

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA LAKTAT, CRP, PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ
VE LAKTAT KLİRENSİNİN PROGNOZU BELİRLEMEDE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ALİ COŞAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET KIZILKAYA

İZMİR
ARALIK - 2019

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**SEPSİS HASTALARINDA LAKTAT, CRP, PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ
VE LAKTAT KLİRENSİNİN PROGNOZ BELİRLEMEDE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET ALİ COŞAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET KIZILKAYA

İZMİR

ARALIK - 2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimin sonuna gelirken, bu süre içerisinde eğitime katkı sağlayan, bilgi birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan ve gelişimimde büyük emekleri olan tüm hocalarıma, eğitim görevlilerine ve uzmanlarıma,

Bu süre içerisinde keyifle beraber çalıştığım ve çok şey paylaştığım başta Dr.Elif Neziroğlu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni ben yapan değerleri kazanmamı sağlayan ve bana her zaman destek olan, başta hiçbir zaman emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerim olmak üzere, hayatıma giren tüm arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim devam ederken hayatıma giren ve hayatıma anlam katan, umudum, eğlencem, yol arkadaşım Dr. Özlem Yüksel Coşar'a

Sonsuz teşekkürler.

Aralık 2019

Mehmet Ali COŞAR

İÇİNDEKİLER

SAYFA

| | |
|--|------------|
| Teşekkürler ve Önsöz..... | I |
| Kısaltmalar..... | III |
| Şekiller..... | IV |
| Tablolar..... | V |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | |
| 2.1. Sepsis..... | 3 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans..... | 4 |
| 2.1.2. Etiyoloji..... | 5 |
| 2.1.3. Patofizyoloji..... | 5 |
| 2.2. Tanımlar | |
| 2.2.1. Enfeksiyon..... | 9 |
| 2.2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu..... | 9 |
| 2.2.3. Sepsis..... | 10 |
| 2.3. Sepsis Tanı Ve Prognozunda Kullanılan Biyobelirteçler..... | 12 |
| 2.3.1. Laktat..... | 13 |
| 2.3.2. C- Reaktif Protein (CRP) | 14 |
| 2.3.3. Prokalsitonin (PCT) | 14 |
| 2.4. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemleri..... | 15 |
| 2.4.1. Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi) | 16 |
| 2.4.2. APACHE Skorlama Sistemi (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru) | 17 |
| 3. Gereç Ve Yöntem..... | 20 |
| 4. Bulgular..... | 22 |
| 5. Tartışma..... | 43 |
| 6. Sonuç..... | 52 |
| 7. Özet (Türkçe) | 53 |
| 8. Özet (İngilizce) | 54 |
| 9. Kaynaklar..... | 55 |

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine

APACHE I, II, III, IV: Akut Fizyoloji ve Sağlık Değerlendirmesi Skoru 1, 2, 3, 4

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

AUC: Eğri altında kalan alan

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

FiO₂: Fraksiyonel İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu

HIV: Human immünodeficiency virus

HT: Hipertansiyon

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

INR: Uluslararası Düzeltme Oranı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

mmol/L: Milimol/Litre

Na: Sodyum

OAB: Ortalama arter basıncı

PaO₂: Arteryel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PLT: Platelet

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

SKB: Sistolik kan basıncı

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SvO₂: Miks venöz oksijen saturasyonu

WBC: Beyaz küre sayısı



ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1: İmmün sistem

Şekil 2: SIRS, Enfeksiyon ve Sepsis ilişkisi

Şekil 3: Mortalite Dağılımı

Şekil 4: Mortaliteye göre , giriş , 6.,12., 24. saat laktat ölçümlerinin dağılımı

Şekil 5: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş SOFA ve APACHE skorlarının dağılımı

Şekil 6: Mortaliteye göre Giriş Laktat ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 7: Mortaliteye göre CRP ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 8: Mortaliteye göre PCT ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 9: Mortaliteye göre SOFA ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 10: Mortaliteye göre APACHE ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Şekil 11: Mortaliteye göre Laktat Klerensleri ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar

Tablo 2: Sepsis patogenezindeki mediatörler

Tablo 3: SIRS kriterleri

Tablo 4: Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 5: SOFA skora sistemi

Tablo 6: APACHE II skora sistemi

Tablo 7: Hastaların cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık dağılımı

Tablo 8: Hastaların cinsiyetlerine göre, eşlik eden ek hastalık varlığı

Tablo 9: Cinsiyete göre mortalite dağılımı

Tablo 10: Hastaların ek hastalıklar ve yaş yönünden mortalite ile karşılaştırılması

Tablo 11: Yoğun bakıma giriş Laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 12: Mortaliteye göre, giriş, 6.,12.,24.saat laktat ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 13: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş SOFA ve APACHE skorunun değerlendirilmesi

Tablo 14: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş CRP ve PCT ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 15: Mortalite ile Giriş Laktat değeri (Kesme değeri 2,2) ilişkisi

Tablo 16: Mortalite ile CRP değeri (Kesme değeri 12,58) ilişkisi

Tablo 17: Mortalite ile PCT değeri (Kesme değeri 3) ilişkisi

Tablo 18: Mortalite ile SOFA değeri (Kesme değeri 8) ilişkisi

Tablo 19: Mortalite ile APACHE değeri (Kesme değeri 22) ilişkisi

Tablo 20: Mortalite ile Laktat klerenslerinin optimal kesme noktalarına göre ilişkisi

Tablo 21: Değişkenlerin Eğri Altı Alanları (AUC), Özgüllük ve Duyarlılıkları

Tablo 22: Değişkenlerin Risk Analizi

1. GİRİŞ

Sepsis ve septik şok, her yıl milyonlarca insanı etkileyen ve etkilenen her dört kişiden birinin ve genellikle daha fazlasının ölümüne yol açan, dünya çapında önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Pek çok hastalıkta olduğu gibi sepsiste de erken tanı ve ilk saatlerde başlanan uygun tedavinin sonuçları iyileştirdiği görülmüştür(1).

Tıp tarihindeki en eski ve anlaşılması, ifade edilmesi zor sendromlardan birisi sepsistir. Sepsis tarihsel süreçte, Hippocrates ve Galen’ den sonra; Semmelweis, Pasteur ve diğer araştırmacılar tarafından ‘patojen mikroorganizma teorisinin’ doğrulanmasıyla“kan zehirlenmesi” olarak adlandırılmış ve daha sonra kan dolaşımına yayılan patojenik organizmalar tarafından konağın istila edilmesi sonucunda sistemik bir enfeksiyon olarak kabul edilerek yeniden tanımlanmıştır. Bununla birlikte modern antibiyotiklerin ortaya çıkmasına rağmen patojen mikroorganizma teorisi, sepsisin patogenezi tam olarak açıklayamamış ve pek çok hasta, etken patojen yok edilmesine rağmen hayatını kaybetmiştir. Bu bilgiler ışığında, araştırmacılar sepsis patogenezi patojen mikroorganizmaların değil, konak yanıtının etkili olduğunu öne sürmüşlerdir ve günümüzde sepsise dair pek çok bilgiye ulaşmamızı sağlayan temeller atılmıştır (2).

Tarihsel süreçte, 1990’lı yıllardan bugüne, yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının hedeflerinden olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda 2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan geniş toplantılar ile kılavuzlarda dönüşümler sağlanmış olup yüksek standartta hasta bakımı için altyapı oluşturulmuştur (1).

Bu hastaların pek çoğu yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilmektedirler. Yoğun bakım ünitelerinde uygulanan tedavi farklılığı gibi nedenlerle sepsisin mortalite sıklığı, farklı çalışmalarda farklı saptanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde mortalite tahmini için Akut Fizyoloji ve Sağlık Değerlendirmesi Skoru (APACHE) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) gibi çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin yanısıra çok sayıda biyobelirteç de prognozu öngörmede kullanılmaktadır.

Serum laktat düzeyi hemodinamik optimizasyon için bir kılavuz olmanın yanı sıra sepsis sürecinin prognozunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (3).

Son zamanlarda, ilk 6 saatteki laktat klirensinin, sepsis ve septik şok hastalarında sonuçların iyileşmesiyle ilişkili olduğu ve tedaviye rehberlik etmesi konusunda öneriler gündeme gelmiştir (4).

Az sayıda çalışmada ise, daha önce konvansiyonel sepsis tedavisi sırasında laktatın seri ölçümlerinin potansiyel prognostik değere sahip olduğunu bildirmiştir.

Bununla birlikte, sepsiste laktat klirensine dayanarak agresif resüsitasyon uygulayan tıp merkezlerinin verilerine göre, laktat klirensinin sağkalım ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir ve daha kapsamlı çalışmaların gerekliliği olduğu vurgulanmaktadır (5).

Sepsisteki hastaların tanısında ve prognozu öngörmede laktat ve laktat klirensi düzeyinin yanı sıra prokalsitonin ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi proinflamatuvar biyobelirteçler de kullanılmaktadır.

Bu çalışmada sepsis tanısı almış hastalarda, yoğun bakıma giriş laktat, CRP, prokalsitonin (PCT) düzeyleri, APACHE II, SOFA skorum sistemleri ve yoğun bakımda 6, 12, 24. saat laktat klirenslerinin sağ kalım ile ilişkisi ve bu parametrelerin sepsis prognozu üzerinde etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SEPSİS

Sepsis yüksek mortalitesi nedeniyle 1990'lardan beri klinik araştırmaların ve konsensüs toplantılarının odak noktası olmuş ve terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır.

Bu süreçte, patobiyoloji yönetiminde (organ fonksiyonunda değişiklikler, morfoloji, hücre biyolojisi, biyokimya, immünoloji ve dolaşımdaki değişiklikler) ve sepsis epidemiyolojisinde, sepsisin yeniden incelenmesinin gerekli olduğunu düşündüren önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan ayrıntılı toplantılar ile kılavuzlarda değişiklikler yapılmış ve klinisyenlerin sepsis tanı ve yönetiminde ortak bir dil oluşturmaları için zemin hazırlanmıştır.

Son olarak, 2016 yılında yapılan konsensüs ile birlikte sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (6).

Klinik değerlendirme amaçlı organ disfonksiyonu, Sequential Organ Failure Assessment (Sepsis ile ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (SOFA) skorunda iki ve üzeri değer artışı olarak tanımlanmış ve %10'un üzerinde hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6).

Septik şok ise klinik olarak daha yüksek mortalitesi olan şiddetli dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerle seyreden bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmıştır (6). Septik şoklu hastalar, hipovoleminin olmadığı durumda ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg veya yüksek bir değerde olması için vasopressör gereksinimi duyan ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olduğu hastalar olarak tanımlanmıştır ve bu hastaların hastane mortaliteleri %40'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.1 Epidemiyoloji Ve İnsidans

Günümüzde sepsis dünya üzerinde milyonlarca kişiyi etkileyen bir sağlık problemidir. Kesin bir tanısı olmaması nedeniyle hastalığın gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Sepsis insidansı, hastaya özgü yaş, ek hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (7).En çok etkileyen faktörler arasında immün sistemi değiştiren HIV, diyabet ve kanser gibi durumlar sayılabilir (8).

Toplum kaynaklı sepsis olgularında azalma gözlenirken, hastane kaynaklı sepsis olgularında bir artış söz konusudur. Sepsis görülme sıklığındaki bu artışın nedeni klinisyenlerin sepsisi daha iyi tanınması olabileceği gibi invaziv girişimlerde, immünsüpresif veya kemoterapi ilaçların kullanımında ve enfeksiyon etkenlerine karşı gelişen dirençteki artışa bağlı olabileceği belirtilmiştir (9).

Genel olarak sepsis, gelişmiş ülkelerdeki tüm hastane yatışlarının yaklaşık %2'si oranında saptanmakla birlikte yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların %6 ila 30'unda görülmektedir. Bu geniş aralıktaki görülme oranlarının, YBÜ'lerin heterojenliğinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (10).

Dünya genelinde 36 yıllık dönemi inceleyen kapsamlı bir çalışmada, sepsis için epidemiyolojik verilerin düşük ve orta gelirli ülkeler için yok denecek kadar az olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada popülasyon insidansı, hastanede tedavi edilen sepsis vaka sayısı 100.000'de 288 ve hastanede tedavi edilen ağır sepsis vaka sayısı 100.000'de 148 olarak bulunmuştur. Son on yıl incelendiğinde ise sepsis insidansı 100.000'de 437 ve şiddetli sepsis için ise 100.000'de 270 olarak saptanmış olup, görülme sıklığında bir artış söz konusudur. Yine bu çalışmada sepsiste hastanede mortalitesi %17, ağır sepsiste ise %26 olarak bulunmuştur (11).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, 94 hastanedeki toplam 132 YBÜ'sinde 1499 hasta incelenmiş, hastaların % 10,9'unda sepsis, % 17,3'ünde şoksuz ağır sepsis ve %13,5'i septik şok oranları bildirilmiştir (12).

2.1.2Etiyoloji

Sepsis, hem toplum kökenli hem de hastane ile ilişkili enfeksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Pnömoni, tüm vakaların yaklaşık yarısından sorumludur ve bunu sırasıyla intraabdominal enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonları izlemektedir (13,14,15).

Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece üçte birinde pozitifdir ve vakaların üçte birinde tüm bölgelerdeki kültürler negatiftir (13). *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* izole edilebilen en yaygın gram-pozitif bakteriler olmakla birlikte, *Escherichia coli*, klebsiella türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole edilebilen gram-negatif bakterilerdir (16).

Daha önceleri sepsis etkeni olarak Gram negatif bakteriler ağırlıklı olarak gündemdeydi. Sepsis ile ilgili bir epidemiyolojik çalışmada, 1979 ile 2000 yılları arasındaki dönemde gram pozitif enfeksiyonların gram negatif enfeksiyonları geçtiğini göstermiştir (17).

Bununla birlikte, 75 ülkede 14.000 YBÜ hastasının dahil olduğu daha güncel bir çalışmada, ağır sepsisli hastaların kültürlerinde, % 47 gram-pozitif bakteriler ve % 19 mantar patojenleri ve % 62 gram negatif bakteriler izole edilmiştir (15).

2.1.3Patofizyoloji

Konak teorisi kavramı ortaya çıktığında, ilk önce sepsisin klinik özelliklerinin aşırı derecede inflamasyon sonucunda oluştuğu varsayılmıştır. Daha sonra Bone ve ark. ilk inflamatuvar cevabın sonraki “Kompansatuvar antiinflamatuvar cevap sendromu” na yol açtığı fikrini ileri sürmüştür (18).

Bununla birlikte, enfeksiyonun, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar mekanizmaları tetiklediği bir yandan enfeksiyonun gerilemesine ve doku iyileşmesine ve diğer yandan organ yaralanmasının ve ikincil enfeksiyonlara katkıda bulunabileceği çok daha karmaşık, değişken ve uzun süreli bir konakçı yanıtını tetiklediği anlaşılmıştır (19).

Bağıışıklık sisteminin, proinflatuar yanıtın potansiyel olarak zararlı etkilerini azaltan humoral, hücrel ve sinirsel mekanizmaları vardır (19).

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır (Tablo 1) (20).

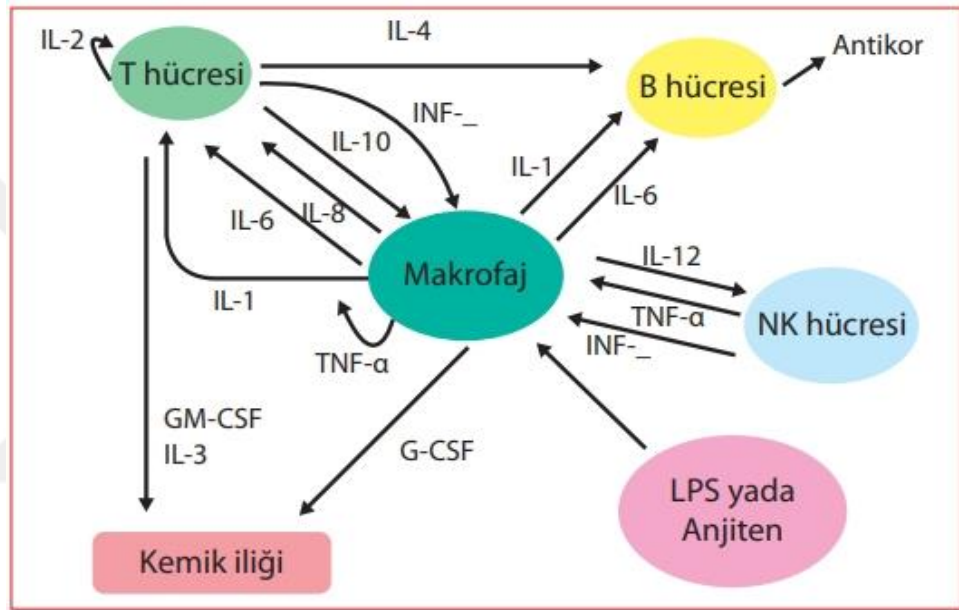
Mikrobiyal patojenler içinde gram (-) bakterilerin endotoksinleri, sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelirken, bakterilere ait por oluşturan toksinler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, gram (+)'lerin süperantijenleri, lipopeptitler, flagellin ve viral RNA da sepsisi tetikleyebilmektedir.

Tablo 1: Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar

| Bakteriyel yapı | Kaynak | Örnek |
|--|--|---|
| Endotoksin (LPS, lipid A) | Bütün gram (-) bakteri | E.coli sepsisi Meningokoksemi |
| Peptidoglikan Lipoteikoik asit | Bütün bakteriler Gram (+) bakteri | |
| Ekzotoksinler | S.aerius S.pyogenes E.coli Aeromonas spp. | α –hemolizin Streptolizin-O E.coli hemolizini Aerolizin |
| Süperantijenler | S.aureus S.pyogenes | TSST* Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE* |
| Enzimler | S.pyogenes C. perfringens | 1L-1b konvertaz Fosfolipaz C |
| *Toksik şok sendromu toksini *SPE: Streptokokal pirojenik ekzotoksin. | | |

Lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Ayrıca gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (S.aureus'un

toksik şok sendromu toksinleri (TSST), *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona neden olabilir. Bu antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive edici faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek, γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (Şekil 1) (21,22).



Şekil 1: Sepsis ve İmmün sistem

Sepsiste salınan inflamatuvar mediyatörlerin en önemli olanları proinflamatuvar olan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8'dir. Bu sitokinler lokal olarak enfeksiyona karşı çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarına sebep olur, bu hasar hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır. TNF- α lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırır (Tablo 2) (20,21).

Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller

permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (20).

Tablo 2: Sepsis patogenezindeki mediatörler (21)

| Mediatörler | Tipik Etkileri |
|--|---|
| <u>Sitokinler</u> TNF-a, IL-1, IL-6, IL-18, IL-12, IL-15, MIF, HMGB-1 | Nötrofil, lenfosit ve endotel, kompleman sistemi, adezyon molekülleri, prostaglandin, nitrik oksid sentetaz, akut faz proteinleri aktivasyonu ve ateşi uyarır |
| <u>Kemokinler</u> IL-8, MIP-1 _α , MIP-1 _β , MCP-1, MCP-3 | Nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin mobilizasyonu ve aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu |
| <u>Lipid Mediyatörler</u> Tromboksan A ₂ , PAF, Prostaglandinler, Lökotrienler Doku faktörü (TF) | Vasküler endotel ve ekstrinsek koagülasyon yolunun aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon |
| <u>Oksijen Radikalleri</u> Süperoksit ve hidroksil radikaller NO | Antimikrobik etki, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon |

2.2. TANIMLAR

2.2.1. Enfeksiyon

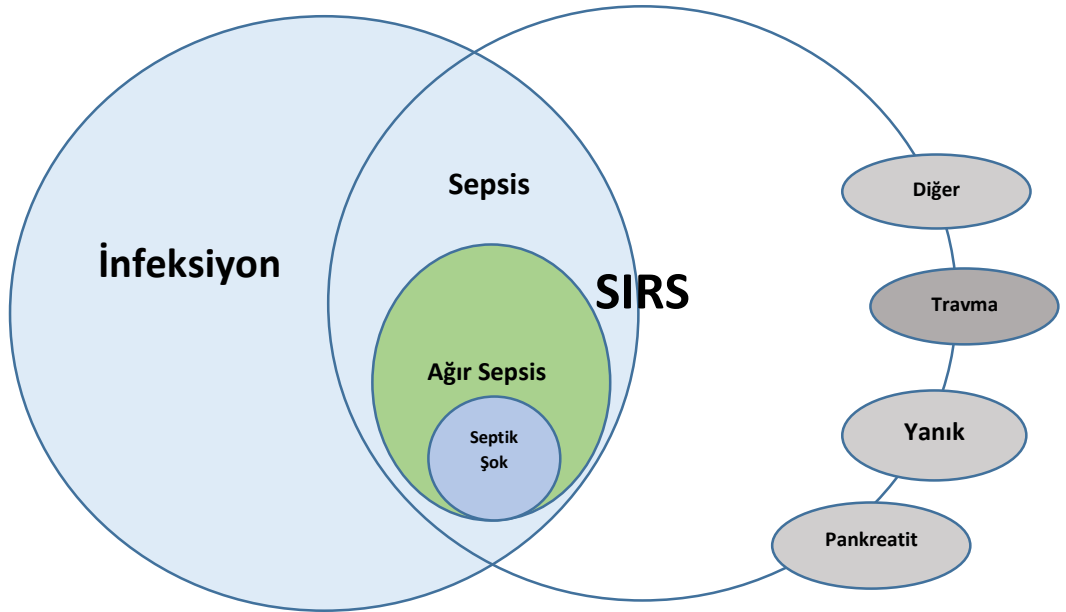
Normalde steril olan doku, vücut sıvıları veya boşluklarında patojenik mikroorganizmaların varlığına bağlı gelişen apatolojik süreç olarak tanımlanır (23).

2.2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

1991’de Amerikan Göğüs Hekimleri (ACCP) ve Yoğun bakım hekimleri Derneği (SCCM) konsensus paneli toplantısında ilk defa SIRS, sepsis, ağır (şiddetli) sepsis ve septik şok tanımları yapılmıştır. Vücut ısısı, solunum sayısı, kalp atışı ve beyaz küre sayısından oluşan kriterleri 2 veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanan SIRS kontrolsüz inflamasyon ile oluşan bir sendromdur (Tablo 3). SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. SIRS enfeksiyon dışında bir çok nedene (pankreatit, yanık, travma gibi) bağlı gelişebilir (Şekil 2) (24).

Tablo 3: SIRS kriterleri (aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının varlığı)

| |
|--|
| Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$. |
| Kalp hızı > 90 atım/dakika |
| Solunum hızı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg |
| Lökosit $>12.000/\text{mm}^3$ veya $< 4.000/\text{mm}^3$ (ya da $\%10$ 'dan fazlası immatür) |



Şekil 2: SIRS, enfeksiyon ve sepsis ilişkisi

2.2.3. Sepsis

Tıptaki en eski ve en zorlu sendromlardan birisi olan sepsisin tanımı yıllar içerisinde yapılan çalışmalar ile değiştirilmiş ve geliştirilmiştir. Bu konuda yapılan 1991, 2001 ve 2006 yıllarında yapılan konsensüsler ile ortak bir dil oluşturulmaya çalışılmıştır.

Sepsis-1 (1991)

SIRS ile birlikte enfeksiyon bulgularının olması sepsis olarak, bu bulgulara ek olarak organ bozukluğu, hipoperfüzyon veya sepsisin neden olduğu hipotansiyonun eklenmesi ağır sepsis olarak tanımlanmıştır.

Septik şok ise yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon ve laktik asidoz, oligüri, zihinsel durumdaki akut değişiklik gibi perfüzyon anormalliklerinin bulunması olarak tanımlanmıştır (24).

Sepsis – 2 (2001)

2001 yılında gerçekleştirilen konsensüs sonrası yapılan güncelleme ile Sepsis-1'deki tanımlamalar korunmuş fakat SIRS kriterlerindeki kısıtlamalardan dolayı tanı kriterlerine eklemeler yapılmıştır. Bu kriterler beş ana başlıkta toplanarak sepsis tanısında yararlı olabileceği düşünülmüştür (Tablo 4) (23).

Tablo 4: Sepsis Tanı Kriterleri

| |
|--|
| 1. Genel belirti ve bulgular |
| • Ateş |
| • Hipotermi |
| • Taşikardi |
| • Taşipne |
| • Mental durum değişikliği |
| • Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (>20 ml/kg/24 saat) |
| • DM yokluğunda hiperglisemi (plazma glikoz > 120 mg/dl) |
| 2. Enflamatuvar bulgular |
| • Lökositoz |
| • Lökopeni |
| • Normal lökosit sayısına rağmen immatür formun %10 fazla olması |
| • CRP > 2 Standart sapma |
| • Prokalsitonin > 2 Standart sapma |
| 3. Hemodinamik belirti ve bulgular |
| • Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg, SKB düşmesi > 40 mmHg) |
| • SvO ₂ > %70 |
| • Kardiyak indeks > 3.5 L/dk/m ² |
| 4. Organ fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları |
| • Arteriyel hipoksi (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) |
| • Akut oligüri (< 0.5 ml/kg/saat) |
| • Kreatinin artışı (>0.5 mg/dl) |
| • Koagülasyon anormallikleri (INR>1.5 veya aPTT >60 saniye) |
| • İleus |
| • Trombositopeni (<100000/mm ³) |
| • Hiperbilirubinemi (Total Bilirubin > 4 mg/dl) |
| 5. Doku perfüzyon bozukluğu belirti ve bulguları |
| • Laktat artışı(> 2 mmol/L) |
| • Kapiller geri dolumda azalma |

Sepsis – 3 (2016)

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın düzensiz bir tepkisinden kaynaklanan hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (6).

Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt kümesidir. Septik şoklu hastalar, yeterli sıvı tedavisine rağmen ortalama arter basıncının ≥ 65 mmHg olması için vasopressör ihtiyacı olan ve serum laktat seviyesinin 2mmol/L üzerinde olduğu hastalar olarak belirlenmiştir. Bu tip hastaların, hastane mortalitesi %40'ın üzerinde olarak bildirilmiştir (6).

Sepsis-3 konsensusu ile birlikte SIRS kriterlerinin sepsis tanımı için yeterli olmadığı, yanlış sonuçlar verdiği sonucuna varılmış ve sepsis tanısı için tanımlanmış enfeksiyon varlığının yanında Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA – Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment) skorunda 2 ve üzeri puan artışı olması kanısına varılmıştır. Yoğun bakım ünitesi dışında ve acil serviste sadece 3 parametrenin kullanıldığı (Hipotansiyon, bilinç bozukluğu, takipne) hızlı SOFA skorunun (quick SOFA – qSOFA) kullanılması önerilmiştir (6). Bu konsensus sonucunda SIRS ve ağır sepsis tanımlarının kullanımı terk edilmiştir (6).

2.3. SEPSİS TANI VE PROGNOZUNDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteçler, biyolojik süreçleri veya tedaviye yönelik bir müdahaleye verilen farmakolojik cevabı objektif olarak ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan laboratuvar parametreleri olarak tanımlanır (25).

Biyobelirteçler doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülebilmelidirler. Biyobelirteçler hastalığın veya anormal durumların teşhisi, evrelendirilmesi, prognozu ve yapılan müdahalelerin sonucu için kullanılabilirler. Sepsisin geniş ve kesin olmayan tanımlamaları nedeniyle, tanı, prognoz ve tedavi yöntemlerine yardımcı olabilecek kesin bir biyobelirteç belirlenememiştir. Sepsis konusunda yardımcı olabilecek birçok molekül önerilmiştir (26,27).

Bu çalışmada laktat, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin biyobelirteçleri incelenmiştir.

2.3.1 Laktat

Laktik asit ilk olarak 1780’de Karl Wilhelm Scheele tarafından bozuk sütte bulunmuş ve tanımlanmıştır. Daha sonra 1843 yılında Alman Johann Joseph Scherer tarafından ölü bir insan kanında ve 1858 yılında Carl Folwarczny tarafından yaşayan insan kanında gösterilmiştir. Laktat ile ilişkili yapılan çalışmalarla birlikte laktatın doku hipoksisi sonucunda da oluştuğu ortaya konmuştur (28,29).

Laktat glikolitik yolun son ürünü olarak üretilen piruvatın metabolizasyon yollarından birinin ürünüdür (30). Günlük laktat üretimi 0,8 mmol/kg/h (1300 mmol/gün) kadardır. Laktatın %70’i karaciğerde temizlenir. Laktat metabolizması karaciğer hücrelerinde büyük ölçüde glukoneogenez şeklinde gerçekleşmekle birlikte az miktarda laktat okside edilerek karbondiyoksit ve suya dönüştürülür (31). Normal şartlarda ekstraselüler laktat konsantrasyonu 1-2 mmol/L seviyesinde dengede kalır (32).

Hiperlaktatemi (laktat >5 mmol/L) artan üretim ve/veya azalmış tüketim sonucu oluşur. Hiperlaktatemi doku hipoksisinin neden olduğu hızlı üretimle karakterize Tip A ve bazı ilaç, kimyasal, toksik bileşenlere veya laktat birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşan Tip B olarak ikiye ayrılır (31).

Sepsiste laktat yüksekliği, doku perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin ve buna bağlı olarak anaerobik metabolizma artışının göstergesidir. Aynı zamanda hepatik laktat ekstraksiyonunda ve kullanımında bir düşüş meydana gelir (31). Sepsis hastalarında laktat düzeyinin mortalite ilişkili olduğu ve tanı anında yüksek serum laktat düzeylerine sahip hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (33).

Doku hipoperfüzyonunun belirteçleri olarak tek laktat konsantrasyonlarının duyarlılığı ve özellikleri çok sayıda çalışmada tartışılmıştır, fakat normal ya da normale yakın laktat düzeylerinin prognozun belirlenmesinde yetersiz olabileceği düşüncesi nedeniyle zaman içinde seri ölçümler veya laktat klirensinin organ yetmezliği ve mortalitenin saptanmasında daha iyi prognostik faktörler olabileceği bildirilmiştir (34).

Laktat klirensinin, global doku hipoksisinin geri dönüşümünü gösterebileceği ve mortalite oranının azalması ile ilişkili olabileceği savunan çalışmalar vardır (4).

2.3.2 C- Reaktif Protein (CRP)

İlk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından pnömonili bir hastada tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarla birlikte CRP'nin enfeksiyon, travma, romatizmal hastalıklar gibi birçok inflamatuvar süreç sonrası artış gösteren ve karaciğer tarafından sentezlenen nonspesifik akuz faz proteini olduğu belirtilmiştir (35).

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yapılan araştırmalarda CRP düzeyinin yaşla bir miktar arttığı tespit edilmiştir. Karaciğer yetmezliğinde beklenenden az yükselme görülebilir (36).

Bakteriyel enfeksiyonları enfeksiyöz olmayan inflamasyon nedenlerinden ayırt edememesi, CRP'nin tanısal değerini kısıtlamakla birlikte, plazma seviyelerinin enfeksiyonun ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir (37). CRP seviyelerinde hızlı bir düşüşün, septik hastalarda antimikrobiyal tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermede ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi takibinde bu özelliği CRP'yi değerli kılar (38).

2.3.3 Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) tiroid dokusundan salgılanan bir kalsiyum düzenleyici hormon olan kalsitoninin bir öncüsüdür. PCT, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, dalak, kolon ve adipoz dokular dahil hemen hemen tüm dokulardan salınır (39). PCT, 1993 yılında bakteriyel enfeksiyonlarda yükselen bir belirteç olarak tanımlanmıştır. 2008 yılında Amerikan Yoğun Bakım Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından bakteriyel enfeksiyonları diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmek için bir tanı belirteci olarak önermiştir (40).

Enfeksiyona karşı başlanan tedavi ile kontrol altına alınan vakaların takibinde bakılan PCT değerlerinde gerileme görülür. Enfeksiyonun 6-12. saatleri içerisinde seri bir yükselme izlenen PCT'nin uygun tedavi sonrası günlük takiplerinde düşmeye başladığı görülmektedir. PCT bazlı tedavi algoritmalarının, antibiyotik tedavisinin sonlandırılma zamanını belirlemede yardımcı olabileceği gösterilmiştir (41,42). Yapılan bir meta-analiz de PCT'nin kritik hastalarda sepsisin erken teşhisi için yararlı olduğu belirtilmiştir (43).

2.4. YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

Yoğun bakım skorlama sistemleri, hastalığın ciddiyeti, organ yetersizliğinin seviyesi, uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi, prognoz tayinini, hastaların klinik çalışmalar ve değerlendirmeler amacıyla sınıflandırılması için kullanılmaktadır (44).

Yoğun bakım hastalarında mortalite; hastalığın tipine, ciddiyetine ve tedaviye yanıtının yanısıra, hastanın fizyolojik rezervine ve bu fizyolojik rezervi etkileyen kronik hastalıklarına ve yaşına bağlıdır (45).

Hastaların yoğun bakıma kabulü sırasında tek veya çoklu organ yetmezliği olabilir ve bu nedenle kesin tanısı belirlenmemiş olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı bir puanlama sistemi uygulanamayacağından, fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır (44). Fizyolojik ölçümler kullanarak hesaplanan ve hastalık ciddiyetini gösteren; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Çoklu Organ Dysfunction Score= MODS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score = SOFA) gibi sistemlerde, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir (45).

Bu çalışmada SOFA ve APACHE II skorlama sistemleri, yoğun bakıma kabul anında mevcut olan parametreler değerlendirilerek kullanıldı.

2.4.1 Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)(Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi)

SOFA 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (ESICM) tarafından organize edilen bir konsensus ile sepsis gelişen hastalarda ortaya çıkan organ yetersizliğinin düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Fakat sepsis gelişmeyen hastalarda da kullanılabileği anlaşıldığından ismi Sequential Organ Failure Assesment (Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi) şeklinde düzenlenmiştir. Altı sistemde organ fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır. Her sistem 0 ile 4 arasında puanlama yapılarak günlük olarak değerlendirilir. Sistemde skorun 0 olması organ değerlendirmesini normal olduğunu gösterirken, skorun yükselmesi kademeli olarak organ yetersizliğini ifade eder (Tablo 5) (46,47).

Tablo 5: SOFA skorum sistemi

| Puan | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|------|------------------|---|--|---|
| Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg | >400 | ≤400 | ≤300 | ≤200 Solunum desteği ile | ≤100 Solunum desteği ile |
| Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³ | >150 | ≤150 | ≤100 | ≤50 | ≤20 |
| Karaciğer Bilirubin mg/dL | <1.2 | 1.2- 1.9 | 2.0- 5.9 | 6.0- 11.9 | >12 |
| Kardiyovasküler Hipotansiyon | yok | OAB < 70 mmHg | Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin* | Dopamin 5.1- 15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin ≤0.1* | Dopamin>15 veya Adrenalin > 0.1 veya Noradrenalin >0.1* |
| Nörolojik GKS | 15 | 13- 14 | 10- 12 | 6- 9 | <6 |
| Böbrek Kre. mg/dL veya idrar debisi | <1.2 | 1.2- 1.9 | 2.0- 3.4 | 3.5- 4.9 ≤500 ml/gün | >5 idrar debisi ≤200 ml/gün |
| *OAB: Ortalama arter basıncı * Tüm katekolamin dozları µg/kg/dk olarak verilmiştir. | | | | | |

2.4.2 APACHE Skorlama Sistemi (Akut Fizyoloji ve KronikSağlık Değerlendirme Skoru)

APACHE-1981

Knaus ve ark. tarafından 1981 yılında geliştirilen bu değerlendirme sistemi iki bölümden oluşur. İlk bölüm olan akut fizyoloji skoru 7 organ sistemine ait 34 bireysel değişkeni içeren parametrenin, 0-4 arası puanlanması ile oluşur. Toplam akut fizyoloji skoru hastalığın ciddiyetini gösterir. İkinci bölüm ise kronik sağlık durumudur. A, B, C, D harfleri ile sınıflandırılır ve “A” akut hastalıktan önceki son altı aylık dönemde sağlıklı olan bir bireyi ifade ederken, “D”, ciddi, kronik organ sistem yetmezliğini gösterir (48).

APACHE II -1985

Knaus ve ark. tarafından 1985 yılında karmaşık olan ilk APACHE sisteminin klinik olarak daha basit ve uygulanabilir hale getirilmesi ile kullanıma girmiştir. APACHE skorlama sisteminde bulunan akut fizyoloji skoru ve kronik sağlık durumuna ek olarak yaş bölümü eklenerek 3 bölümden oluşturulmuştur. APACHE I ‘de hesaplanan fizyolojik parametreler sadeleştirilerek 34’den 12’ye indirilmiştir. Cilt testi, serum osmolaritesi, laktik asit düzeyi gibi parametreler çıkarılmış, serum BUN yerine kreatinin, bikarbonat yerine arteriyel pH sisteme dahil edilmiştir. Serum albümin, glukoz düzeyi, santral venöz basınç gibi uygulanan tedaviden etkilenen bazı parametreler ise önemini yitirmiş ve sistemden çıkarılmıştır.

Bazı parametrelerinin puan ağırlıkları değiştirilmiştir. Glasgow koma skalası skoru daha önemli hale gelmiştir (49). Akut renal yetmezlik varlığında serum kreatinin değerinin aldığı puan ikiye katlanmıştır (50).

APACHE II toplam puanı, akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumuna hastanın acil veya elektif operasyon geçirip geçirmemesi de eklenerek hesaplanır. En yüksek puan 71’dir (Tablo 6). APACHE II’de toplam puan yükseldikçe mortalite oranı artar (45,50).

Tablo 6: APACHE II skorumlama sistemi

| Fizyolojik Değişkenler | Yüksek Değerler | | | | | Düşük Değerler | | | | Puan |
|---|-----------------|-----------|---------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|--------|------|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | |
| Isı (Rektal°C) | ≥ 41 | 39-40.9 | | 38.5-38.9 | 36-38.4 | 34-35.9 | 32-33.9 | 30-31.9 | ≤ 29.9 | |
| Ortalama Arter Basıncı (mmHg) | ≥ 160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤ 49 | |
| Kalp Hızı (Atım/dk) | ≥ 180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤ 39 | |
| Solunum hızı (/dk) Spontan/ Mekanik | ≥ 50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤ 5 | |
| Oksijenasyon FiO ₂ ≥0.5 ise A-DaO ₂ | ≥ 500 | 350-499 | 200-349 | | ≤ 200 | | | | | |
| Oksijenasyon FiO ₂ ≤0.5 ise PaO ₂ | | | | | | 61-70 | 55-60 | | <55 | |
| Arteriyel pH | ≥ 7.7 | 7.60-7.69 | | 7.50-7.59 | 7.33-7.49 | | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | < 7.15 | |
| Venöz HCO ₃ | ≥ 52 | 41-51.9 | | 32-40.9 | 22-31.9 | | 18-21.9 | 15-17.9 | <15 | |
| Sodyum (mEq/L) | ≥ 180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | <110 | |
| Potasyum (mEq/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) Akut Renal Yetmez. x 2 | ≥ 3.5 | 2-3.4 | 1.5-1.9 | | 0.6-1.4 | | | < 0.6 | | |
| Hematokrit (%) | >60 | | 50-50.9 | 46-49.9 | 30-45.9 | | 20-29.9 | | < 20 | |
| Lökosit (/mm ³ x1000) | ≥ 40 | | 20-39.9 | 15-19.9 | 3-14.9 | | 1-2.9 | | < 1 | |
| Glasgow koma skalası skoru (GKS) Puan = 15 - Gerçek GKS | | | | | | | | | | |
| Akut Fizyoloji Skoru: Yukarıdaki 12 parametrenin toplamı | | | | | | | | | | |
| Yaş Puanı (yıl): <44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥ 75=6 puan | | | | | | | | | | |
| Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immun supresyon varsa* | | | | | | | | | | |
| Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan | | | | | | | | | | |
| Elektif postoperatif hasta = 2 puan | | | | | | | | | | |
| Toplam APACHE II skoru = A+B+C | | | | | | | | | | |
| *Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, Karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: İstirahatte anjina, kardiyak semptomlar; Aktiviteyi kısıtlayıcı krpnik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi; İmmunsupresyon: İmmunsupresor, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, aids gibi hastalıklarda) | | | | | | | | | | |

APACHE III -1991

1991 yılında geliştirilen ve 1998 yılında güncellenen APACHE III daha ayrıntılı bir sistemdir. Hastanın nerden geldiği eklenmiş ve tanı kısımları genişletilmiştir. Kronik sağlık skorlamasına hematolojik maligniteler ve HIV eklenmiştir (51).

APACHE II'den daha iyi performans göstermesine rağmen APACHE III kullanımı için yazılım gerektirmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (45).

APACHE IV -2006

2006'da Zimmerman ve ark. tarafından yayınlanan APACHE IV, APACHE III'te kullanılan akut fizyoloji skoru parametreleri yanı kalırken, yoğun bakıma geldiği yer, giriş tanısı, daha önceki yatış süresi ve özellikleri, ilk 24 saatte uygulanan trombolitik ve mekanik ventilasyon tedavilerinin eklenmesi ile oluşturulmuştur(52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.08.2019 tarihli ve 288 karar no'lu onay alınmıştır.

Çalışmamızda hasta seçimi için, Ocak 2016 - Ocak 2019 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım ünitesine yatırılan hastaların verileri retrospektif olarak Sepsis - 3 tanı kriterlerine göre taranmıştır. Tanı kriterlerini karşılayan ve verileri elde edilebilen 118 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hasta verileri için hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları kullanılmıştır. On sekiz yaş altı hastalar ve gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların; APACHE II ve SOFA skorları hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların demografik verileri, ek hastalıkları (DM, HT, KBY, Kanser, KAH, KOAH ve diğer hastalıklar) ve yoğun bakıma kabul edilişlerindeki inotropik/vazopresör ajanlarla tedavileri kayıt altına alınmıştır.

Hastaların yoğun bakıma girişte, 6. saat, 12. saat ve 24. saatte seri laktat değerleri ölçülerek 6, 12 ve 24 saatlik laktat klerensleri,

$$\text{Laktat Klerensi} = \frac{(\text{İlk Laktat} - \text{İstenilen Saatteki Laktat})}{\text{İlk Laktat}} \times 100$$

formülüyle hesaplanmıştır (4).

Ayrıca hastaların, yoğun bakıma girişte prokalsitonin, CRP düzeyleri, hemogramları, böbrek fonksiyon testleri, sodyum ve potasyum değerleri ile karaciğer fonksiyon testleri kaydedilmiş, 28 günlük mortaliteleri kayıt altına alınmıştır.

Bu çalışmada sepsis tanısı almış hastalarda, yoğun bakıma giriş laktat, CRP ve PCT değerleri ile yoğun bakımda 6., 12. ve 24. saat laktat klerensi düzeylerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Mortalite ile APACHE II ve SOFA skora sistemleri de karşılaştırılarak, sepsisin prognoz tahminindeki değerleri araştırılmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler R (R Core Team 2019) ve Stata 15 (Stata Corp 2017) programları kullanılarak analiz edilmiştir. Hasta özelliklerinin

değerlendirilmesinde sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Skorlama sistemleri ve değişkenlerin etkinliğini ölçmek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirilmiş ve farklı değişkenlerin mortalite üzerindeki etkilerini incelemek için Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık testlerinde, literatürde sıklıkla kullanıldığı üzere, anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma, 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2018 tarihleri arasında , İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde %50,'si (n=59) kadın, %50' si (n=59) erkek olmak üzere toplam 118 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaşları 18-94 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 69.051 (\pm 14.721) yıl olarak bulunmuştur. En sık eşlik eden ek hastalık HT dir (%42.4).

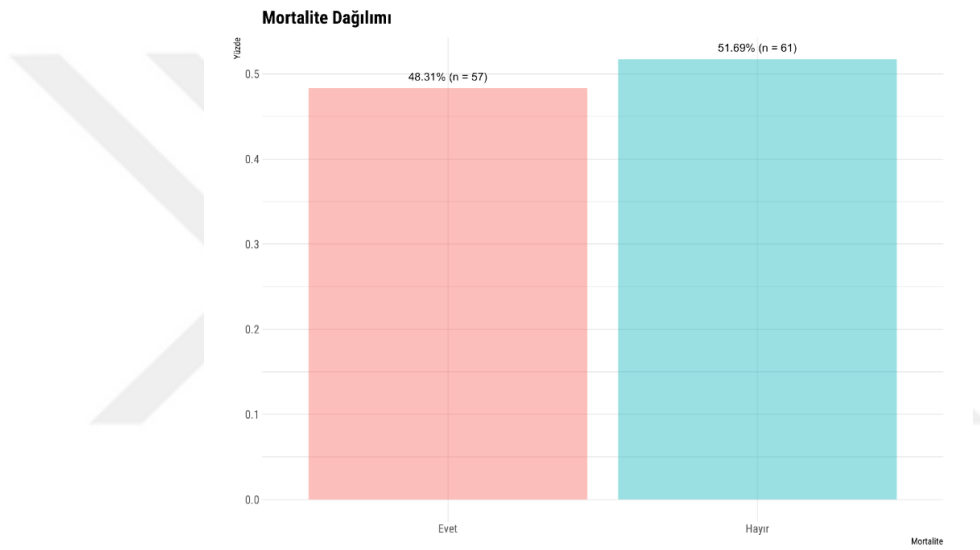
Tablo 7: Hastaların cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık dağılımı

| Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Sayısı (n=118) | |
|---|-------------|
| Cinsiyet | |
| Erkek | 59 (50.0%) |
| Kadın | 59 (50.0%) |
| Ek Hastalık | |
| Yok | 10 (8.5%) |
| Var | 108 (91.5%) |
| DM | 41 (34.7%) |
| Hipertansiyon | 50 (42.4%) |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 20 (16.9%) |
| Koroner Arter Hastalığı | 36 (30.5%) |
| KOAH | 21 (17.8%) |
| Kanser | 27 (22.9%) |
| Diğer | 49 (41.5%) |

Tablo 8: Hastaların cinsiyetlerine göre, eşlik eden ek hastalık varlığı

| Cinsiyet | Erkek (N=59) | Kadın (N=59) | Total (N=118) | p - değeri |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|------------|
| Ek Hastalık | | | | 0.186 |
| YOK | 7 (%11.9) | 3 (%5.1) | 10 (%8.5) | |
| VAR | 52 (%88.1) | 56 (%94.9) | 108 (%91.5) | |

Hastaların %91,5 inde eşlik eden ek hastalık mevcut olup, cinsiyetlerine göre, eşlik eden ek hastalık varlığı incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 3: Mortalite Dağılımı

Hastalar mortalite yönünden incelendiğinde, sağ kalan hasta sayısı 61 (%51.7) iken, ölen hasta sayısı 57 (%48.3)'dir.

Tablo 9: Cinsiyete göre mortalite dağılımı

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Toplam (N=118) | p-değeri |
|------------------|-------------|--------------|----------------|----------|
| Cinsiyet | | | | 0.357 |
| Erkek | 31 (%54.4) | 28 (%45.9) | 59 (%50.0) | |
| Kadın | 26 (%45.6) | 33 (%54.1) | 59 (%50.0) | |

Hastaların cinsiyete göre mortalite durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemektedir ($p > 0.05$).

Tablo 10: Hastaların ek hastalıklar ve yaş yönünden mortalite ile karşılaştırılması

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Toplam (N=118) | p-değeri |
|---------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|
| DM | | | | 0.278 |
| Var | 17 (29.8%) | 24 (39.3%) | 41 (34.7%) | |
| Yok | 40 (70.2%) | 37 (60.7%) | 77 (65.3%) | |
| Hipertansiyon | | | | 0.752 |
| Var | 25 (43.9%) | 25 (41.0%) | 50 (42.4%) | |
| Yok | 32 (56.1%) | 36 (59.0%) | 68 (57.6%) | |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | | | | 0.251 |
| Var | 12 (21.1%) | 8 (13.1%) | 20 (16.9%) | |
| Yok | 45 (78.9%) | 53 (86.9%) | 98 (83.1%) | |
| Koroner Arter Hastalığı | | | | 0.339 |
| Var | 15 (26.3%) | 21 (34.4%) | 36 (30.5%) | |
| Yok | 42 (73.7%) | 40 (65.6%) | 82 (69.5%) | |
| KOAH | | | | 0.582 |
| Var | 9 (15.8%) | 12 (19.7%) | 21 (17.8%) | |
| Yok | 48 (84.2%) | 49 (80.3%) | 97 (82.2%) | |
| Kanser | | | | 0.083 |
| Var | 17 (29.8%) | 10 (16.4%) | 27 (22.9%) | |
| Yok | 40 (70.2%) | 51 (83.6%) | 91 (77.1%) | |
| Diğer | | | | 0.318 |
| Var | 21 (36.8%) | 28 (45.9%) | 49 (41.5%) | |
| Yok | 36 (63.2%) | 33 (54.1%) | 69 (58.5%) | |
| Yaş | | | | 0.670 |
| Ort. (Std. Sapma) | 69.263 (12.772) | 68.852 (16.440) | 69.051 (14.721) | |

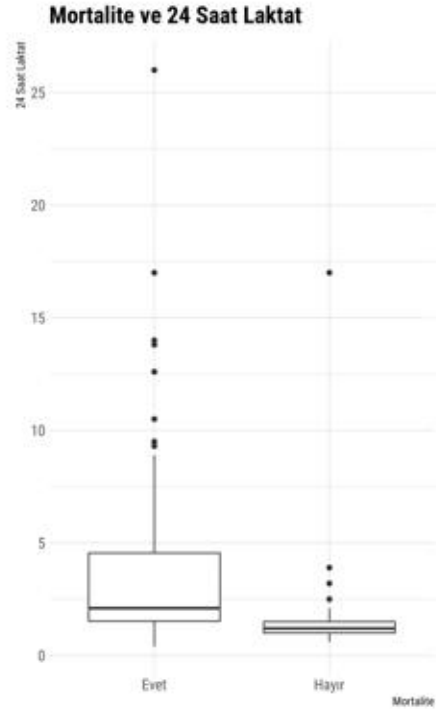
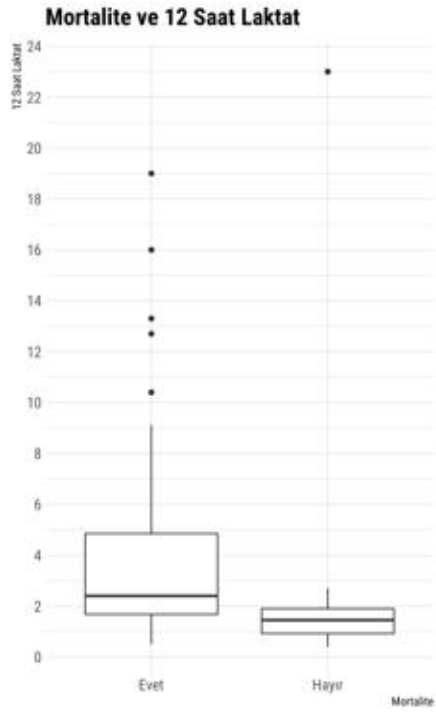
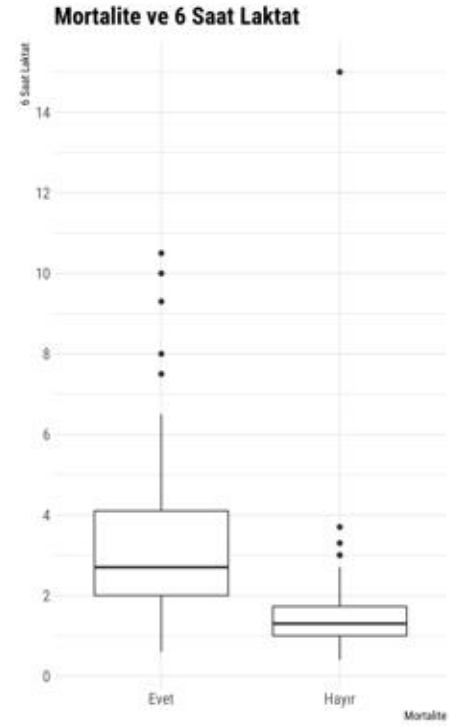
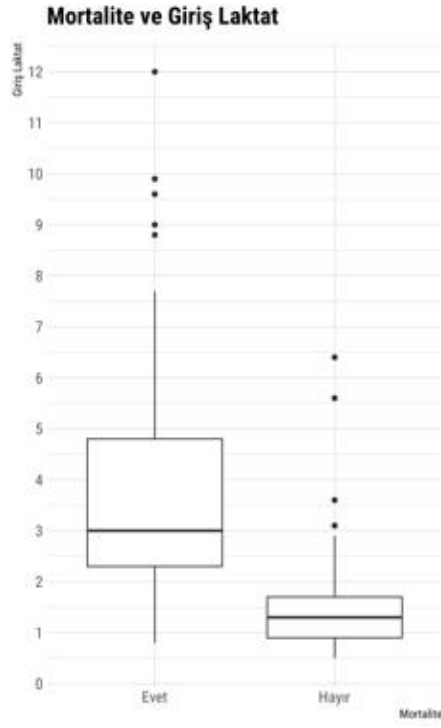
Hastalar ek hastalıkları ve yaş yönünden, mortaliteye göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 11: Yoğun bakıma giriş Laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Toplam (N=118) | p-değeri |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| WBC | | | | 0.897 |
| Ort. (Std. Sapma) | 15.587 (9.829) | 14.853 (6.959) | 15.208 (8.439) | |
| HB | | | | 0.475 |
| Ort. (Std. Sapma) | 10.202 (1.844) | 10.508 (1.901) | 10.360 (1.872) | |
| HCT | | | | 0.371 |
| Ort. (Std. Sapma) | 32.102 (5.607) | 33.277 (5.515) | 32.709 (5.567) | |
| PLT | | | | 0.147 |
| Ort. (Std. Sapma) | 228.912 (149.71) | 258.164 (141.64) | 244.034 (145.71) | |
| Kreatin | | | | 0.019 |
| Ort. (Std. Sapma) | 2.454 (1.660) | 2.191 (2.973) | 2.318 (2.422) | |
| Bilirubin | | | | 0.110 |
| Ort. (Std. Sapma) | 2.401 (3.949) | 1.178 (1.462) | 1.769 (2.990) | |
| Na | | | | 0.779 |
| Ort. (Std. Sapma) | 139.351 (8.176) | 138.557 (6.373) | 138.941 (7.279) | |
| K | | | | 0.017 |
| Ort. (Std. Sapma) | 4.302 (0.905) | 3.972 (0.706) | 4.131 (0.821) | |
| pH | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 7.340 (0.102) | 7.400 (0.086) | 7.371 (0.099) | |

Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde, hemoglobin, hematokrit, WBC ve platelet değerleri arasında mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Biyokimya parametreleri (Na, K, Kreatinin, Bilirubin) ve pH değerleri incelendiğinde ise, mortalite gözlenen olguların serum K, kreatinin değeri; mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir.

Mortalite gözlenen olguların pH değeri; mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,01$).

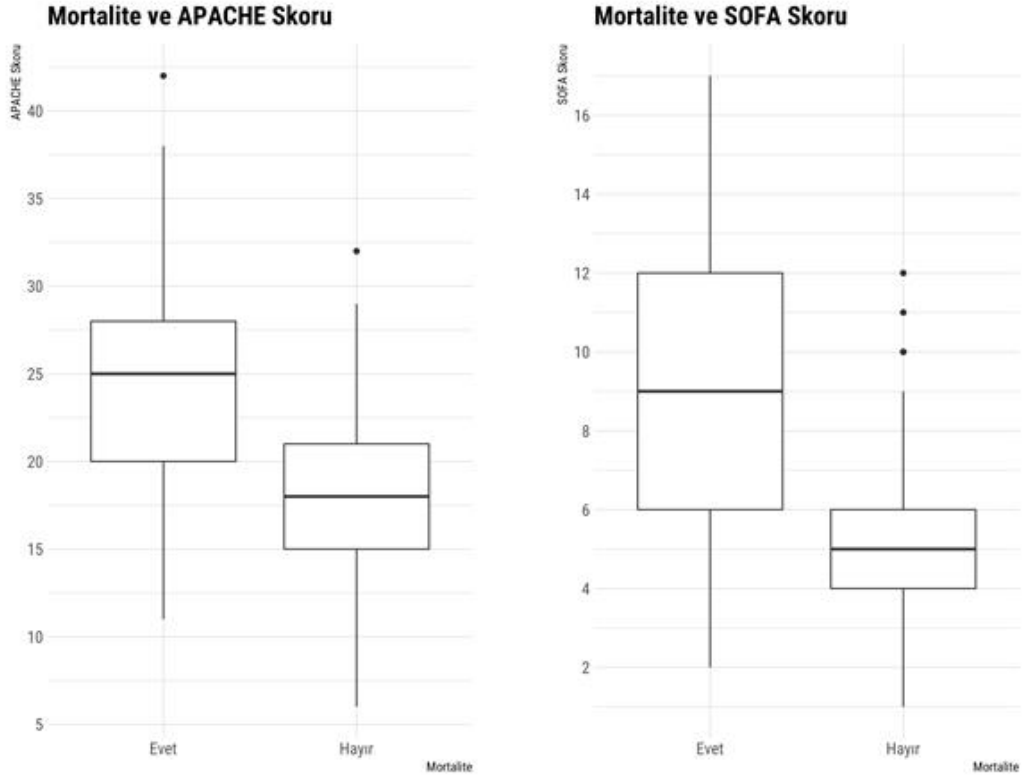


Şekil 4: Mortaliteye göre, giriş, 6., 12., 24. saat laktat ölçümlerinin dağılımı

Tablo 12: Mortaliteye göre, giriş , 6., 12. ve 24. saat laktat ölçümlerinin değerlendirilmesi

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Toplam (N=118) | p-değeri |
|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| Giriş Laktat | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 3.896 (2.486) | 1.544 (1.054) | 2.681 (2.218) | |
| Medyan | 3.000 | 1.300 | 1.950 | |
| Min - Maks | 0.800 - 12.000 | 0.500 - 6.400 | 0.500 - 12.000 | |
| 6 Saat Laktat | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 3.395 (2.242) | 1.680 (1.936) | 2.545 (2.257) | |
| Medyan | 2.700 | 1.300 | 1.900 | |
| Min - Maks | 0.600 - 10.500 | 0.400 - 15.000 | 0.400 - 15.000 | |
| 12 Saat Laktat | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 3.943 (3.863) | 1.812 (2.888) | 2.859 (3.552) | |
| Medyan | 2.400 | 1.450 | 1.900 | |
| Min - Maks | 0.500 - 19.000 | 0.400 - 23.000 | 0.400 - 23.000 | |
| 24 Saat Laktat | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 4.135 (4.878) | 1.566 (2.092) | 2.772 (3.877) | |
| Medyan | 2.100 | 1.200 | 1.500 | |
| Min - Maks | 0.400 - 26.000 | 0.600 - 17.000 | 0.400 - 26.000 | |

Şekil 4’de 6., 12. ve 24. saat laktat değerleri ve Mortalite ilişkisine dair kutu grafikleri görülmektedir. Mortalite gözlemlenen tüm hastalarda laktat seviyeleri mortalite gözlemlenmeyen hastalara göre daha yüksektir. Şekilde görülen bu durum Tablo 12’de de istatistiksel olarak sunulmuştur. Tabloda mortalite gözlenen olguların giriş, 6., 12. ve 24. saat laktat değerlerinin; mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,01).



Şekil 5: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş SOFA ve APACHE II skorlarının dağılımı

Tablo 13: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş SOFA ve APACHE II skorlarının değerlendirilmesi

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Toplam (N=118) | p-değeri |
|---------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|
| SOFA Skoru | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 9.228 (3.601) | 5.328 (2.501) | 7.212 (3.639) | |
| Medyan | 9.000 | 5.000 | 6.000 | |
| Min - Maks | 2.000 - 17.000 | 1.000 - 12.000 | 1.000 - 17.000 | |
| APACHE Skoru | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 24.491 (6.735) | 18.000 (4.970) | 21.136 (6.707) | |
| Medyan | 25.000 | 18.000 | 20.000 | |
| Min - Maks | 11.000 - 42.000 | 6.000 - 32.000 | 6.000 - 42.000 | |

Şekil 5'te APACHE II ve SOFA skorları ile Mortalite ilişkisine dair kutu grafikleri görülmektedir. Şekilden de görüldüğü üzere mortalite gözlemlenen tüm hastalarda APACHE II ve SOFA skorları, mortalite gözlemlenmeyen hastalara göre daha yüksektir. Şekilde görülen bu durum Tablo 13'de de istatistiksel olarak test edilmiştir. Mortalite gözlenen olguların; giriş SOFA ve APACHE II skorları, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

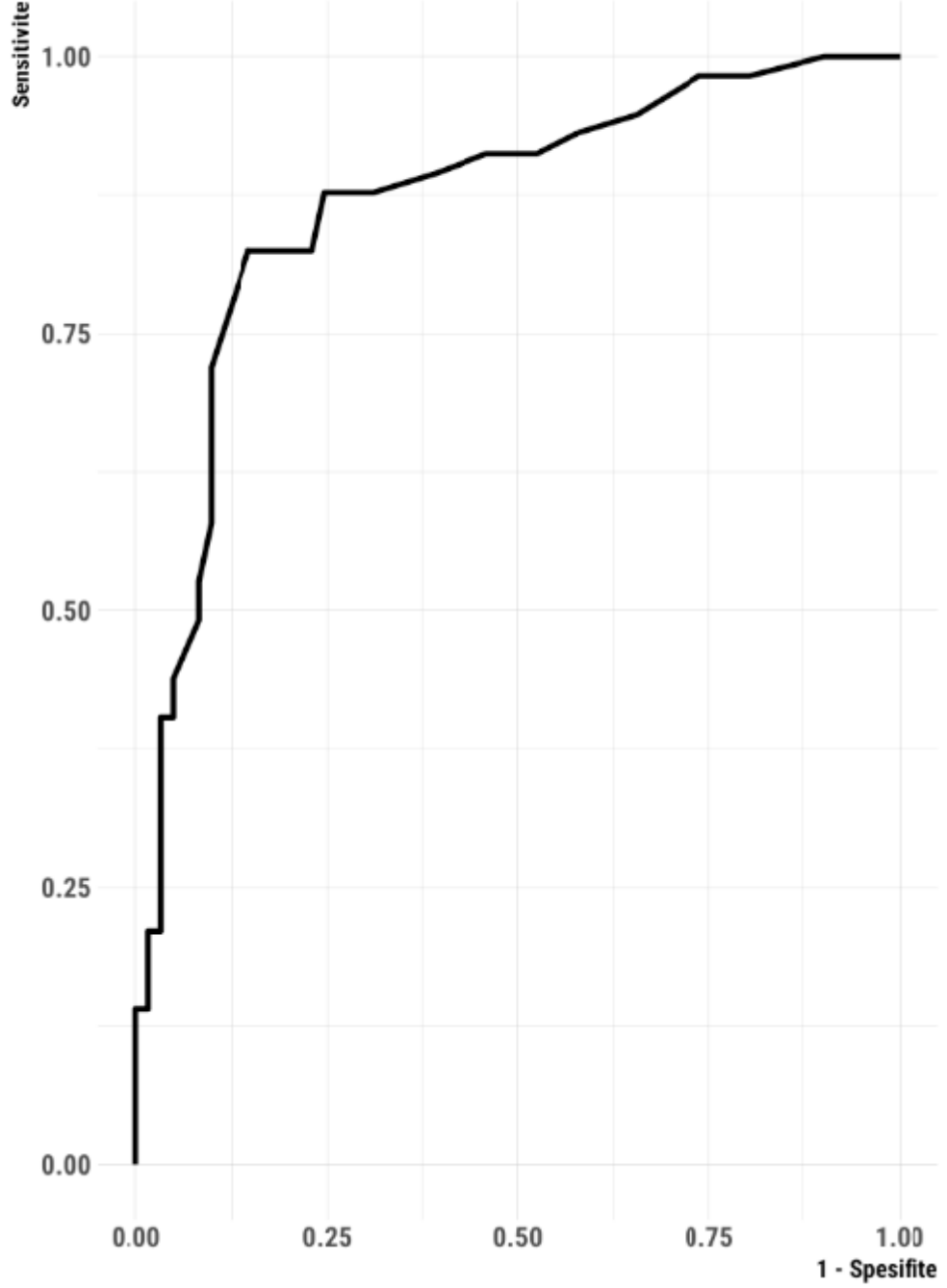
Tablo 14: Mortaliteye göre yoğun bakıma giriş CRP ve PCT ölçümlerinin değerlendirilmesi

| Mortalite | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Total (N=118) | p-değeri |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| CRP | | | | 0.040 |
| Ort. (Std. Sapma) | 19.452 (9.283) | 16.114 (9.736) | 17.726 (9.626) | |
| Medyan | 18.840 | 12.800 | 16.565 | |
| Min - Maks | 0.870 - 40.540 | 2.040 - 41.200 | 0.870 - 41.200 | |
| PCT | | | | < 0.001 |
| Ort. (Std. Sapma) | 30.522 (60.362) | 10.243 (18.027) | 19.860 (44.506) | |
| Medyan | 11.380 | 1.370 | 3.310 | |
| Min - Maks | 0.240 - 349.000 | 0.220 - 74.200 | 0.220 - 349.000 | |

Mortalite gözlenen olguların; giriş CRP ve PCT değerleri, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Mortaliteye göre Giriş Laktat ölçümlerine ilişkin ROC Eğrisi

AUC: 0.867 [0.7993, 0.9347] / Optimal Kesme Noktası 2.2



Şekil 6: Mortaliteye göre Giriş Laktat ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

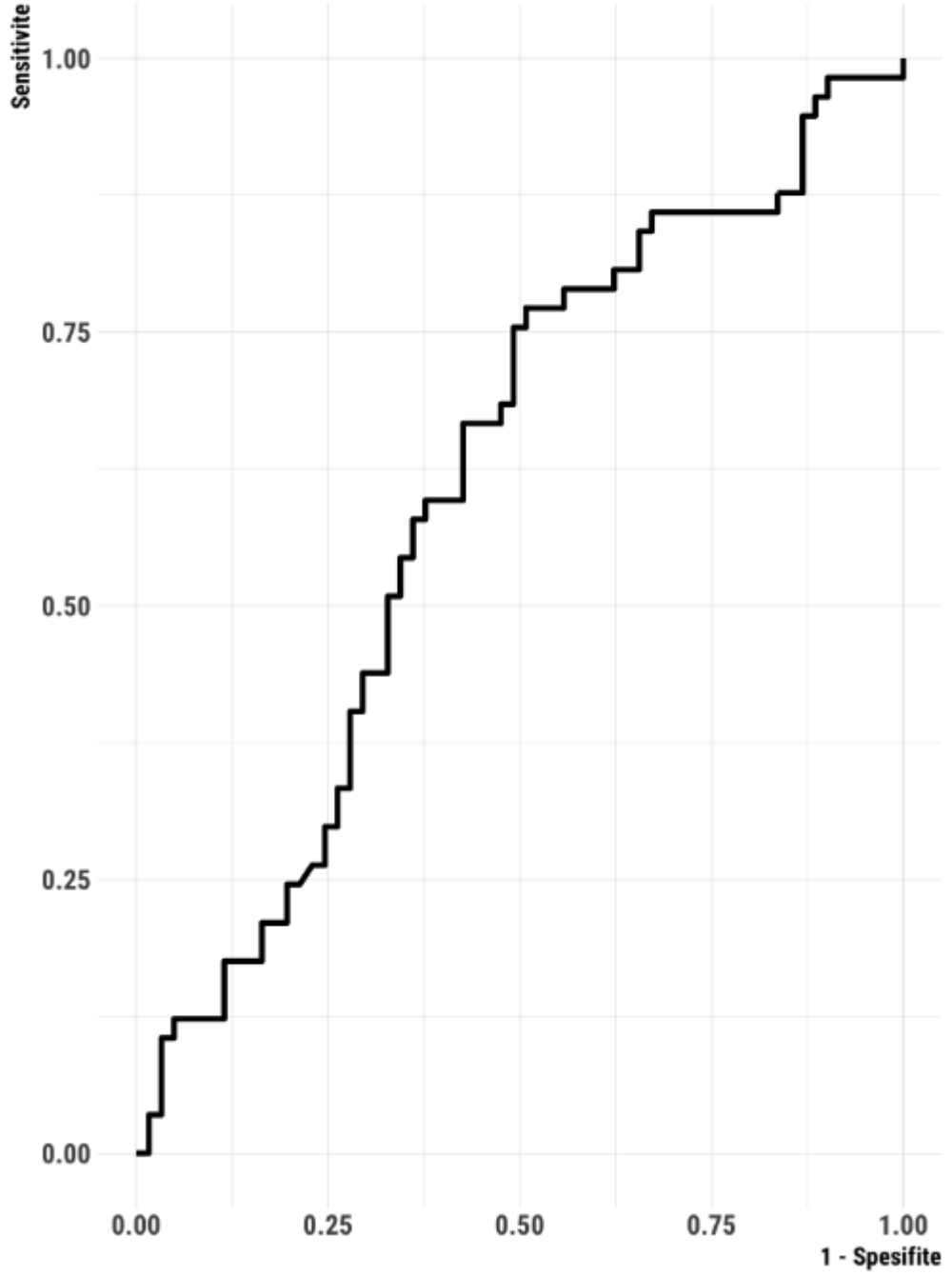
Tablo 15: Mortalite ile Giriş Laktat değeri (Kesme değeri 2,2 mmol/L) ilişkisi

| | Mortalite | | | p-değeri |
|---|------------------|--------------|---------------|-------------------|
| | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Total (N=118) | |
| Giriş Laktat ≥ 2.2 | | | | < 0.001 |
| Evet | 47 (%82.5) | 9 (%14.8) | 56 (%47.5) | |
| Hayır | 10 (%17.5) | 52 (%85.2) | 62 (%52.5) | |

Şekil 6’te görüldüğü üzere yapılan ROC analizi sonrasında optimal kesme noktası giriş laktat için $\geq 2,2$ mmol/L olarak belirlenmiştir. Mortalite durumuna göre hastalar giriş laktat seviyesi $\geq 2,2$ mmol/L olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmektedir (Tablo 15). Bu değere göre sensitivitesi (Duyarlılık) %82.5 ve spesifite (Özgüllük) %85.2’tir.

Mortaliteye göre CRP ölçümlerine ilişkin ROC Eğrisi

AUC: 0.6099 [0.5068, 0.7129] / Optimal Kesme Noktası: 12.58



Şekil 7: Mortaliteye göre CRP ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

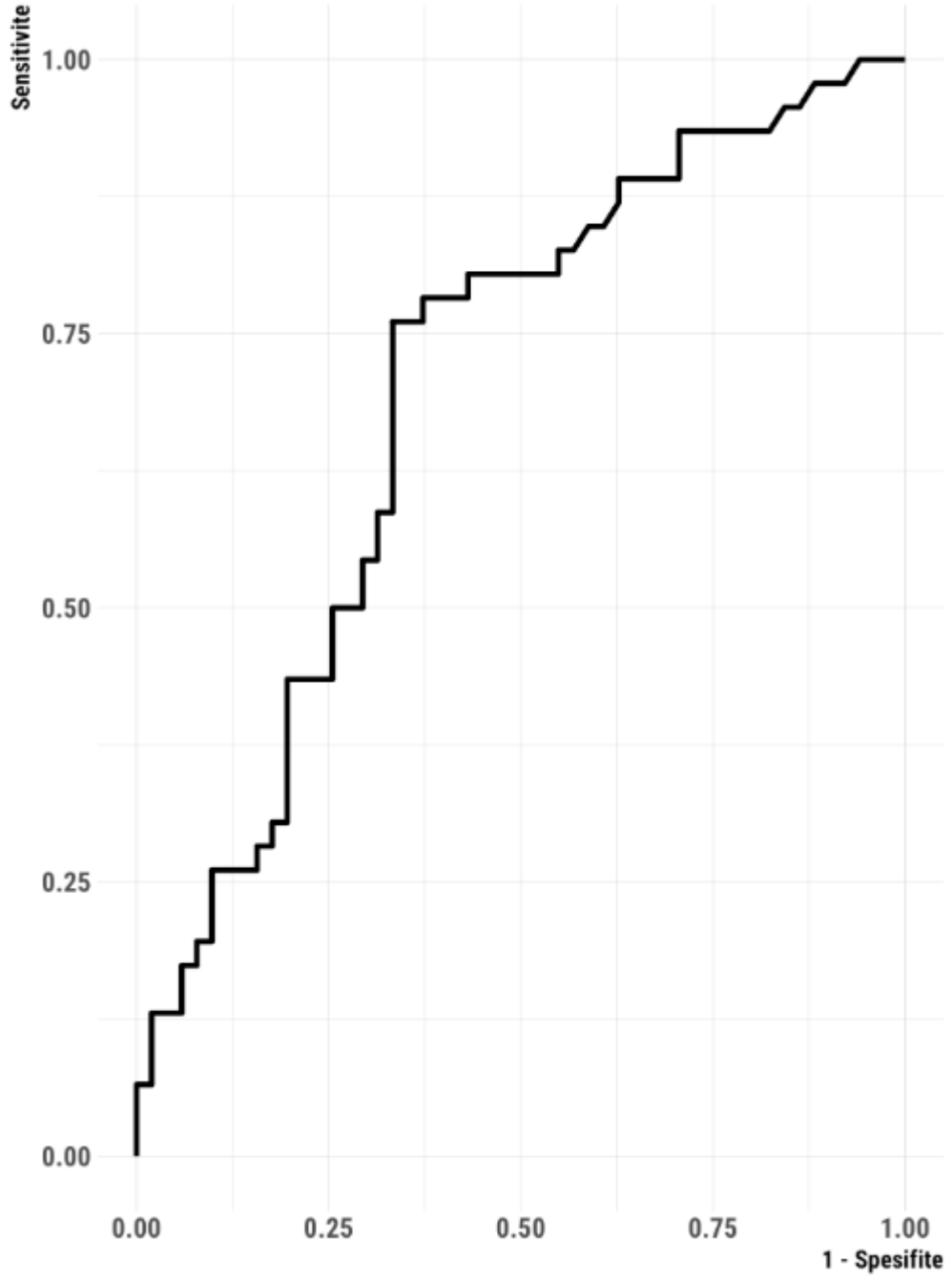
Tablo 16: Mortalite ile CRP değeri (Kesme değeri 12,58 mg/dL) ilişkisi

| | Mortalite | | | p-değeri |
|----------------------------------|------------------|--------------|---------------|----------|
| | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Total (N=118) | |
| CRP\geq12,58 | | | | 0.003 |
| Evet | 44 (%77.2) | 31 (%50.8) | 75 (%63.6) | |
| Hayır | 13 (%22.8) | 30 (%49.2) | 43 (%36.4) | |

şekil 7'te görüldüğü üzere yapılan ROC analizi sonrasında optimal kesme noktası CRP için \geq 12,58 mg/dL olarak belirlenmiştir. Mortalite durumuna göre hastalar CRP seviyesi 12,58 mg/dL'den büyük olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (Tablo 16). Bu değere göre sensitivitesi (Duyarlılık) %77.2 ve spesifite (Özgüllük) %49.2'dir.

Mortaliteye göre PCT ölçümlerine ilişkin ROC Eğrisi

AUC: 0.6971 [0.5915, 0.8028] / Optimal Kesme Noktası: 3



Şekil 8: Mortaliteye göre PCT ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

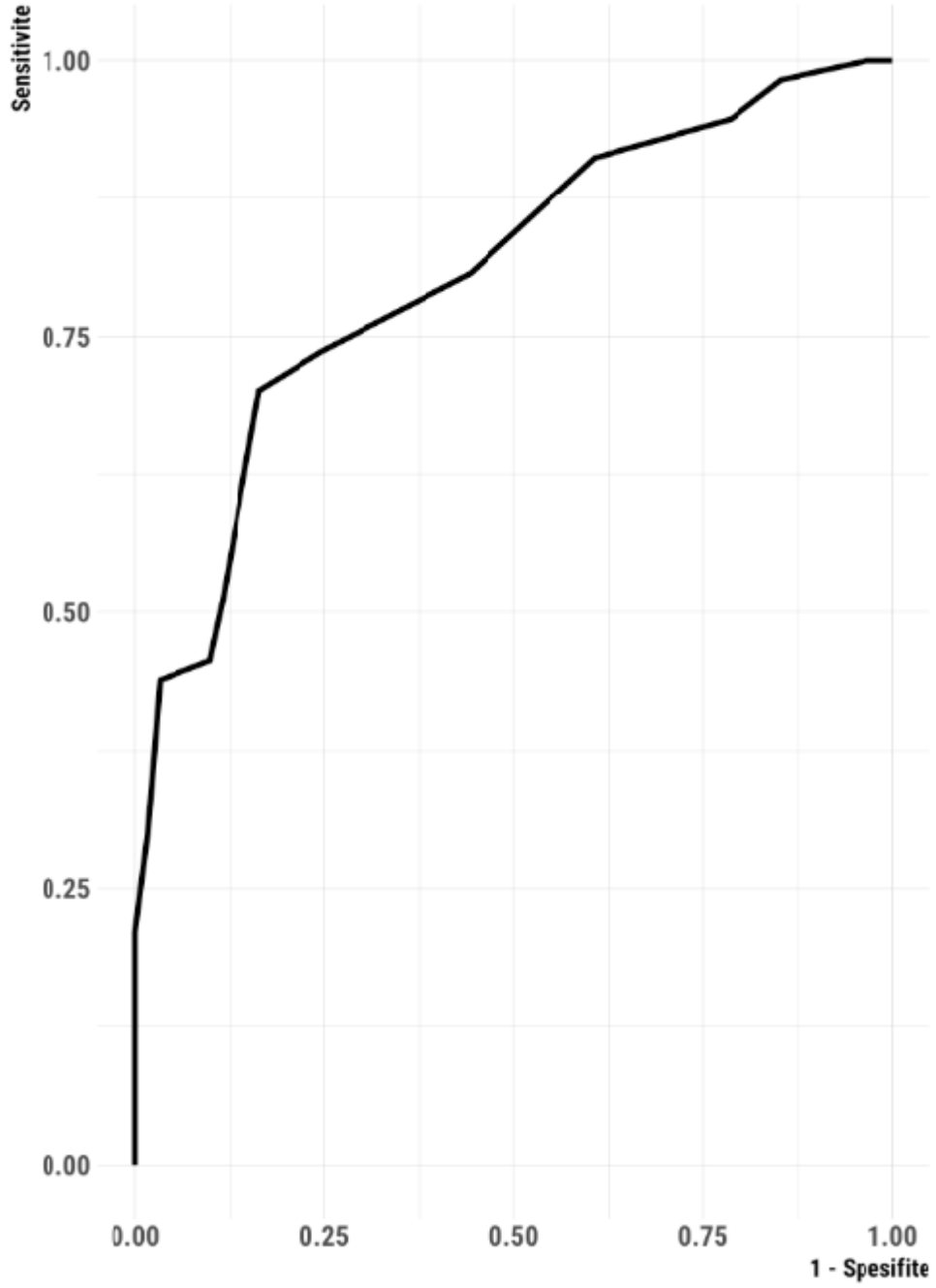
Tablo 17: Mortalite ile PCT değeri (Kesme değeri 3 ng/mL) ilişkisi

| | | Mortalite | | | |
|--------------|--|------------------|--------------|---------------|----------|
| | | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Total (N=118) | p-değeri |
| PCT≥3 | | | | | < 0.001 |
| Evet | | 35 (%76.1) | 17 (%33.3) | 52 (%53.6) | |
| Hayır | | 11 (%23.9) | 34 (%66.7) | 45 (%46.4) | |

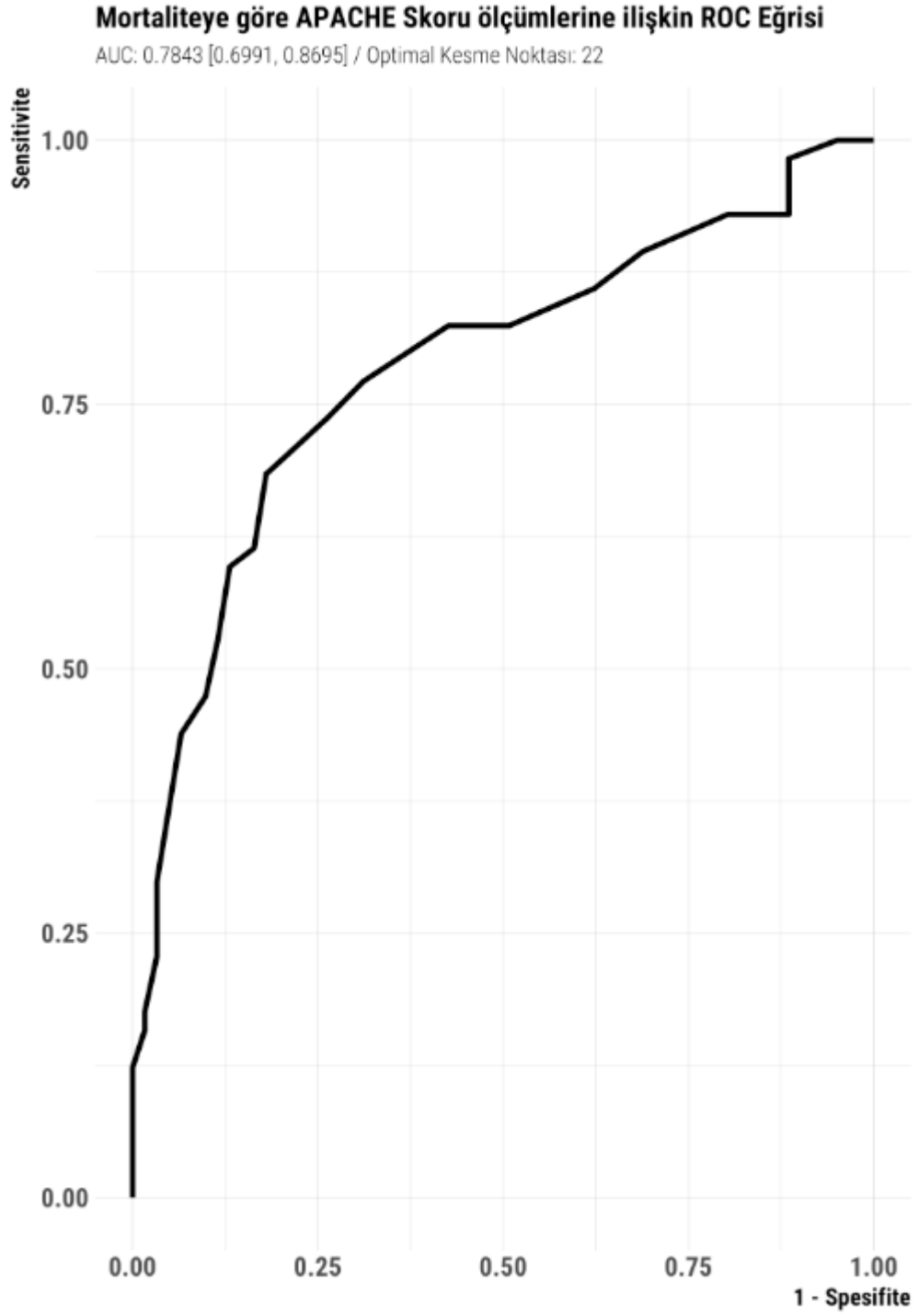
şekil 8'de görülen mortalite ile PCT parametresi arasnda yapılan ROC analizine göre, optimal kesme noktası değeri ≥ 3 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu değere göre yapılan istatistiksel analiz sonrası iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu değerin sensitivitesi (Duyarlılık) %76.1 ve spesifite (zgllk) %66.7'dir (Tablo 17).

Mortaliteye göre SOFA Skoru ölçümlerine ilişkin ROC Eğrisi

AUC: 0.8064 [0.7279, 0.885] / Optimal Kesme Noktası: 8



Şekil 9: Mortaliteye göre SOFA ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

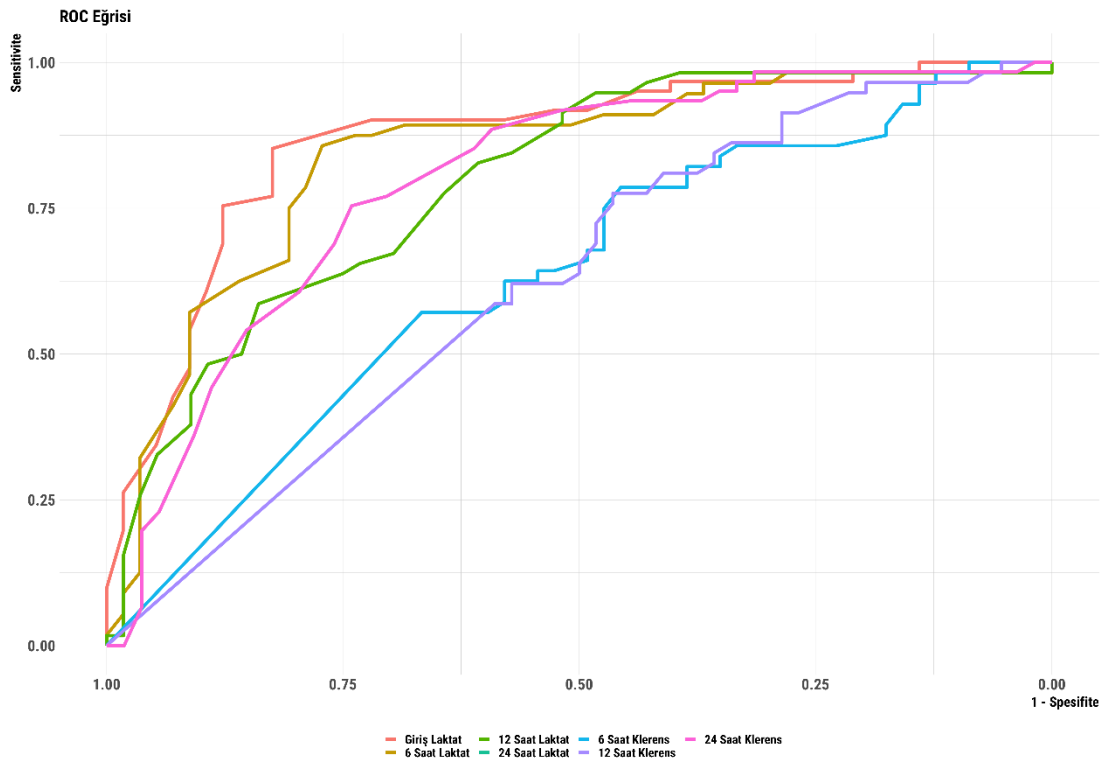


Şekil 10: Mortaliteye göre APACHE II ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 19: Mortalite ile APACHE II değeri (Kesme değeri 22) ilişkisi

| Mortalite | | | | |
|------------------------------------|-------------|--------------|---------------|----------|
| | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | Total (N=118) | p-değeri |
| APACHE \geq 22 | | | | < 0.001 |
| Evet | 39 (%68.4) | 11 (%18.0) | 50 (%42.4) | |
| Hayır | 18 (%31.6) | 50 (%82.0) | 68 (%57.6) | |

şekil 10'da görülen ROC analizine göre mortalite ile APACHE II skoru parametresinin, ≥ 22 olarak bulunan optimal kesme noktası değeri kullanılarak yapılan ve Tablo 19'da görülen istatistiksel analize göre gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu değere göre sensitivitesi (Duyarlılık) %68.4 ve spesifite (zgllk) %82'dir.



şekil 11: Mortaliteye göre Laktat Klerensleri ölümlerine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 20: Mortalite ile Laktat klerenslerinin optimal kesme noktalarına göre ilişkisi

| | Mortalite | | Total (N=118) | p-değeri |
|-------------------------------|----------------|-----------------|---------------|----------|
| | Evet (N=57) | Hayır (N=61) | | |
| 6 saat Klerens<17 | | | | 0.007 |
| Hayır | 26 (%45.6) | 12 (%21.4) | 38 (%33.6) | |
| Evet | 31 (%54.4) | 44 (%78.6) | 75 (%66.4) | |
| 12 saat Klerens< 23 | | | | 0.007 |
| Hayır | 26 (%46.4) | 13 (%22.4) | 39 (%34.2) | |
| Evet | 30 (%53.6) | 45 (%77.6) | 75 (%65.8) | |
| 24 saat Klerens<16 | | | | 0.013 |
| Hayır | 31 (%57.4) | 21 (%34.4) | 52 (%45.2) | |
| Evet | 23 (%42.6) | 40 (%65.6) | 63 (%54.8) | |

Laktat klerensleri ve mortalite ilişkili ROC analizi yapılarak 6, 12 ve 24 saatlik laktat klerenslerinin optimal kesme noktası değerleri hesaplanmıştır (Şekil 11). Tablo 20’de bu sonuçlara göre yapılan istatistiksel analiz verilmiştir. Mortaliteye göre gruplandırma yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. 6 saatlik laktat klerensinin 17 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi %54.4 ve spesifite %21.4 , 12 saatlik laktat klerensinin 23 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi %53.6 ve spesifite %22.4 , 24 saatlik laktat klerensinin 16 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi %42.6 ve spesifite %34.4 olarak bulunmuştur.

Tablo 21: Değişkenlerin Eğri Altı Alanları (AUC), Özgüllük ve Duyarlılıkları

| | AUC | %95 Güven Aralığı | Spesifite | Sensitivite | Z-Değeri | p-değeri |
|-----------------|--------------|-------------------|-----------|-------------|----------|----------|
| Giriş Laktat | 0.867 | 0.799 - 0.935 | %85.2 | %82.5 | -10.681 | 0.000 |
| WBC | 0.493 | 0.387 - 0.599 | % 6.6 | %84.2 | 0.127 | 0.899 |
| CRP | 0.610 | 0.507 - 0.713 | %49,2 | %77.2 | -2.039 | 0.041 |
| PCT | 0.697 | 0.592 - 0.803 | %66,7 | %76.2 | -3.671 | 0.000 |
| SOFA | 0.806 | 0.728 - 0.885 | %83,6 | %70.2 | -7.715 | 0.000 |
| APACHE | 0.784 | 0.699 - 0.869 | %82 | %68.4 | -6.594 | 0.000 |
| 6 Saat Laktat | 0.839 | 0.762 - 0.915 | %85.7 | %77.2 | -8.589 | 0.000 |
| 12 Saat Laktat | 0.796 | 0.715 - 0.878 | %82.8 | %60.7 | -7.114 | 0.000 |
| 24 Saat Laktat | 0.798 | 0.714 - 0.881 | %75.4 | %74.1 | -6.742 | 0.000 |
| 6 Saat Klerens | 0.633 | 0.535 - 0.731 | %21.4 | %54.4 | -2.591 | 0.010 |
| 12 Saat Klerens | 0.623 | 0.526 - 0.719 | %22.4 | %53.6 | -2.495 | 0.013 |
| 24 Saat Klerens | 0.614 | 0.515 - 0.714 | %34.4 | %42.6 | -2.267 | 0.023 |

Tüm değişkenler için optimal kesme noktaları ile mortalite oranları değerlendirilmiş ve WBC dışındaki tüm değişkenlerin standart teste göre eğri altında kalan alanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). En iyi eğri altında kalan alan (AUC), giriş laktat değeri (0,867; % 95 CI 0,799-0,935) ve 6 saat laktat değeri (0.839; % 95 CI 0.762 - 0.915) için elde edilmiştir. Skorlama sistemleri içinde ise SOFA skoru (0,806; % 95 CI 0,728-0,885) için elde edilmiştir. Laktat klerensleri için elde edilen eğri altı alanların, mortalite tahmini için etkinliğinin düşük olduğu görülmüştür.

Lojistik Regresyon Analizi

Lojistik regresyon bağımlı değişken ikili değerler aldığıında (0 ve 1 gibi) kullanılan bir yöntemdir. Çalışmamızda mortalite değişkeni lojistik regresyon analizinde bağımlı değişken olarak kullanılmış ve hastalara ait farklı değişkenlerin mortalite olasılığını nasıl etkilediği incelenmiştir. Analize ait sonuçlar (model katsayıları yerine olasılık oranları (odds ratio) rapor edilmiştir) Tablo 22’de görülmektedir.

Tablo 22: Lojistik Regresyon Tahmin Sonuçları

| Mortalite | Olasılık Oranı | [95% Conf. Interval] | | P> z |
|-----------------------------|----------------|----------------------|----------|--------------|
| Cinsiyet (Erkek) | 6.53041 | 1.386787 | 30.75185 | 0.018 |
| Hipotansiyon varlığı | 29.78276 | 2.147843 | 412.9782 | 0.011 |
| Giriş Laktat | 11.95222 | 2.191956 | 65.17264 | 0.004 |
| Vazopressor ihtiyacı olması | 114.9876 | 3.556033 | 3718.23 | 0.007 |
| Apache skoru | 1.299569 | 1.104504 | 1.529085 | 0.002 |
| Sofa skoru | 1.399183 | .9441267 | 2.07357 | 0.094 |
| CRP | 1.080218 | .9935933 | 1.174395 | 0.070 |
| Prokalsitonin(PCT) | .9753841 | .9407868 | 1.011254 | 0.176 |
| 6. Saat Laktat | .1750537 | .0070996 | 4.316265 | 0.287 |
| 12. Saat Laktat | 1.278904 | .1559886 | 10.48536 | 0.819 |
| 24. Saat Laktat | 1.566236 | .6604277 | 3.714403 | 0.309 |
| 6 Saatlik Laktat Klerensi | .9832874 | .9119926 | 1.060156 | 0.661 |
| 12 Saatlik Laktat Klerensi | .958667 | .8911964 | 1.031246 | 0.257 |
| 24 Saatlik Laktat Klerensi | 1.016286 | .9514739 | 1.085512 | 0.631 |
| Ek Hastalık olması | .8226703 | .0941329 | 7.189691 | 0.860 |

Tablodan da görüldüğü üzere cinsiyet, hipotansiyon, giriş laktat, vazopressor ihtiyacı ve Apache skoru istatistiki olarak anlamlı şekilde mortaliteyi etkilemektedir. Erkeklerin mortalite olasılığının kadınlara göre 6.53 kat fazla olduğu görülmektedir.

Benzer biçimde hastanın yoğun bakıma geliş anında hipotansiyonunun olması mortaliteyi 29,78 kat arttırmakta, vasopressor ihtiyacının olması ise mortaliteyi 114,98 kat arttırmaktadır. Giriş laktat seviyesinde ve APACHE skorunda meydana gelen bir birimlik artış mortaliteyi sırasıyla 11,95 ve 1,29 kat arttırmaktadır.

6., 12. ve 24. saatlik laktat değerleri ve klerensleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Sepsis, dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir ve tedavi maliyeti yüksektir. ABD'de sepsis insidansı, son on yılda yıllık %13 oranında kademeli bir şekilde artmıştır ve gelecekte sağlık hizmeti yükünün önemli bir oranını oluşturacağı tahmin edilmektedir (53-55).

Yüksek gelirli 7 ülkede yapılan, 27 çalışmanın meta analizinde, dünya genelinde yıllık 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon ağır sepsis vakasının olduğu tahmin edilmektedir (11).

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) pratiğinde, son 15 yılda görülen iyileşmelere rağmen, sepsis %30-50 arasında mortalite oranları ile yaşamı tehdit eden bir durum olmaya devam etmektedir (6,56).

Ülkemizde ise sepsis sıklığını gösteren bulgular kısıtlıdır. Baykara ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada, ağır sepsis ve septik şok ölüm oranı, sırasıyla (%55,7 ve %70,4) oldukça yüksek derecede olduğu bildirilmiştir (12).

Yüksek mortalite riski olan bu hastaları sepsisin erken fazlarında ayırt etmek, agresif tedaviye daha erken başlamak ve yakın monitörizasyon yapmak gereklidir. Bu durumu öngörebilmek için literatürde yapılmış pekçok çalışma vardır. Ancak sepsisin oldukça kompleks ve heterojen bir tablo olması, bu durumu aydınlatmak için zorlayıcıdır (57).

En iyi terapötik yaklaşım ve uygun bakım alanı seçimi hakkında zamanında kararlar vermek sağlık hizmetinde çok önemli olduğu için, ölüm riski yüksek olan hastaların erken sınıflandırılması ve tanınması ciddi klinik yaklaşımlar gerektirmektedir (58). Bu sebeplerle erken dönemde sepsis prognozu için etkili faktörler bulmak elzemdir.

Sepsisin geniş ve kesin olmayan tanımlamaları nedeniyle, tanı, prognoz ve tedavi yöntemlerine yardımcı olabilecek kesin bir biyobelirteç belirlenememiştir. Literatürde, sepsisin prognozunu belirlemede yardımcı olabilecek birçok biyobelirteç önerilmiştir (26,27).

Bu çalışmada, sepsis tanısı almış hastalarda, yoğun bakıma giriş laktat, CRP, PCT değerleri ve yoğun bakımda 6., 12., 24. saat laktat klirensi düzeylerinin mortalite ile ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.

Çalışmaya 59'u erkek, 59'u kadın olmak üzere toplam 118 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 18-94 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 69,051 (± 14.721) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet, mortaliteye göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde 1060 hastayı içeren bir çalışmada, bizim bulgularımıza benzer şekilde, yaş ve mortalite arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (34). Geung Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamışken ($p = 0,526$) erkek cinsiyetteki mortalitenin daha fazla olması dikkat çekmiştir(59). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde, erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre, mortalite açısından 6.53 kat daha riskli olduğu saptanmıştır (Tablo 22).

Birçok çalışmada, eşlik eden hastalıkların sepsis gelişiminde ve sepsis gelişen hastalarda oluşan ölüm oranı üzerine etkisinin olduğu belirtilmiştir. Özellikle DM, kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, hiposplenizm ve malignite gibi bağışıklığı baskılanmış hastalıklarda sepsis gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir (8,60,61).

Bu çalışmada, eşlik eden en sık hastalık olarak HT saptandı ve eşlik eden hastalıklarla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 4).

Yoğun bakım koşullarında ve tedavilerinde farklılıklar olması nedeniyle, sepsisin mortalite oranı ülkeler ve kıtalar arasında dahi farklılıklar göstermektedir.

Çok merkezli iki araştırmaya göre, dünyanın en hızlı büyüyen ülkesi olan ve dünya nüfusunun beşte birini oluşturan Çin'de, ağır sepsis sıklığı ve mortalitesinin hala yüksek olduğu bildirilmiştir (% 48,7 ve % 33,5) (62,63).

Her ne kadar sepsis mortalite oranı, son 20 yılda batı ülkelerinden gelen son raporlarda gösterildiği gibi destekleyici bakımdaki gelişmeler nedeniyle azalmış olsa

da, tüm dünyada ölüm oranı hala kabul edilemez derecede yüksektir (12). Bu çalışmada da mortalite oranı literatürü destekler nitelikte yüksek saptanmıştır (%48,3).

Sepsiste laktat düzeyi yükselmesi, hücresel mekanizma bozulması, aerobik solunumun azalması, doku oksijenasyon yetersizliği ve hepatik klirensin bozulmasına bağlı olarak gelişir (6). Çok sayıda çalışma, dolaşım yetersizliğinde, global doku hipoksisinin tanısal ve prognostik belirteci olarak laktatın kullanılabileceğini göstermiştir.

Serum başlangıç laktat değeri yüksek olan sepsis hastalarında, mortalite oranı daha yüksektir ve bunun diğer organ yetmezliği göstergelerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (5,33,64).

Eski sepsis tanımlamalarına göre yapılan çalışmalarda, hastalar sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok olarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmalarda yüksek serum laktat seviyelerinin, yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (33,66-68). Bu çalışmada da hastaların yoğun bakıma geliş laktat değerleri incelendiğinde; mortalite gerçekleşen olguların giriş laktat düzeyi ölçümlerinin, yaşayan olguların giriş laktat düzeyi ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0,001$). Ortalama giriş laktat düzeyi; yaşayan olgularda 1.54 ± 1.05 iken, mortalite gerçekleşen olgularda 3.89 ± 2.48 olarak bulunmuştur.

Singer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, laktatın özellikle 4 mmol/L nin üzerinde olmasının sepsis hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69).

Casserly B. ve arkadaşları tarafından 28150 hasta ile yapılan prospektif bir araştırmada, laktat değerleri >4 mmol/L olan grubun mortalitesini % 45,5 oranında saptanmıştır, neredeyse hastaların yarısı gibi büyük bir oran söz konusudur, fakat ilginç olan bu değer altındaki hastaların mortalitesinin de, küçümsenecek bir değerde olmamasıdır (%29) (70). Bu çalışmada, ortalama giriş laktat düzeyi; yaşayan olgularda 1.54 ± 1.05 iken, mortalite gerçekleşenlerde, ortalama laktat düzeyi 3.89 ± 2.48 olarak saptanmıştır (Tablo 12). Dolayısıyla, çalışmamızdan çıkan sonuçlar neticesinde, 4 mmol/Lden daha düşük laktat değerlerinin de mortalite açısından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Yine Hsien-Hung Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, geliş serum laktat düzeyi 4 ve üstü olan hastalarda mortalite ile güçlü ilişki tespit edilmiştir ($p<0,01$). Serum laktat düzeyi 2 ve 4 arası olan grupta ise, serum laktat düzeyi 2'nin altında olan gruba göre mortalite anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (71).

Varis E ve arkadaşları tarafından 496 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, laktat değerleri >2 mmol/L üzerinde olan grubun mortalitesinin, düşük olan gruba göre fazla olduğu ve 72 saatten uzun hiperlaktateminin, bağımsız olarak 90 günlük mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72). Bu çalışmada en son laktat değeri, 24. saatte ölçülmüş olup, giriş laktat değerinde olduğu gibi, 24. saat laktat değerinde 28 günlük mortalite açısından, mortalite gerçekleşen grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaşlı (>65 yaş) hastalar üzerinde yaptığı çalışmada; 40 sepsis hastası, 40 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmıştır. Serum laktat düzeyleri sepsis hastalarında $3\pm 2,52$ mmol/L, sağlıklı gönüllülerde $1,2 \pm 0,5$ mmol/L bulunmuş ve sepsis hastalarında belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Aynı çalışmanın devamında sepsis hastaları prognostik kriter olarak mortalite yönünden değerlendirilmiş ve laktat seviyesi 2,2 mmol/L'lik bir kesme değeri, % 66,7 duyarlılığa ve % 81 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur(73). Bu çalışmada da laktat, kesme değeri $\geq 2,2$ mmol/L için %82,5 duyarlılık ve %85,2 özgüllüğe sahipti, fakat çalışmamızda yaş sınırlası 18 yaş ve üzeri olarak belirlenmişti.

Bu çalışmada, mortalite gözlenen olguların giriş, 6.,12. ve 24. saat laktat değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Laktat değerlerinin spesifite, sensivite ve eğri altındaki alan hesaplamalarına bakıldığında en iyi değerler giriş laktat değeri (AUC 0,867, Spesifite %85,2 ve Sensitivite %82,5) ve 6. saat laktat değeri (AUC 0.839; Spesifite %85,7 ve Sensitivite %77,2) için elde edilmiştir. Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular eşliğinde, yoğun bakımda ölçülen giriş laktat değerinin mortalite açısından önemli bir parametre olmasının yanısıra, seri laktat ölçümlerinin, özellikle 6. Saat laktat düzeyinin, mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda, laktat düzeyinin hasta kliniğiyle yakından ilişkili olduğu ve laktat düzeyinin düşürülmesi ile klinikte düzelmeye sağlanabileceği belirtilmiştir (74-77).

Ancak 2016 yılında yayınlanan Sepsis – 3 kılavuzunda, izole laktat yüksekliğinin ölüm oranı açısından ciddi bir farklılığa yol açmadığı belirtilmiştir. Laktat seviyesinin klinik ağırlığını belirlemede yetersiz olduğu, ancak septik şok kliniğinde bir marker olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır (6).

Doku hipoperfüzyonunun belirteci olarak tek laktat ölçümünün duyarlılığı ve özellikleri çok sayıda çalışmada tartışılmıştır, ancak zaman içinde seri ölçümler veya laktat klirensinin organ yetmezliği ve mortalitenin saptanmasında daha iyi prognostik faktörler olabileceği bildirilmiştir.

Laktatın, resusitatif prosedürlerin herhangi bir aşamasında 4 mmol/L/üzerinde olması artmış mortaliteyle ilişkili olduğu aşikardır. Fakat normal ya da normale yakın laktat düzeylerinin prognoz belirlemede yetersiz olabileceği düşüncesi, laktatın klirensini ön plana çıkarmaktadır (78).

Laktat klirensinin, global doku hipoksisinin geri dönüşümünü gösterebileceği ve mortalite oranının azalması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Nguyen, H. B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 6. saat tedavi sonrası laktat klerensi yüksek olan hastaların, laktat klerensi düşük olanlara göre, prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, ağır sepsis ve septik şok hastalarında, 6 saatlik laktat klerens değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, %44,7 prediktiflik ve %84,4 spesifite değerlerine sahip olan <%10 laktat klirensi değerini, mortalite gösterme açısından en uygun prognostik parametre olarak belirtilmiştir (4).

Bir diğer çalışmada ise, tedaviye rağmen sepsis hastalarında kontrol laktat değerlerinin 4 mmol/L üzerinde seyretmesinin ve %20'den daha az laktat klirensi olmasının, mortaliteyle yakından ilişkili olduğu görülmüştür. İzlemde ve tedavide, laktat klirensinin %20 den daha fazla gerçekleşmesi için bir çaba gösterilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (79).

Laktat ve laktat klirensinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerini değerlendirmek amacıyla 2013 yılında Walker CA ve arkadaşları tarafından yapılan

başka bir çalışmada ise, giriş laktat değeri için optimal kesme noktası 4,2 mmol/L, AUC (eğri altında kalan alan) ise 0,68 olarak, 6 saatlik laktat klerensi için ise optimal kesme noktası %36, AUC 0.79 (95% CI, 0.68-0.90) olarak bulunmuştur. Bu değerlerle 6 saatlik laktat klerensinin, mortalite değerlendirme yönünden giriş laktat seviyesine göre daha iyi bir parametre olduğu belirtilmiştir (80).

Ryoo SM arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, hastalar laktat değerlerine göre ve laktat klirens değerlerine göre sınıflandırılmıştır. 6.saatten sonraki laktat ölçümlerinin (≥ 2 , ≥ 3 ve ≥ 4 mmol / L) ve laktat klirensi hesaplamalarının (<% 10, <% 20 ve <% 30) prognostik değeri mortalitede anlamlı farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, ≥ 2 mmol/L laktat seviyeleri, en yüksek sensitiviteye (% 85,3) sahip olarak bildirilmiştir (34).

Bu çalışmada ise ROC analizi yapılarak giriş laktat düzeyi ve 6 – 12 – 24 saatlik laktat klerenslerinin mortalite ilişkili optimal kesme noktaları hesaplandı. 6 saatlik laktat klerensinin %17 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi (Duyarlılık) %54.4 ve spesifitesi (Özgüllük) %21.4, 12 saatlik laktat klerensinin %23 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi %53.6 ve spesifitesi %22.4, 24 saatlik laktat klerensinin %16 olarak bulunan optimal kesme noktası değerine göre sensitivitesi %42.6 ve spesifitesi %34.4 olarak hesaplandı. Giriş laktat düzeyinin bulunan optimal kesme noktası $\geq 2,2$ mmol/L için ise, sensitivitesi %82.5 ve spesifitesi %85.2 ve AUC değeri 0,86 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre 6. saat laktat klirensi, 12. saat ve 24. saat laktat klirensine göre daha yüksek sensitivite oranına sahip olmasına rağmen, giriş laktat düzeyi $\geq 2,2$ optimal kesme noktası değerine göre %82.5 sensitivitesi ve %85.2 spesifitesi ile en değerli parametre olarak görülmektedir.

Sepsis hastalarının, antibiyoterapisi ve destek tedavilerine ilişkin gelişmelere rağmen, ne yazık ki sepsis insidansı giderek artmakta ve sepsise bağlı gelişen komplikasyonlar sonucunda ölüm oranları istenmeyen yükseklikte kalmaya devam etmektedir (81).

Bu nedenle hastaların başvuru anında mortalite riskini belirlemek ve uygun terapötik müdahaleleri sağlamak için çeşitli klinik skorlar geliştirilmiştir. Klinik pratikte en sık kullanılan klinik skorlar Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation (APACHE) II skoru ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorudur (82,83).

Chen ve arkadaşları YBÜ'ye alınan 301 hastadan oluşan çalışmalarında APACHE II skorunun mortalite ile ilişkisini değerlendirmiş, prognozu tahmin etme açısından anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (84). Fadaizadeh L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve bir yıllık periyod içerisinde YBÜ'de takip ettikleri toplam 415 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, APACHE II skoruyla mortalite arasında ilişkinin olduğu ve APACHE II skoru 27 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin arttığını gösterilmiştir (85). Ancak bu çalışmalarda sadece sepsis hastaları ele alınmamış, yoğun bakım genel hasta popülasyonunda APACHE II skoru değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada ise sadece sepsis hastaları çalışmaya dahil edilmiş olup, mortalite ile APACHE II skorunun ≥ 22 olarak bulunan optimal kesme noktası (cut-off) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu değere göre sensitivitesi (Duyarlılık) %68.4 ve spesifite (Özgüllük) %82'dir. Odds oranı 1.299 [95% CI: 1.104 - 1.529]'dir (Tablo 22).

SOFA skorunun mortalite ile ilişkisi Thorevska ve arkadaşlarının 104 medikal hasta grubundan oluşan çalışmasında araştırılmış, kaybedilen hastalarda daha yüksek SOFA skoru saptanmış ve mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (86).

Organ yetmezliği sepsisin sonuçlarını kötüleştirir. SOFA skoru ise organ yetmezliğini sayısal olarak değerlendirir. Alan E. Jones ve arkadaşları acil servis başvurusunda hipoperfüzyon bulguları olan ağır sepsis hastalarının sonuçlarını değerlendirmek için SOFA skorunun performansını değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya alınan 248 hastanın acil başvurularının 0. ve 72. saatinde SOFA skorları hesaplanmış ve değişimine bakılmıştır. Hastane içi mortaliteyi tahmin etmede SOFA için T0 grubunda eğri altında kalan alan 0.75 (% 95 güven aralığı 0.68-0.83) ve T72'de 0.84 (%95 güven aralığı 0.77-0.90) olarak saptanmıştır. Sonuçta, SOFA'nın saatler içindeki değişiminin hastane içi mortalite ile pozitif bir ilişkisi olduğu bulunmuş ve SOFA skorunun hipoperfüzyon bulguları ile kabul edilen şiddetli sepsis hastalarına uygulandığında hastanede sağkalım üzerine değerli prognostik bilgiler sağladığı belirlenmiştir (87).

F. innocent ve arkadaşları 2008-2010 yılları arasında yürüttükleri çalışmada acil servise başvuran 140 sepsis ve septik şoklu hastada tanıya yönelik erken prognostik sınıflama için güvenilir bir araç tanımlamayı planlamışlardır. Çalışmanın sonucunda, SOFA skorunun ciddi sepsis veya septik şoklu hastaların erken risk sınıflandırması için kabul edilebilir bir araç olduğu gösterilmiştir(88).Bir diğer çalışmada, 28 günlük mortalite, SOFA skoru ve başvuru sırasındaki APACHE II skoru açısından karşılaştırıldığında, sepsis grubunda sepsis olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (89).

Bu çalışmada mortalite ile SOFA parametresinin, ≥ 8 olarak bulunan optimal kesme noktası (cut-off) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu değere göre eğri altında kalan alan 0.80, sensitivitesi %70,2 ve spesifitesi %83,6'dır. Ancak çalışmada, kayıt yetersizliği nedeniyle sadece giriş SOFA skorunun mortalite ile ilişkisi değerlendirilebilmiştir.

Bununla birlikte, klinik ciddiyet skorlama sistemleri, klinik karar verme aşamasında yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, bilimsel çalışmalarda önem kazanmıştır. Son yıllarda, giderek artan klinik araştırmalar, sepsiste hastalık ilerlemesini tahmin etmek için ek bilgi verebilecek kan biyobelirteçlerini tanımlamaya çalışmaktadır (90-92).

İnflamatuvar belirteçler arasında bulunan prokalsitonin (PCT), inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçte artan, erken tanı koyucu bir biyobelirteç olarak kabul edilen, bir kalsitonin peptidi öncüsüdür (93).

Meng ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladıkları çalışmalarında, yüksek PCT konsantrasyonunun organ disfonksiyonu ve yetmezliği, postoperatif komplikasyonlar ve kötü klinik sonuçlar ile ilgili olduğu bildirilmiş; $PCT \geq 10$ ng/mL değerinin kısa dönem mortaliteyi öngörme açısından anlamlı olduğu ileri sürülmüştür (94). Whang ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise SIRS hastalarında enfeksiyonu değerlendirmek için PCT'nin ulaştığı en yüksek değer önemi vurgulanmıştır. Ancak PCT değeri ile karşılaştırıldığında, APACHE II skorunun prognozu göstermede daha iyi bir parametre olduğu belirtilmiştir (95). Bu çalışmada ise PCT parametresinin, ≥ 3 ng/mL olarak bulunan optimal kesme noktası (cut-off)

değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Bu değere göre sensitivitesi (Duyarlılık) %76.1 ve spesifite (Özgüllük) %66.7'dir.

Bununla birlikte, literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde, sepsis prognozunun belirlenmesinde, PCT nin, tek başına değil, hastanın genel koşulları ve diğer klinik parametrelerle kombinasyon halinde faydalı olabileceğini ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

CRP inflamatuvar uyarıya bağlı olarak sentezlenen bir biyobelirteçtir. CRP yüksekliği enfeksiyona özgü değil, çeşitli inflamatuvar süreçlerde de yükselmektedir. Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda CRP düzeyinin yükseldiği, fakat hastalığın ciddiyeti ve mortalite üzerine prognostik değeri olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (96,97).

CRP ve sepsis ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, ilk gün CRP ölçümlerinin mortalite belirteci olarak kullanılamayacağı, fakat seri ölçümlerin, tedavi ve prognoz konusunda yardımcı olabileceği belirtilmiştir (98).

Silvestre J ve arkadaşları tarafından yapılan 158 sepsis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, ilk gün alınan CRP değerleri ile mortalite arasında yapılan analizler sonucu, CRP'nin mortalite gösterme açısından iyi bir kriter olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada CRP için eğri altında kalan alan 0.55 (%95 CI 0.45-0.65) olarak belirtilmiştir(99). Bizim çalışmamızda literatürü destekler nitelikte sonuçlanmıştır. CRP için eğri altı alan 0.61 (%95 CI 0.50-0.71) olarak bulunmuştur.

CRP'ninde, PCT gibi diğer klinik parametrelerle birlikte ve seri ölçümlerle kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Sepsis uzun yıllardan beri araştırmalara konu olan, görölme sıklığı artan ve mortalitesi hala yüksek olan bir hastalıktır. Bu sebeple erken sepsis tanısı koymak ve prognoz belirlemek çok önemlidir. Yapılan çalışmalarla birlikte hala kesin doğruluk gösteren, tekrarlanabilir ve tüm dünyada yaygın şekilde kullanılabilen bir tanı parametresi tanımlanamamıştır.

Laktat ve laktat klerensi çok sayıda çalışmaya konu olmuş ve çalışmalar sonucunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmadaki parametrelerden yola çıkarak;

- Laktatın ve seri ölçümlerinin, laktat klerensi, PCT ve CRP ye göre mortalite öngörmede daha duyarlı ve özgül olduğunun sonucuna varılmıştır.
- Giriş laktat değeri için sensitivite (Duyarlılık) %82.5 ve spesifite (Özgüllük) %85.2, 6. saat laktat değeri için sensitivite (Duyarlılık) %77.2 ve spesifite (Özgüllük) %85.7 olarak bulunmuştur.
- Yapılan lojistik regresyon analizinde ise giriş laktat değeri için olasılık oranı 1 birimlik artış için 11,95 olarak bulunurken, 6. saat laktat değeri için olasılık oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Fakat literatürde laktat klerensinin, tek laktat değerine göre daha iyi sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle prospektif, daha büyük ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Bu çalışma sonucunda, tek bir parametrenin veya skorlama sisteminin, sepsis hastalarının değerlendirilmesinde tek başına kullanılmamasını, birçok parametrenin birlikte kullanılarak ve hastanın klinik durumunun değerlendirilerek yaklaşılmasını öneriyoruz

Kısıtlamalar:

1. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.
2. Hasta örneklem sayısının küçüklüğü
3. Hastalar acil servis ve farklı kliniklerden kabul edilmiştir. Bu nedenle başlangıç sepsis tedavisinde standart olmayan bir protokol uygulanmış olabilir.

7. ÖZET

Sepsis dünya çapında yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemidir. Günümüzde mortalitesi hızla artan bu sendrom için, erken tanı ve tedavinin son derece kritik olması nedeniyle, hastaların prognozunu öngörebilmek için birçok biyobelirteç ve skorlama sistemi kullanılmaktadır.

Bu çalışmada sepsis tanısı almış hastalarda, yoğun bakıma giriş laktat, CRP, prokalsitonin (PCT) düzeyleri, APACHE II, SOFA skorlama sistemleri ve yoğun bakımda 6, 12, 24. saat laktat klirenslerinin sağ kalım ile ilişkisi ve bu parametrelerin sepsis prognozu üzerinde etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, sepsis tanısıyla yoğun bakımda hospitalize edilen 118 hasta, hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir. 18 yaş altında ve gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların; APACHE II ve SOFA skorları hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, yoğun bakıma giriş, 6., 12. ve 24. saat laktat değerleri ve laktat klirensleri, yoğun bakıma giriş prokalsitonin, CRP düzeyleri, hemogram, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ile karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte 28 günlük mortaliteleri kayıt altına alınmıştır.

Hastaların yaşları 18-94 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 69.051 (± 14.721) yıldır. Çalışmamızda mortalite oranı %48.3 olarak saptanmıştır. Giriş laktat için optimal kesme noktası $\geq 2,2$ olarak belirlenmiştir. Bu değere göre sensitivitesi %82.5 ve spesifite %85.2'tir. Çalışmamızda yapılan ROC analizleri sonucunda mortalite ile ilişkisi en yüksek olan parametreler, giriş laktat değeri (AUC 0,867; % 95 CI 0,799-0,935) ve 6. saat laktat değeri (AUC 0.839; % 95 CI 0.762 - 0.915) için elde edilmiştir. Ancak laktat klirensleri için elde edilen eğri altı alanların, mortalite tahmini için etkinliğinin düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, sepsis hastalarında mortaliteyi arttıran faktörler arasında, erkek cinsiyet, giriş laktat düzeyi yüksekliği ve APACHE skorunda artışın etkili olduğu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Laktat, klirens, sepsis

8. SUMMARY

Sepsis is a major health problem that is common worldwide. Nowadays, this syndrome causes a rapid increase in mortality and therefore early diagnosis and treatment is very important. Many different biomarkers and scoring systems are used in the literature to predict the prognosis of patients.

In the present study, the relationship between lactate, CRP, procalcitonin (PCT) levels, APACHE II, SOFA scoring systems, and lactate clearance at 6, 12, and 24 hours in intensive care were evaluated in patients with sepsis. In addition, the effect of these parameters on the prognosis of sepsis was evaluated.

Between January 2016 and January 2019, 118 patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of sepsis were retrospectively analyzed using hospital information management system records, archives, and file records. Patients under the age of 18 and pregnant were excluded from the study.

Patients diagnosed with sepsis were followed up for 28 days mortality and their APACHE II and SOFA scores, demographic data, concomitant diseases, lactate values at the time of admission to intensive care unit, lactate and lactate clearance at 6th, 12th, and 24th hours, procalcitonin, CRP levels, hemogram, renal function tests and electrolytes and liver function tests were recorded.

The ages of the patients in the sample ranged between 18-94 and the mean age was 69,051 (\pm 14,721) years. The mortality rate was 48.3%. The optimal cut-off point for the initial lactate level was 2.2. As a result of the ROC analysis, the parameters with the highest mortality were obtained for the initial lactate value (AUC 0.867; 95% CI 0.799-0.935) and the 6th hour lactate value (AUC 0.839; 95% CI 0.762 - 0.915). However, it was found that the areas under the curve obtained for lactate clearance had low efficacy for mortality estimation.

The results of the study suggest that being male, high lactate levels and high APACHE scores are among the most important factors that increase the mortality of the sepsis patients.

Keywords: Lactate, clearance, sepsis

9. KAYNAKLAR

1. 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* [Internet]. 2017 Mar 18;43(3):304–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4683-6>
2. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Aug 29;369(9):840–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
3. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care*. 2012;18(3):267–72.
4. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004;32(8):1637–42.
5. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35–9.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016;315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
7. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: Changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012;10(6):701–6.
8. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* [Internet]. 2006;129(6):1432–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.6.1432>
9. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: An update. *Critical Care Medicine*. 2001;29(7 SUPPL.).
10. Vincent JL, 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.
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* [Internet]. 2016;193(3):259–72. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC>
12. Baykara N, Akalin H, Arslantas MK, Hanci V, Caglayan C, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in turkish intensive care units: A multicenter point-prevalance study. *Critical Care* [Internet]. 2017;21(1 Supplement 1):1–14. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=619526449>

13. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2001 Jul;29(7):1303–10. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200107000-00002>
14. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical Care Medicine*. 2012;40(3):754–61.
15. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* [Internet]. 2009 Dec 2;302(21):2323–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1754>
16. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 May;366(22):2055–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoal202290>
17. 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.
18. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* [Internet]. 1997;112(1):235–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.112.1.235>
19. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(1):32–43.
20. Karaali R, Tabak F. Sepsis patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009;71–5.
21. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885–91.
22. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(6):457–69.
23. 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* [Internet]. 2003 Apr;31(4):1250–6. Available from: DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
24. 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.
25. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001;69(3):89–95.
26. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Critical Care Medicine*. 2003;31(5):1560–7.

27. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(4):609–34.
28. Kompanje EJO, Jansen TC, Van Der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(11):1967–71.
29. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the Critical Oxygen Delivery for Anaerobic Metabolism in Critically Ill Septic and Nonseptic Humans. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1993;270(14):1724–30.
30. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 1996 Jan;22(1):6–16. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200510000-00044>
31. Phipps B, Pierce JMT. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2006;6(3):128–32.
32. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: From sour milk to septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005;20(5):255–71.
33. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Medicine*. 2009;37(5):1670–7.
34. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Critical Care Medicine*. 2018;46(6):e489–95.
35. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive Protein. *Critical Care Clinics* [Internet]. 2011;27(2):241–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.010>
36. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(10):2351–9.
37. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(2):101–8.
38. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. 2008;36(3):213–9.
39. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of Sepsis. *Infection and Chemotherapy*. 2014;46(1):1–12.
40. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 Update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical Care Medicine*. 2008;36(4):1330–49.

41. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2016;16(7):819–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
42. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*. 2010;38(11):2229–41.
43. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2013;13(5):426–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
44. Bouch CD, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2008;8(5):181–5.
45. Karabiyik L. Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2010;9(3):129–43.
46. Vincent JL, 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. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* [Internet]. 1996;22(7):707–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
47. Kiliç YA. Yoğun Bakım Skorum Sistemleri : Neden , Nasıl , Biz Neredeyiz ? *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002;2(1):26–31.
48. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence De. APACHE - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation: A Physiologically Based Classification System. *Critical Care Medicine* [Internet]. 1981 Aug;9(8):591–7. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-198108000-00008>
49. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting Mortality Of Intensive Care Unit Patients. The Importance Of Coma. *Critical Care Medicine* [Internet]. 1982 Feb;10(2):86–95. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-198202000-00004>
50. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A Severity Of Disease Classification System. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818–29.
51. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction Of Hospital Mortality For Critically III Hospitalized Adults. *Chest* [Internet]. 1991;100(6):1619–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>
52. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2006;34(5):1297–310.

53. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* [Internet]. 2011;140(5):1223–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0352>
54. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2013 May;41(5):1167–74. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201305000-00002>
55. Tiru B, DiNino EK, Orenstein A, Mailloux PT, Pesaturo A, Gupta A, et al. The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis. *PharmacoEconomics*. 2015;33(9):925–37.
56. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(11):1180–9.
57. Vincent J-L, Pereira AJ, Gleeson J, Backer D De. Early management of sepsis. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2014;1(1):3–7.
58. Casagrande I, Vendramin C, Callegari T, Vidali M, Calabresi A, Ferrandu G, et al. Usefulness of suPAR in the risk stratification of patients with sepsis admitted to the emergency department. *Internal and Emergency Medicine*. 2015;10(6):725–30.
59. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017;47(3):323–30.
60. 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.
61. Hans D, Kelly E, Wilhelmson K, Katz ED. Rapidly Fatal Infections. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2008;26(2):259–79.
62. Cheng B, Xie G, Yao SL, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Critical Care Medicine*. 2007;35(11):2538–46.
63. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in Mainland China. *PLoS ONE*. 2014;9(9):1–8.
64. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99(4):956–62.
65. Lee SW, Hong YS, Park DW, Choi SH, Moon SW, Park JS, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in-hospital mortality in septic emergency patients. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(10):659–65.
66. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(6):970–7.

67. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45(5):524–8.
68. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(11):1892–9.
69. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21(8):853–7.
70. 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.
71. Cheng HH, Chen FC, Change MW, Kung C Te, Cheng CY, Tsai TC, et al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. *Medicine (United States)*. 2018;97(13):1–6.
72. Varis E, Pettilä V, Poukkanen M, Jakob SM, Karlsson S, Perner A, et al. Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study. *Shock*. 2017;47(5):574–81.
73. 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 and Immunology*. 2016;6(3):178–85.
74. Chertoff J, Chisum M, Simmons L, King B, Walker M, Lascano J. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Journal of Intensive Care* [Internet]. 2016;4(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-016-0142-7>
75. Aluisio AR, Jain A, Baron BJ, Sarraf S, Sinert R, Legome E, et al. The prognostic role of non-critical lactate levels for in-hospital survival time among ED patients with sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2016;34(2):170–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.006>
76. Kuan W Sen, Ibrahim I, Leong BSH, Jain S, Lu Q, Cheung YB, et al. Emergency Department Management of Sepsis Patients: A Randomized, Goal-Oriented, Noninvasive Sepsis Trial. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. 2016;67(3):367-378.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.09.010>
77. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgiuele M, Hidalgo I, Jones MP, et al. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *International Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2016;9(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12245-016-0106-7>

78. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(10):1862–3.
79. Lokhandwala S, Andersen LW, Nair S, Patel P, Cocchi MN, Donnino MW. Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2017;37:179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.023>
80. Walker CA, Griffith DM, Gray AJ, Datta D, Hay AW. Early lactate clearance in septic patients with elevated lactate levels admitted from the emergency department to intensive care: Time to aim higher? *Journal of Critical Care* [Internet]. 2013;28(5):832–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.02.004>
81. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care* [Internet]. 2015;19(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1032-4>
82. Escarce JJ, Kelley MA. Admission Source to the Medical Intensive Care Unit Predicts Hospital Death Independent of APACHE II Score. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1990;264(18):2389–94.
83. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score. October. 2001;286(14):1754–8.
84. Chen FG, Koh KF, Goh MH. Validation of APACHE II score in a surgical intensive care unit. *Singapore medical journal*. 1993;34(4):322–4.
85. Fadaizadeh L, Tamadon R, Saedfar K, Jamaati HR. Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* [Internet]. 2012;50(2):59–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2012.05.004>
86. Thorevska N, Sabahi R, Upadya A, Manthous C, Amoateng-Adjepong Y. Microalbuminuria in critically ill medical patients: Prevalence, predictors, and prognostic significance. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):1075–81.
87. 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.
88. Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, Vicidomini S, Conti A, Zanobetti M, et al. Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *European Journal of Emergency Medicine*. 2014;21(4):254–9.
89. Wang J, Wang H, Liu W, Zhang D, Guo S. [Assessment values of procalcitonin, lactic acid, and disease severity scores in patients with sepsis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2019;31(8):938–41.
90. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe

sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Critical Care*. 2014;18(5):1–13.

91. Akpınar S, Rollas K, Alagöz A, Seğmen F, Sipit T. Performance evaluation of mr-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(7):921–9.
92. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, et al. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. *Cytokine* [Internet]. 2014;69(2):240–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.06.010>
93. Mencacci A, Leli C, Cardaccia A, Meucci M, Moretti A, D’Alò F, et al. Procalcitonin Predicts Real-Time PCR Results in Blood Samples from Patients with Suspected Sepsis. *PLoS ONE*. 2012;7(12).
94. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2009;42(10–11):1025–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.03.012>
95. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(9):3296–301.
96. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2005 Jan;351(1–2):17–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898104004292>
97. Erenler AK, Yapar D, Terzi Ö. Comparison of Procalcitonin and C-reactive Protein in Differential Diagnosis of Sepsis and Severe Sepsis in Emergency Department. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2017 Jun 7;44(2):175–175. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/dicletip.319750>
98. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care* [Internet]. 2011;15(4):R169.
99. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Medicine*. 2009;35(5):909–13.