Eğri altı alan 0.692 (0.583-0.802)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 8).

Laktat 2.27 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 62.7, pozitif kestirim % 84.0, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 50.0 dı (Tablo 8).

Tablo 8. Laktat için ROC analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Laktat		0.735		0.628 - 0.841	0.000
Laktat 2.27 Cut Off		0.692		0.583 - 0.802	0.002
		EX (-)	EX (+)		%
Laktat	≤ 2.27	25	25	Duyarlılık	62.7%
	> 2.27	8	42	Pozitif Kestirim Oranı	84.0%
				Özgüllük	75.8%
				Negatif Kestirim Oranı	50.0%

ROC Eğrisi



Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grupta hastaların **yaşı, cinsiyet dağılımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grupta **kronik hastalık** oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grupta **CRP, albümin, CRP/ALB, WBC, prokalsitonin** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta **laktat** değeri mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 6).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grupta **yatış süresi** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

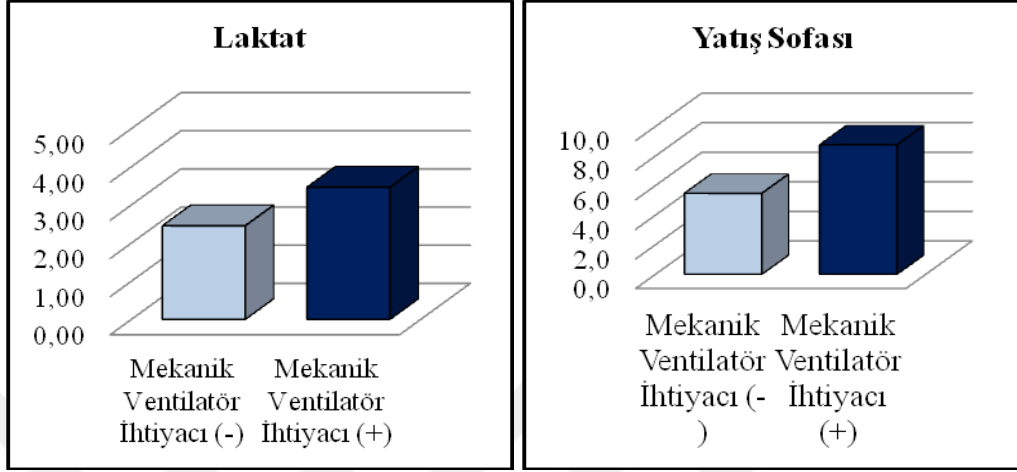
Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta **yatış sofası** mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 6).

Tablo 9. Verilerin Mekanik ventilatör varlığına göre dağılımı

		Mekanik Ventilatör İhtiyacı (-)		Mekanik Ventilatör İhtiyacı (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		67.1 ± 15.3	69.0	71.0 ± 17.7	75.0	0.192 ^m
Cinsiyet	Kadın	6	35.3%	40	48.2%	0.331 ^{X²}
	Erkek	11	64.7%	43	51.8%	
Kronik Hastalık	(-)	4	23.5%	17	20.5%	0.779 ^{X²}
	(+)	13	76.5%	66	79.5%	
CRP		12.9 ± 16.4	8.1	14.7 ± 10.2	13.3	0.127 ^m
Albümin		2.6 ± 0.5	2.6	2.7 ± 0.7	2.7	0.623 ^m
CRP/ALB		5.1 ± 6.3	3.1	5.9 ± 4.5	5.0	0.210 ^m
Laktat		2.5 ± 2.4	1.5	3.5 ± 3.1	2.4	0.018 ^m
WBC		18.4 ± 12.2	13.3	16.0 ± 8.9	14.7	0.923 ^m
Prokalsitonin		22.4 ± 47.3	1.0	7.1 ± 13.1	1.7	0.279 ^m
Yatış Süresi		7.8 ± 6.7	6.0	13.2 ± 12.5	9.0	0.092 ^m
Yatış Sofası		5.5 ± 2.4	5.0	8.7 ± 3.5	8.0	0.001 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Grafik 6. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda laktat ve yatış sofası değerleri



Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grupta *batın içi sepsis, ensefalit, sepsis, ürosepsis* tanısı alan hastaların oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta *pnömosepsis* tanısı alan hastaların oranı mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10).

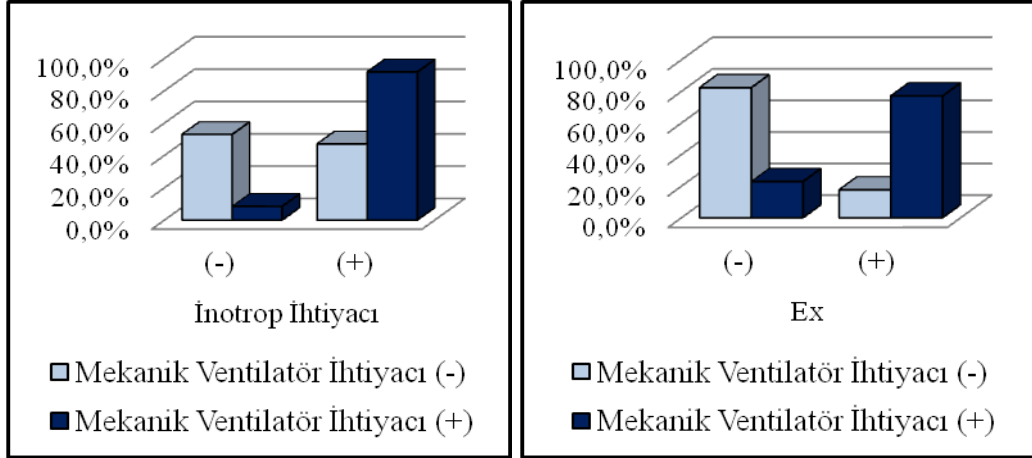
Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta *vazopressör/inotrop ihtiyacı* mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 7).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında *diyaliz ihtiyacı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta $<200 PaO_2/FiO_2$ oranı mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Grafik 8).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta *eksitus* oranı mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10).

Grafik 7. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda inotrop ihtiyacı ve ex olma durumu

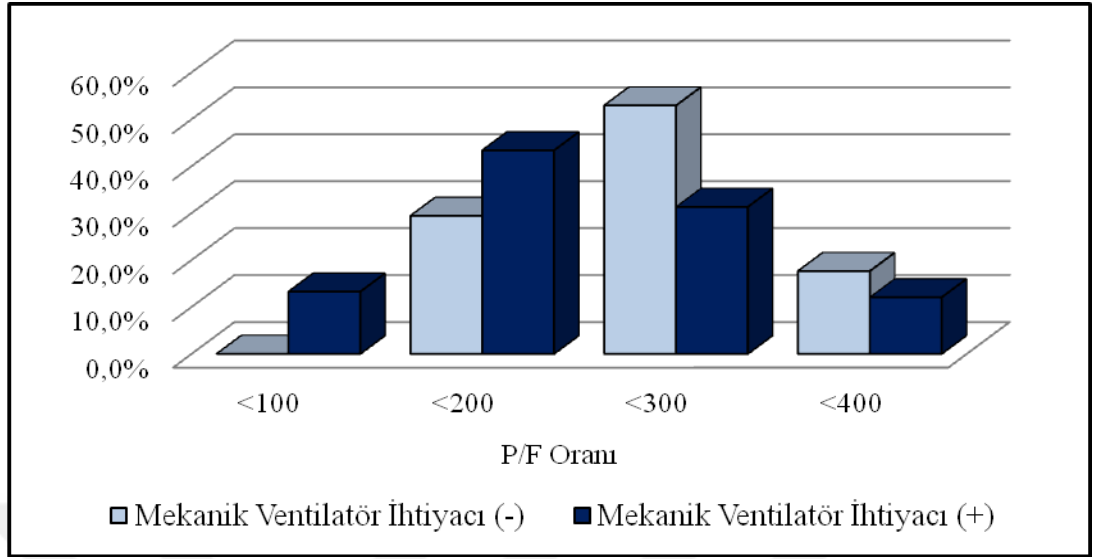


Tablo 10. İkincil verilerin mekanik ventilatör varlığına göre dağılımı

		Mekanik Ventilatör İhtiyacı (-)		Mekanik Ventilatör İhtiyacı (+)		P
		n	%	n	%	
Tanı						
Batın İçi Sepsis	(-)	13	76.5%	74	89.2%	0.156 ^{X²}
	(+)	4	23.5%	9	10.8%	
Ensefalit	(-)	16	94.1%	82	98.8%	0.313 ^{X²}
	(+)	1	5.9%	1	1.2%	
Pnömoşepsis	(-)	11	64.7%	30	36.1%	0.029 ^{X²}
	(+)	6	35.3%	53	63.9%	
Sepsis	(-)	14	82.4%	79	95.2%	0.093 ^{X²}
	(+)	3	17.6%	4	4.8%	
Üroşepsis	(-)	14	82.4%	67	80.7%	0.876 ^{X²}
	(+)	3	17.6%	16	19.3%	
İnotrop İhtiyacı	(-)	9	52.9%	7	8.4%	0.001 ^{X²}
	(+)	8	47.1%	76	91.6%	
Diyaliz İhtiyacı	(-)	15	88.2%	70	84.3%	0.682 ^{X²}
	(+)	2	11.8%	13	15.7%	
PaO ₂ /FiO ₂ Oranı	<100	0	0.0%	11	13.3%	0.041 ^{X²}
	<200	5	29.4%	36	43.4%	
	<300	9	52.9%	26	31.3%	
	<400	3	17.6%	10	12.0%	
Ex	(-)	14	82.4%	19	22.9%	0.001 ^{X²}
	(+)	3	17.6%	64	77.1%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Grafik 8. Mekanik Ventilatör ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda PaO₂/FiO₂ oranları



5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinin temel amacı, hizmet verdikleri hasta popülasyonu prognozlarını düzeltmek üzere, gerekli bakımın ve tedavinin mümkün olan en üst kalitede verilmesini sağlamaktır. Bunu yaparken ekonomik şartlar da gözletilmelidir. Çünkü hizmet verdikleri hasta popülasyonu kritik hastalardır ve tanı tedavilerinde maliyetli uygulamalara ihtiyaç vardır. Hastaların prognozlarını düzeltmeyi amaçlayan bu birimler, görevlerini yaparken hem prognoz hem de mortalite tahmini yapabilmeli ki ancak bu şekilde kaynakların akılcı kullanımı mümkün olur ve doğru hastaya uygun tedavi verilebilir. Doğru hastaya uygun tedaviyi verebilmek yoğun bakım hizmetinde kilit bir noktadır. Bunun için potansiyel olarak prognozu düzelebilecek hastaların seçilmesi gerekecektir. Özetle bu üniteler yoğun bakımdan fayda görme ihtimali olan hastaları tespit edebilmeli ve kaynakları buna göre değerlendirmelidir.

Sepsis yoğun bakımlara en çok kabul edilen hasta grubu olduğu gibi mevcut yatan hastalarda da sonradan en çok gelişen komplikasyondur. Yoğun bakımdan fayda görebilecek potansiyel hasta tabirinin tam olarak karşılığı sepsistir. Bu nedenle sepsisin erken tanısı, tedavinin en kısa zamanda başlanabilmesi ve prognoz tayini oldukça önemlidir. Prognoz tayini ve mortalite tahmini amacıyla kullanabilecek tek bir parametre, hali hazırda elimizde mevcut değildir. Bu amaca yönelik bazı skorlama sistemleri geliştirilmiş ve oldukça faydalı oldukları gözlenmiştir. Bunların en popüler olanları APACHE, SOFA, SAPS vs. Skorlama sistemleri tek bir parametre yerine birden fazla fizyolojik parametreyi kullanarak prognoz tayini yapar. Dolayısıyla karmaşık bir yapıları vardır. Tek bir parametre üzerinden prognoz tayini yapmayı amaçlayan çok sayıda çalışma olmasına rağmen henüz tatmin edici bir parametre bulunabilmiş değildir. Biz bu çalışmamızda CRP/albumin oranı ve serum laktat değerlerini kullanarak sepsis hastalarında prognoz tayini ve mortalite tahmini yapmayı amaçladık.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında CRP/albumin değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.712 (0.600-0.824)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında CRP/albumin 4.3 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.700 (0.591-0.808)] etkinliği

gözlenmiştir (Tablo 7). CRP/albumin 4.3 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 64.2, pozitif kestirim % 84.3, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 51.0 olarak tespit ettik (Tablo 7).

Çalışmamızda laktat ile ilgili yapmış olduğumuz analizlerde eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında laktat değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.735 (0.628-0.841)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında laktat 2.27 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.692 (0.583-0.802)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 8). Laktat 2.27 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 62.7, pozitif kestirim % 84.0, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 50.0 olarak tespit edildi (Tablo 8).

C-reaktif protein (CRP) ve albumin yoğun bakım ünitesinde sıklıkla ölçülen, kolay ulaşılabilen ve nispeten düşük maliyetli laboratuvar parametreleridir. İnflamasyon sırasında biri artış eğilimi gösterirken bir diğeri azalma eğiliminde olup birbirine zıt modeller sergilerler. İnflamasyonun güçlü bir tetikleyicisi olan enfeksiyon varlığında, bu iki parametrenin birbirine oranı ile elde edilen CRP/albumin oranının mortalite üzerine olan prediktif öneminin, tek başına CRP ve albuminden daha kıymetli bir biyomarker olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde başta kanser ve cerrahi işlemler olmak üzere birçok patolojide CRP/albumin oranının inflamasyonla korele halde arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.

A.Aydın ve arkadaşları 2023'de kalça kırığı ameliyatı geçiren yaşlı hastalarda 1 yıllık mortaliteyi öngörmeye CRP/albumin oranının önemi üzerine bir çalışma yapmışlar. 3 yıllık bir süre boyunca, kalça kırığı nedeniyle hemiartroplasti uygulanan 65 yaş ve üzeri 480 hasta analiz edilmiş. Ameliyat sonrası 1 yıl içinde ölen hasta sayısı 95 (%27,7) olup ortanca yaş 85 idi. Kalça kırığı sonrası 1 yıllık mortalite için ROC analizinde CRP/albumin optimal kesme değeri 1,03 olarak bulunmuştur. Mortalite için eğri altındaki alan (AUC) 0,843, duyarlılık %65,3 ve özgüllük %92,7 idi (%95 güven aralığı (CI), 0,791-0,895) (p <0,001). Özetle A.Aydın ve arkadaşlarına göre CRP/albumin oranı, 1 yıllık postoperatif mortalite ve postoperatif yoğun bakım ünitesine kabul için öngörücü bir faktördür (49).

Cerrahi açıdan kritik hastaların sonuçlarını tahmin etmek için çeşitli prognostik indeksler kullanılmıştır. Bunlar arasında akut fizyoloji ve kronik sağlık

değerlendirmesi II (APACHE II), sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) ve basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru 3 (SAPS 3) yaygın olarak kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), albümin ve kan laktat seviyeleri gibi biyolojik belirteçlerin, postop erken dönemde inflamasyonun derecesi ile ilişkili olduğu ve bağımsız belirleyiciler olarak kullanılabileceğini belirten birçok çalışma mevcut. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen cerrahi hastalarında, prognostik indeksler ve biyolojik belirteçlerin farklı prediktif değerlerini karşılaştırmayı amaçlayan Anibal Basile-Filho ve arkadaşları 847 cerrahi hastasını incelemişler. Hastalar ölen ya da ölmeyen olmak üzere iki gruba ayrılmış. Yoğun bakım ünitesine girişte (ilk 24 saat) APACHE II, APACHE II ölüm olasılığı (DP), SOFA, SAPS 3, SAPS 3 ölüm olasılığı (DP), CRP, albümin ve laktat kaydedilmiş. Mortaliteyi tahmin etmek amacıyla indeks doğruluğunu ölçmek için ROC eğrisinin altındaki alan (AUROC) ve %95 güven aralığı (%95 GA) kullanılmış. APACHE II, DP, SAPS 3 ve SOFA skorları, cerrahi kritik hastaların hastane içi mortalitesini tahmin etmede CRP/albümin oranı, CRP, albümin veya laktattan daha iyi bir performans göstermiş. Her ne kadar tüm göstergeler septik hastaları septik olmayanlardan ayırt edebilse de yalnızca APACHE II, DP, SOFA, SAPS 3 ve kan laktat düzeyleri, sepsisten kurtulan cerrahi hastaların yoğun bakım ünitesine ilk 24 saatte kabulünde öngörülebilir demişler (50).

Öncelikle prognostik skorların yoğun bakımlar için vazgeçilmez araçlar olduğunu vurgulamamız gerekir. Çünkü birçok değişkeni bir araya getirerek bazı klinik kötü sonuçları önceden tahmin etmeye çalışır ve hasta takibinde klinisyenlere önemli bir klavuz olmaktadır. Hal böyleyken tek bir parametre ile yapılan tahminlerle kıyaslanmaları gibi bir durum söz konusu olamaz. Bunun yerine seçilen belli bir parametrenin sonuçlarını değerlendirmek üzere referans alınabilirler. Zaten bu yönleriyle bilimsel çalışmalarda kullanışlı araçlar olmuşlardır. Dolayısı ile Anibal Basile-Filho ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, prognostik skorların mortalite tahmininde diğer parametrelere göre daha güçlü öngörücü olmaları şaşırtıcı değildir (50).

Giorgio Cacciola ve arkadaşları 2023'de yapmış oldukları retrospektif bir kohort çalışmasında, yaşlı popülasyonda kalça kırığı sonrası 30 günlük mortalitede CRP/albümin oranının tahmin değerini değerlendirmek istemişler. 2006 ve 2018

yılları arasında kalça kırığı nedeniyle tedavi edilen 676 hasta (>65 yaş) dahil edilmiş. 30 günlük mortalite analizi gösteriyorki; daha yüksek preop CRP/albumin oranı daha yüksek erken mortalite ilişkili ilişkilidir. 30 günlük mortalite için ROC eğrisi altındaki alan (AUROC) analiz edilirken rapor edilen değer 0,816. ROC eğrisinin 14,72'ye karşılık gelen noktası %87 özgüllük ve %40,8 duyarlılıkla kesme noktasına denk geliyormuş. 14,72'nin üzerindeki değerler incelendiğinde 30 günlük ölüm oranı %17,9 iken 14,72'nin altındaki değerlerde ise 30 günlük ölüm oranı %1,8 olduğu görülmüş. Sonuç olarak orta derecede duyarlılığa rağmen, düşük maliyeti ve CRP/albumin oranı öngörülebilirliği göz önüne alındığında, standart bir öngörücü belirteç olarak kabul edilmelidir (51).

CRP ve albuminin inflamasyonda birbirlerine zıt hareket ettiğini özellikle vurgulamıştık. İnflamatuar bir süreçte bu iki akut faz reaktanlarının birbirine oranındaki değişimin daha dramatik olabileceği hipotezinden yola çıkarak S.Sayar ve arkadaşları 2019'da ülseratif kolit hastalarından veriler elde ederek bir çalışma yayınladılar. Çalışmada ülseratif kolitin klinik şiddetini belirlemede CRP/albumin oranının tanısız performansını araştırdılar. Toplam 149 hasta dahil edilmiş ve retrospektif olarak yürütüldü. Sonuç olarak ülseratif kolitli hastalarda CRP/albumin oranı, CRP, ESR ve albumin düzeyleri ile klinik hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki vardır. Ayrıca CRP/albumin akut şiddetli ülseratif kolit tanısı için ucuz ve pratik bir belirteçtir denmiş (52).

Ülseratif kolit CRP/albumin birlikteliği birçok çalışmada dikkatimizi çekmektedir. Onlardan birini daha örnek verecek olursak Mısır'dan D A Header ve arkadaşları 200 ülseratif kolit hastasını dahil edip retrospektif olarak incelediler. Ocak 2012'den Ocak 2020'ye kadar 8 yıllık bir periyot ele alındı. Çalışmada CRP/albumin 0,6 kesme değeriyle ciddi hastalığı olan hastaları tanımlamada en iyi performansı gösterdi. Eğri altındaki alan (AUC) 0,985, %98 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif öngörü değeri (PPV) ve %97 negatif öngörü değeri (NPV) ile sonuçlandı (p <0,001). Sonuç olarak CRP/albumin ASUC (akut şiddetli ülseratif kolit)'yi tespit etmek için güvenilir ve pratik bir araçtır.

Görüldüğü üzere CRP/albumin oranı özellikle inflamatuvar hastalıkların alevlenme dönemlerinde kullanışlı ve değerli bir parametre olarak göze çarpmaktadır. Mortalite tahmini açısından da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar

vermesine rağmen asla prognostik skorlamalar ile mukayese edilemeyecekleri bir gerçektir.

Diğer bir parametremiz olan laktata bakacak olursak eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında laktat değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.735 (0.628-0.841)] etkinliği gözlenmiştir. Eksitus olan ve olmayan hastaların ayırımında laktat 2.7 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.692 (0.583-0.802)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 8). Laktat 2.27 cut off değerinde eksitus olan ve olmayan hastaları ayırmada duyarlılık % 62.7, pozitif kestirim % 84.0, özgüllük % 75.8, negatif kestirim % 50.0 oranına sahipti (Tablo 8). Mekanik ventilatör ihtiyacı olan grupta laktat değeri mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 9).

Glukoz, glikolizde bir dizi biyokimyasal tepkime sonrası pruvata indirgenir. Pruvat, oksijen varlığında krebs siklusuna ilerleyerek daha karmaşık reaksiyonlar sonrası vücudun ana enerji kaynağı olan ATP'ye dönüşür. Oksijen yokluğunda ise piruvat, krebs döngüsüne ilerleyemez ve reaksiyon laktat oluşturmak üzere anaerobik tarafa kayar. Burada da amaç ATP üretmektir. Ama krebs döngüsünde üretilen ATP miktarı ile mukayese edilemeyecek kadar azdır. Bu tepkime, oksijensiz ortamda hücrelere vakit kazandırmasına rağmen asla hücrenin total ATP ihtiyacı için yeterli değildir. Dolayısı ile laktat artışı hücreye oksijen sunumunun bozulduğu anlamına gelir. Hücreye oksijen sunumunda birçok mekanizma iç içe olmasına rağmen ilk akla gelmesi gereken iki sebep vardır;

- Alveolokapiller membran düzeyinde bozukluk sonrası akciğerden kana O₂ geçişi aksamıştır.
- Perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak kandaki O₂, dokulara taşınamıyordur.

Neticede laktat yüksekliği kötü klinik sonuçlar için uyarıcı olabilir. Laktatın yükselme eğiliminde olması yani laktat klirensinin, mortalite ve morbidite için önemli bir belirteç olabileceğini gösteren sayısız çalışma mevcuttur.

A.Aksu ve arkadaşları 2019'da SOFA ve qSOFA'ya laktat ekleyerek her iki skorun da performansının artıp artmayacağını incelemek için bir çalışma yayınladılar. Acil servis ve yoğun bakım hastalarından oluşan toplam 799 hasta çalışmaya dahil edildi. Laktat 2,3 mmol/L eşik bazlı SOFA-Laktat2.3 ve qSOFA-Laktat2.3 skorları, yoğun bakım ünitesine kabul edilen 65 yaş üstü hastaların hastane

mortalite risklerini belirlemede tek başına SOFA ve qSOFA'dan daha iyi performansa sahip olduğu görülmüş (53).

Laktat için 2-3 mm/L arası değerler birçok çalışmada eşik değer olarak kabul görülür. Sepsisten septik şok tablosu geliştiğini belirlerlerken, laktat >2mmol/L ya da tansiyonu normal aralıktan tutabilmek için inotrop ihtiyacı olması gerektiğine daha önce değinmiştik. Bizim çalışmamızda da laktat 2.27 cut off değeri ile eksitus olan ve olmayan ayırımı yapabildiğini göstermiştik. Dolayısıyla laktat ile ilgili sonuçlarımızın hem literatür ile hem de klavuzlar ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Jean-Louis Vincent ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analiz çalışması ile konuyu özetlemeye çalışalım. Şubat 2016'nın sonuna kadar PubMed, Science Direct ve Embase'in yanı sıra ilgili yayınların referans listelerini sistematik olarak araştırılmış. Seri kan laktat konsantrasyonlarının sonucu tahmin etme kapasitesini değerlendiren tüm gözlemsel ve girişimsel çalışmalar seçilmiş. Pediatrik popülasyondaki çalışmaları, deneysel çalışmaları ve laktat değerlerinde değişiklik veya tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında değişiklik bildirmeyen çalışmaları hariç tutulmuş. Kriterleri karşılayan toplam 96 çalışma ele alınmış. Zaman içinde laktat seviyelerindeki azalma, tüm hasta alt gruplarında tutarlı bir şekilde daha düşük ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiş. Çalışmada sonuç olarak şu ifadeler yer verilmiş; kan laktat konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkili daha iyi klinik sonucun gözlemlenmesi, klinik çalışmalar boyunca tutarlıydı ve bu sonuç septik hastalarla sınırlı değildi. Tüm gruplarda değişiklikler nispeten yavaş olduğundan çoğu akut durumda 1-2 saatte bir laktat ölçümü muhtemelen yeterlidir. Laktat kinetiğinin (değişim) değeri, başlangıç değerinden bağımsız olarak geçerli görünmektedir (54).

Görüldüğü üzere çalışmamızda hem CRP/albumin oranı hem de laktat için elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur. Çalışmamızda özeleştirici yapacak olursak; tek merkezli olması ve retrospektif olması tespit edebildiğimiz eksikliklerimiz olup ayrıca hasta sayısının da daha yüksek tutulması sonuçları daha tartışmasız yapabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sepsis tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda yapmış olduğumuz bu çalışmada, ilk 24 saatte baktığımız CRP/albumin oranı ve laktat değerlerinin mortalite için prediktif öneminin olduğunu tespit ettik. CRP/albumin için 4.3 cut off değeri, laktat için ise 2.27 cut off değerlerinin, eksitus olma olasılığı olan ve olmayan hastaları birbirinden ayırt etmede kullanışlı olduğunu gördük. Çalışmamızda ikincil sonuç olarak eksitus olan grupta CRP, prokalsitonin ve yatış SOFA skorunun daha yüksek olduğunu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,05$).



KAYNAKLAR

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395:200.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49:e1063.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
6. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (Accessed on February 15, 2013).
7. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest* 2017; 151:278.
8. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
9. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.
10. https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?source=bookmarks_widget
11. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
12. Gu X, Zhou F, Wang Y, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020; 29.
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
15. Covino M, Sandroni C, Della Polla D, et al. Predicting ICU admission and death in the Emergency Department: A comparison of six early warning scores. *Resuscitation* 2023; 190:109876.
16. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.

17. Vincent JL, 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. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
18. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
19. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
20. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
21. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
22. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2018; 33:116.
23. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102.
24. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care* 2018; 22:79.
25. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:581.
26. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med* 2019; 171:547.
27. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31:2332.
28. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338.
29. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656.
30. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
31. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med* 2016; 44:764.
32. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2015; 43:1938.

33. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
34. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.
35. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
36. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202.
37. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793.
38. Ffrench-O'Carroll R, Frohlich S, Murphy N, Conlon N. Predictors of outcome in decompensated liver disease: validation of the SOFA-L score. *Ir Med J* 2015; 108:114.
39. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754.
40. <https://www.yogunbakim.org.tr/data/pdf/sepsis-tedavi-kilavuzu-ozeti.pdf>
41. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, et al. (2006) Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 10: R63.
42. Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, Battaini LC, Pinaffi JV, et al. (2012) Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: A cohort study. *J Crit Care* 27: 525.e9–525.e15.
43. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, et al. (2007) Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 33: 477–484.
44. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA (2008) C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 34: 481–487.
45. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, et al. (2010) Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 25: 276–281.
46. Dominguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Diez Balda V, et al. (1980) Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 7: 19–22.
47. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C (2009) Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med* 9: 30–33.

48. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321. doi: 10.1371/journal.pone.0059321. Epub 2013 Mar 12.
49. A Aydın, O Kaçmaz et al. CRP/albumin ratio in predicting 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2023 Sep;27(18):8438-8446. doi: 10.26355/eurrev_202309_33770.
50. Anibal Basile-Filho, Alessandra Fabiane Lago et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* . 2019 Jun;98(26):e16204. doi: 10.1097/MD.00000000000016204.
51. Giorgio Cacciola, Fabio Mancino et al. Predictive Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in 30-Day Mortality after Hip Fracture in Elderly Population: A Retrospective Observational Cohort Study. *J Clin Med* . 2023 Jul 7;12(13):4544. doi: 10.3390/jcm12134544.
52. S. Sayar, K. Kurbuz et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *North Clin Istanbul* . 2019 Nov 25;7(1):49-55. doi: 10.14744/nci.2018.78800. eCollection 2020.
53. Arif Aksu, Muge Gulen et al. Adding lactate to SOFA and qSOFA scores predicts in-hospital mortality better in older patients in critical care. *Eur Geriatr Med* . 2019 Jun;10(3):445-453. doi: 10.1007/s41999-019-00179-z. Epub 2019 Mar 19.
54. Jean-Louis Vincent, Amanda Quinteiros E Silva et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* . 2016 Aug 13;20(1):257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.