



T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP

ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE SEPSİS ÖNTANISI İLE BAŞVURAN
HASTALARIN GELİŞ VİTAL PARAMETRELERİ VE
PROKALSİTONİN DEĞERLERİNİN KAN KÜLTÜRÜ
ÜREMELERİYLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. YASEMİN ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

İstanbul 2019



**T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP
ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE SEPSİS ÖNTANISI İLE BAŞVURAN
HASTALARIN GELİŞ VİTAL PARAMETRELERİ VE
PROKALSİTONİN DEĞERLERİNİN KAN KÜLTÜRÜ
ÜREMELERİYLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. YASEMİN ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ÇİĞDEM ÖZPOLAT

İstanbul 2019

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda aldığım eğitim süresince uzmanlık eğitimi yanı sıra bana hekimliği ve eğitmen kimliğiyle örnek olan, akademik kişiliğiyle yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile her zaman destek olup arkamda duran, tezimin seçiminden yazımına kadar tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Arzu Denizbaşı Altınok'a, tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, sabrı ve sevgisiyle her zaman yardımcımız olan tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Özpolat'a ve Prof. Dr. Özge Ecmel Onur'a,

Yenilikçi, bilimsel kişiliğiyle bana bilgiye ulaşmayı öğreten, bilimsel konular dışında da her alanda bilgisini bizlerle paylaşmaktan kaçınmayan tezimin yazımında desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Haldun Akoğlu'na, bilim insanı ve hep iyi bir örnek olan Sayın Doç. Dr. Serkan Emre Eroğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emekleri bulunan, Dr. Öğr. Üyesi Sinan Karacabey'e, Dr. Öğr. Üyesi Erkman Sanrı'ya, Uzm. Dr. Serhad Ömercikoğlu'na, Uzm. Dr. Kerem Ali Kabaroglu'na, Uzm. Dr. Musa Adanç'a, Uzm. Dr. Melis Efeoğlu Saçak'a, Uzm. Dr. Erhan Altunbaş'a ve Uzm. Dr. Hasan Demir'e,

Beraber çalıştığımız gerek mezun olan gerekse henüz mezun olmamış bütün asistan arkadaşlarıma, sürekli mesaide olduğumuz hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine,

Her zaman yanımda olan, benden desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, her konuda bana sabır gösteren, desteği ve varlıkları ile bugünlere gelmeme vesile olan aileme,

Sayamadığım herkese... Sonsuz Teşekkürler...

İstanbul 2019

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalına Başvuran ve sepsis ön tanısı ile takip ettiğimiz hastaların kan kültür pozitifliklerini hastaların geliş vital parametreleri ve serum PCT düzeyleri ile önceden tahmin etmeyi amaçladık.

Metot: Marmara üniversitesi acil servisinde, 05.10.2018 ile 31.03.2019 tarihleri arasında, tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak yürüttüğümüz bu çalışmaya q-SOFA kriterlerinden an az 3 'te 2 sinin pozitif olduğu ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 131 sepsis hastası dahil ettik. Çalışma hastalarının geliş vital parametreleri kaydedilip, bu hastalardan PCT dahil olmak üzere kan tetkikleri, kan kültürleri ve gerekli diğer kültürleri alınarak laboratuvara gönderildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil ettiğimiz 131 sepsis hastasını kan kültür sonuçlarına göre üreme olan, üreme olmayan ve kan kültürü kontamine olarak sonuçlanan üç gruba ayırdık. Bu üç grubun geliş vital parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu üç grubun PCT değerlerini karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk. Üreme olmayan grupta PCT medyan değeri 2,2 µg/L (İKA 0,5-13), üreme olan grupta 5,2 µg/L (İKA 1,6-24,8) ve kontaminasyonun olduğu grupta 0,8 µg/L (İKA 0,3-4,3) olarak tespit edildi. Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırmasına göre bu farkın üreme olan ve kontaminasyon grubundan kaynaklandığını saptadık (p=0,01).

Sonuç: Sepsis hastalarında, geliş vital parametrelerinin ve serum PCT düzeylerinin kültür pozitifliğini öngördümediğini ve PCT'nin kan kültür pozitifliğini tahmin etmede kullanışlı bir belirteç olmadığını saptadık.

ANAHTAR KELİMELER: Sepsis, Septik Şok, q SOFA, PCT, Vital Parametreler, Kan Kültürü

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to predict blood culture positivity of patients admitted to Marmara University Department of Emergency Medicine with the preliminary diagnosis of sepsis with their vital parameters and serum PCT levels.

Method: This single center, prospective study involved 131 hospitalized patients who met two or more criteria for quick sofa (qsofa) during the period between October 2018 and April 2019 in the Marmara University Emergency Department. The vital parameters of the study patients were recorded and blood tests including PCT, blood cultures and other necessary cultures were taken from the patients and sent to the laboratory.

Results: We separated 131 septic patients into three groups according to their blood culture results. There was no statistically significant difference between the vital parameters of these three groups. When we compared the PCT values of these three groups, we found a statistically significant difference. The median value of PCT in the gram-negative bacterial reproduction in blood culture was 2.2 µg / L (ICA 0.5-13), in the gram-positive bacterial reproduction in blood culture was 5.2 µg / L (ICA 1.6-24.8) and in the contamination group 0.8 µg / L (ICA 0.3-4.3). According to the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner method, we found that this difference was due to positive blood culture and contamination group ($p = 0.01$).

Conclusions: We found that vital parameters and serum PCT levels of septic patients did not predict culture positivity and PCT is not a useful marker for predicting blood culture positivity.

KEYWORDS: Sepsis, Septic Shock, qSOFA, PCT, Vital parameters, Blood Culture

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	3
2.1 Sepsis.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	4
2.1.3 Patofizyoloji.....	4
2.1.4 Klinik ve Tanı.....	7
2.1.5 Tedavi.....	8
2.1.6 Skorlama Sistemleri.....	12
2.2 Enfeksiyonda biyomarkerlar.....	15

2.2.1	CRP.....	15
2.2.2	Prokalsitonin.....	16
2.2.3	Laktat.....	19
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1	Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	22
3.2	Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	22
3.3	Kan Tetkiklerinin Alınması.....	23
3.4	Kan Kültürlerinin Alınması.....	23
3.5	Hasta Gruplarının Belirlenmesi.....	24
3.6	İstatiksel Analiz	24
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA.....	35
6.	KISITLILIKLAR.....	38
7.	SONUÇ.....	38
8.	KAYNAKLAR.....	39
9.	EKLER.....	44

KISALTMALAR

PCT	Prokalsitonin
CRP	C-reaktif protein
qSOFA	quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
GKS	Glasgow Koma Skalası
SOFA	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
OAB	Ortalama arteriyel basıncı
TLR	Tool Like Reseptörler
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
İV	İntravenöz
MRSA	Metisilin-rezistans stafilococcus aerius

TABLolar

Tablo 1 SOFA Skorlama Sistemi

Tablo 2 qSOFA Skorlama Sistemi

Tablo 3 Hastaların demografik özellikleri ve vital bulguları

Tablo 4 Hastaların q SOFA ve SOFA skorları

Tablo 5 Hastaların medyan PCT değeri, kültür üreme ve mortalite oranları

Tablo 6 Hastaların Klinik Durumlarına Göre Demografik Özellikleri ve Vitalleri

Tablo 7 Hastaların Klinik Duruma göre PCT, Skor, Kültür ve Mortalite oranları

Tablo 8 Kan Kültürü Sonuçlarına Göre Hasta Değişkenleri

Tablo 9 Kan Kültüründe Üreme Olan Hastaların Gram Boyanma Özelliğine Göre Genel Özellikleri

Tablo 10 PCT İçin İkili Karşılaştırma p Değeri

Tablo 11 Hastaların 28. Gün Mortalitelere Göre Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sepsiste Patogenetik Yolak

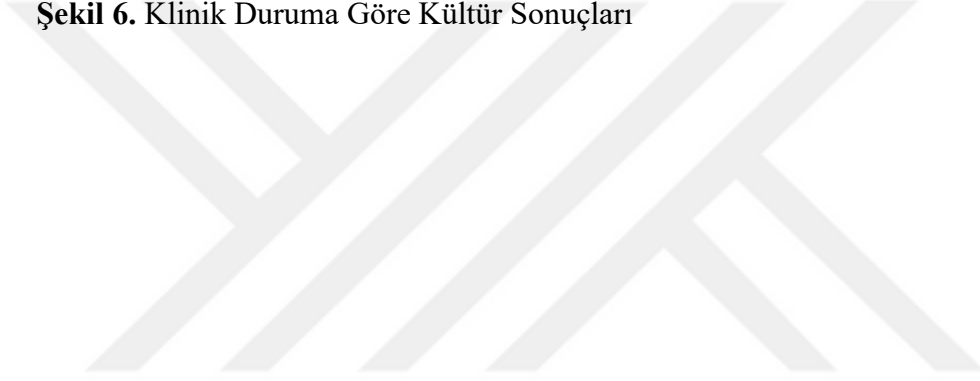
Şekil 2. Normal Koşullarda ve İnflamasyonda PCT Üretimi

Şekil 3. Antibiyotik kullanımı için PCT algoritması

Şekil 4. Hasta Akış Şeması

Şekil 5. Klinik Duruma Göre PCT Değerleri

Şekil 6. Klinik Duruma Göre Kültür Sonuçları



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis tüm dünyada yaygın olan majör bir sağlık problemidir (1). ABD de yılda bir milyondan fazla ölüme tüm dünyada ise bundan daha fazlasına neden olan önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir (2). Yapılan çalışmalar mortalitenin sepsisten septik şoka doğru ilerledikçe % 10 ile % 80 arasında değiştiğini göstermektedir (3).

Acil servislerin kalabalık ortamlarında sepsis hastasının erken tanısı zor olabilir. Enfeksiyon, sepsis ve septik şoka ilerlerken bu durum gözden kaçabilir. Tanının gecikmesi tedaviyi de geciktirip hasta sonlanımını kötü etkiler.

İleri yaş ya da yenidoğan olmak, böbrek yetmezliği, diyabet gibi kronik hastalıklar, bakımevinde kalıyor olma, invaziv işlem yapılmış olması, bağışıklık sisteminin baskılanmasına sebep olan hastalıklar ve ilaçlar, vücutta kateter benzeri yabancı cisim bulunması, yanık, alkol ve madde bağımlılığı sepsis için artmış risk faktörlerindedir (4).

Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan bu klinik durumun tedavisinde etkene yönelik erken antibiyotik tedavisinin başlanması kilit noktalardan biridir (5, 6).

İlk sırada bakteriler olmak üzere mantar, virüs ve parazitler de sepsis nedeni olabilir. Etkenin tespiti için kan kültürü altın standarttır (5-8). Ama kan kültürünün sonuçlanması zaman gerektirir. Kan kültürünün uygun olmayan teknikle alınması, gereken zamanda laboratuvara ulaştırılamaması, mevcutta bir antibiyotik kullanımının olması gibi bir çok nedenle kültürde üreme olmayabilir (9). Bu nedenle sepsis hastasını erken tanımak, prognozunu tayin etmek için hep bir biyomarker arayışı olmuştur. C-reaktif protein (CRP), laktat, prokalsitonin (PCT) ile yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardaki amaç bu biyomarkerların kan kültüründeki üremeyi, hastanın klinik gidişatını ya da mortalitesini tahmin etmek açısından ne kadar etkin olduklarını saptamaktır.

Bizim de bu çalışmadaki amacımız acil serviste ilk değerlendirmesi yapılan ve sepsis şüphesiyle takibine başladığımız hastalardan alınan kan kültürlerinde üreme

olup olmayacağını veya üreme olursa hangi tür mikroorganizmanın üreyeceğini PCT biyomarkeri ve hastaların geliş vital parametreleri yardımıyla öngörülmesine yöneliktir. Bu doğrultuda acil servisimize enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastaların geliş vital parametrelerine bakıldıktan sonra quick SOFA (qSOFA) skoru 2 ve üzerinde olan ve çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan hastalardan güncel kılavuzların önerdiği şekilde venöz kan alınıp kan tetkikleri gönderilecektir. Bu tetkikler arasında serum PCT düzeyi de mevcuttur. Yine güncel kılavuzların önerdiği şekilde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan antibiyotik tedavisi başlamadan önce uygun tekniklerle kan kültürü alınıp kültürdeki üremeleri sistemden takip edilecektir.

Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 28 günlük mortalite oranları takip edilecektir. Bu hastaların geliş vital parametreleri, serum PCT değerleri, qSOFA ile Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) skorlarının ve kültür pozitifliklerinin mortaliteyi belirleme üzerindeki etkisi de incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis

2.1.1 Sepsisin Tanımı

Sepsisin en son tanımı 2016 senesinde Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM= European Society of Intensive Care Medicine) ve Kritik Bakım Derneği (SCCM= Society of Critical Care Medicine) tarafından yapılan bir toplantıda yapıldı. Sepsis-3 adı verilen bu toplantı sonucunda sepsis şöyle tanımlandı ve kılavuzdaki yerini aldı:

Sepsis enfeksiyona uygunsuz konak yanıtıyla oluşan hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (5, 7, 8). Klinik olarak ise hastane içi mortalitede %10 dan fazla artışa ilişkili olan Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) skorunda puan olarak 2 veya daha fazla artış şeklinde yorumlanabilir. Daha önce bilinen bir organ yetmezliği olmayan hastalarda bazal SOFA skoru 0 olarak alınabilir (8). Sepsiste enfeksiyondan farklı olarak organ disfonksiyonu mevcuttur ama bu organ disfonksiyonu her zaman aşikâr olmayabilir. Bu yüzden enfeksiyon kliniğiyle gelen hastalarda sepsis tanısı her zaman akılda olmalıdır. Ya da tam tersine henüz tanımlanmamış bir enfeksiyon yeni başlangıçlı bir organ yetmezliğinin sebebi olabilir (8).

Septik şok ise hücrel metabolizma bozuklukları ve akut dolaşım al anormalliklerin olduğu; hipovolemi olmaksızın, ortalama arteryel basıncı (OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutabilmek için vazopresör ihtiyacının olduğu ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18mg/dL) üzerinde bulunduğu, sepsisin bir alt grubudur(5-8).

Hedefe yönelik erken tedavinin tanımlandığı 2001 yılından beri sepsis ve tedavisi ile ilgili sürekli güncellemeler yapılmıştır. 2004, 2008 ve 2012 de yayınlanan kılavuzlardan sonra en güncel hali 2016 da yayınlanan kılavuzdur. 2018 de ise yeni bir update yayınlanmıştır. En güncel kılavuza göre hem sepsis hem de septik şok için tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede ve intravenöz yolla antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce enfeksiyon kaynağı

olabileceği öngörülen bölgelerden uygun teknikle mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır. Sepsis veya septik şok ile gelen hastalarda tüm olası patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir veya daha fazla antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Patojenin belirlenip duyarlılığının gösterilmesinin ardından veya klinik düzelme sağlandığında antimikrobiyal tedavinin daraltılması da başka bir güçlü öneridir(5, 7, 8).

2.1.2 Etyoloji

Sepsiste enfeksiyon ajanları değişebilse de klinik benzerdir. İlk zamanlarda bakteriyel sepsisin esas nedeninin gram negatif bakteriler olduğu sanılırdı (10). Ama son 25 yılda gösterilmiştir ki sepsis çok büyük bir oranda gram pozitif bakterilerden kaynaklanmaktadır ve mantarların etken olduğu sepsis oranları da yıllar içinde artmaktadır (11). Sepsiste sıklıkla saptanan bazı mikroorganizmalar şunlardır: Staphylococcus aureus (S. aureus), Streptococcus pyogenes (S. pyogenes), Klebsiella spp., Escherichia coli (E. coli), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) (12).

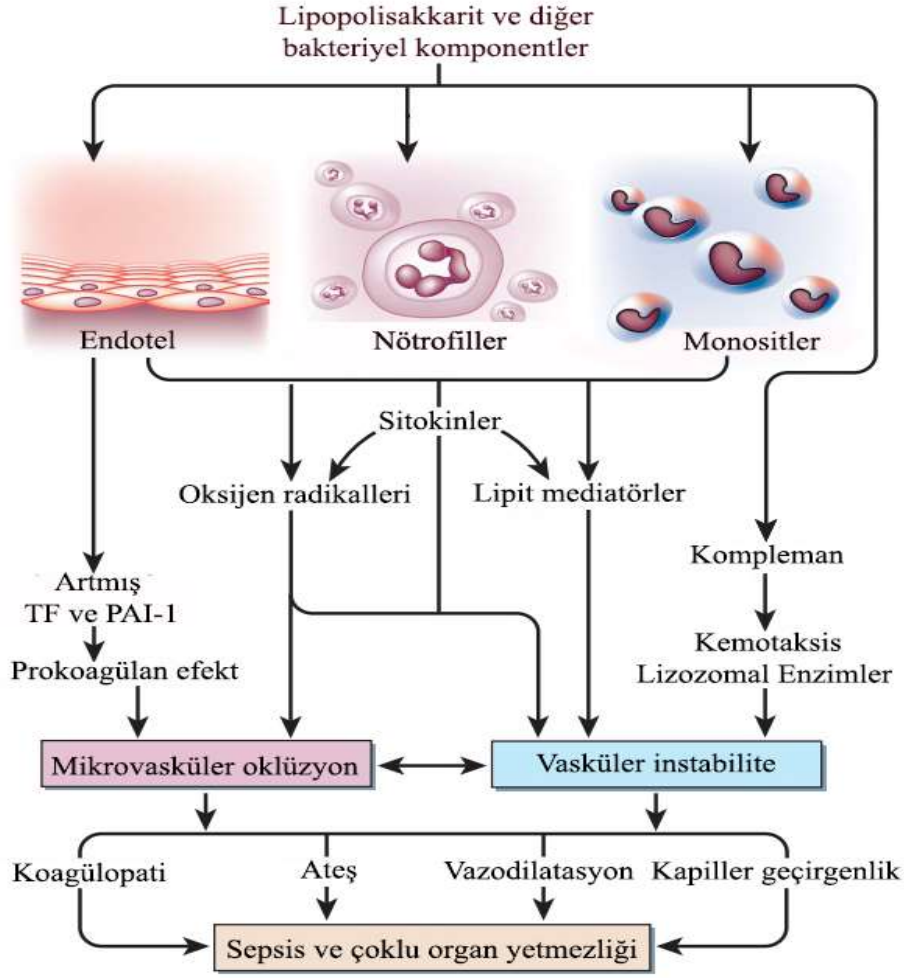
2.1.3 Patofizyoloji

Bakterilerin yapısal komponentlerinin immün sistem hücreleri tarafından tanınmasıyla septik süreç başlar. Bu yapılar gram (-) bakterilerde endotoksin olarak bilinen lipopolisakkarit tabaka, gram (+) lerde ise peptidoglikan ve lipoteikoik asit, mantarlarda galaktomannan ve mannan gibi antijenik yapılar ya da parazitlerdeki antijenik yapılardır (13). Antijenik yapılar ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositik hücrelerin CD14 reseptörüne bağlanırlar ve bu antijenik proteinler daha sonra endotel tarafından ekprese edilen Tool Like Reseptörler (TLR) ler tarafından tanınırlar. TLR-2 ve TLR-4 lipopolisakkarit ile; TLR-2 Gr(+) bakteri, mantar ve mikrobakteri ile gelişen cevaba aracılık etmektedir (14). TLR, sitokin ve diğer mediyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indüklemektedir. TLR'lerin aktivasyonu

TNF- α ve IL-12 gibi önemli enflamatuvar mediyatorlerin salınımını sağlamakla birlikte, mikrobiyal öldürme mekanizmalarının artırılmasına da sebep olmaktadır (14)

Monositlerden, tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL) 1, IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek, γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin salgılanmasını sağlarlar. Yine bu antijenik yapılara cevap olarak nötrofillerden proteaz ve serbest radikaller salınır, kompleman sistemi, prostoglandin/lökotrien metabolizması, koagülasyon kaskadı ve diğer bazı sekonder interlökinler aktive olurlar. Buna bağlı olarak, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkar (13, 15)

Enfeksiyonun iyileşmesinde rol alan bu sitokinler fazla miktarda salınmaları durumunda endotel hücre hasarına neden olurlar. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişiklikler ile sonuçlanır. TNF, 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 artırır. 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 mikrovasküler alanda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetmezliği ile sonuçlanır (13, 15).



Şekil 1 Sepsiste Patogenetik Yolak (13)

Endotoksin, kompleman sistemini aktive eder ve ortaya çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Bununla birlikte C5a, nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan nitrik oksit sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur.

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyararak, başlangıçta ekstrasik koagülasyon sistemi ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi

kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolizise neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir (13, 15, 16).

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. IL-10 anti-enflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma) ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu meydana gelir (15)

2.1.4 Sepsis kliniği ve tanı

Enfeksiyonu olan bir hastada hipotansiyon, ateş, lökositoz, organ disfonksiyonu varlığı sepsisi düşündürür. Şoktaki hastada ise organ disfonksiyonu bulguları iyice belirginleşir (örn; oligüri, akut böbrek hasarı, değişmiş mental durum) soluk ve siyanotik cilt görülebilir. Bu belirtilerin sepsis dışı durumlarda da görülebileceği göz ardı edilmemeli aksi kanıtlanmadıkça sepsis düşünülmalıdır (17).

Sepsis hızlı tanı ve tedavi gerektiren mortal bir durum olduğundan hızlıca klinik parametrelerle değerlendirilmeli yeterli sıvı replasmanı ve oksijenizasyon sağlanarak stabil duruma getirilmeli, idrar çıkışı, mental durum, vital bulgular kaydedilmeli ve izlenmeye başlanmalıdır. İyi yapılmış bir fizik muayene sepsis kaynağı hakkında bilgi verir ve ampirik antibiyoterapi öncesi mikrobiyolojik inceleme için kılavuzluk eder (18).

Hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki, CRP ve prokalsitonin gibi laboratuvar parametreleri, radyolojik incelemeler sepsis tanısı ve tedavinin takibinde önemlidir. Arteryel kan gazları, laktat, karaciğer fonksiyonları, üre, kreatinin, fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojen gibi parametreler klinik takiple beraber izlenmelidir.

Sepsiste enfeksiyon odağının belirlenmesinde ve tedavi yönetiminde görüntülemenin önemi güncel kılavuzda mevcuttur. Ancak hangi yöntemin

kullanılacağı ve zamanlama kararları hekimlere bırakılmıştır. Enfeksiyon odağını belirlemek için akciğer grafisi ve tam idrar tetkiki gibi yöntemler yanında intraabdominal koleksiyon ve apse vb. durumların tespiti ve drenajı için ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Hasta başında yapılabilmesi, tekrarlanabilmesi, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi USG'yi diğerlerinden avantajlı hale getirmektedir ama etkinliğinin ve doğruluğunun kullanıcıya bağlı olması dezavantajdır (5, 18).

2.1.5 Sepsis Tedavisi

Sepsiste tedavinin üç ayağı vardır; antimikrobiyal tedavi, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere organ desteği ve odak kontrolü. Etken belirlenmesi için kültür alınması ise birincil derecede önemlidir (19).

SSC ye ait 2018 de yapılan en son kılavuz güncellemesi sepsis hastası tanındığı andan itibaren ilk bir saatte yapılması gerekenleri şöyle sıralar (6):

- Laktat seviyesi ölçülür eğer $>2\text{mmol/L}$ ise tekrar ölçülür
- Antibiyotik uygulamadan önce kan kültürü alınır
- Geniş spektrumlu antibiyotik başlanır
- Hipotansif durum varsa ve laktat $\geq 4\text{ mmol/L}$ ise 30 mL/kg 'dan hızlıca iv kristaloid başlanır
- Sıvı resütasyonuna rağmen hipotansiyon devam ediyorsa $\text{OAB} \geq 65\text{ mm Hg}$ için vazopresör başlanır.

Etkenin belirlenmesi zaman alacağından acil servislerde geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır (5, 6). Daha önceki bilinen kolonizasyonları ya da ilaç dirençli enfeksiyonları antibiyotik seçiminde yardımcı olabilir (19). Çoğunlukla geniş spektrumlu karbapenem (meropenem, imipenem\cilastatin ya da doripenem) ya da geniş spektrumlu penisilin\beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu (piperasilin\tazobaktam ya da ticarsilin\klavunate) kullanılır. 3. veya daha üst kuşak

sefalosporinler de çoklu ilaç tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Tabii ki tedavi enfeksiyonun anatomik lokalizasyona ve o bölgenin bilinen florasına göre de şekillendirilebilir. MRSA (Metisilin-rezistans stafilokokus aerius) riski varsa tedaviye vankomisin, teikoplanin gibi anti-MRSA ilaçlar eklenir. Legionella enfeksiyonu riski varsa makrolid ya da kinolon eklenebilir. Önerilen antibiyotik kullanım süresi 7 ile 10 gün arasındadır. Ama klinik yanıt yavaşsa enfeksiyon odağı drene edilemiyorsa, S. aerus septisemisi varsa hasta nötropenikse, invaziv candidemi varsa tedavi süresi uzatılabilir. Gerekli görülürse antifungal ve antiviral etkinlikleri olan ilaçlarda mevcut tedaviye eklenebilir (20-22).

Başlangıçta septik tabloda olduğu düşünülen bir hasta için takibinde enfeksiyon lehine bulgu tespit edilmemişse, antibiyotik tedavisi sonlandırılabilir. Çalışmalar göstermiştir ki antibiyotik dozu azaltılması ya da kesilmesi için yapılan günlük değerlendirmeler etkindir ve azalmış mortalite oranlarıyla bağlantılıdır (23). Bu karar PCT düzeyi ve benzeri belirteçlere göre alınabilir. Dünyanın birçok yerinde sepsis ve septik şok tanısı koymada ve antibiyotik tedavisi yönetiminde çeşitli prokalsitonin esaslı algoritmalar kullanılmaktadır (24, 25). Etkene uygun olarak antibiyotiği kesmek ya da azaltmak yan etki sıklığını azaltır, antibiyotik direncini ve maliyeti azaltır (26).

Septik hastalarda etkeni antibiyotik başlamadan saptamak amacıyla fazla zaman kaybedilmemeli çünkü bu hastalarda tedaviye ne kadar erken başlanırsa mortalite ve morbidite o kadar azalır (27). Kılavuzda kültür alınması için en fazla 45 dakikalık bir gecikme süresinden bahsedilmektedir (5, 6). Sepsis hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde neden olan etken tanımlanamamaktadır (28).

Odak kontrolüne örnek olarak perkutan ya da cerrahi abse boşaltımı, enfekte kateterlerin çıkarılması, enfektif ve nekrotik yaraların debride edilmesi enfekte obstrükte böbreğe nefrostomi takılması, ampiyem boşaltılması örnek olarak verilebilir (5, 19).

Hastanın tekrar değerlendirilmesi ve takibinde yapılacak tetkiklerin içinde kontrol laktat değerinin bakılması mutlaka gerekmektedir. Laktat 4 mmol/L (36mg/dL) üzerinde ise ve hasta hipotansif ise hastaya vakit kaybetmeden hızlıca en az 30 mL/kg

olacak şekilde iv sıvı başlanmalıdır. Güncel kılavuzlar sepsiste sıvı tedavisi olarak kristaloidleri önermektedir. En çok tercih edilen kristaloid ise izotonik salin solüsyonudur (5, 6).

Randomize kontrollü bir çalışma olan SMART çalışması dengeli solüsyonların (laktatlı ringer, hartman solüsyonu vb.) izotonik solüsyonlara göre daha az böbrek hasarına neden olduğunu ve bu sıvılarla tedavi edilen sepsis hastalarında mortalitenin daha az olduğunu söylemişlerdir (29). Zayed ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise izotonik ve dengeli solüsyonlar arasında hastane içi mortalite, akut böbrek hasarı gelişimi, yeni bir renal replasman tedavisine ihtiyaç duyma yada yoğun bakım mortaliteleri arasında herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır (30).

Son kılavuzda başlangıç sıvı tedavisinden sonra hemodinamik durum tekrar tekrar değerlendirilerek ek sıvılar verilebilir denmektedir. Yeniden değerlendirme eksiksiz bir fizik muayeneyi, kalp hızı, tansiyon değeri, arteryel oksijen saturasyonu, solunum hızı, üriner output gibi fizyolojik dinamik değişkenleri değerlendirmeyi kapsar. Sıvı yanıtılığını değerlendirmek için statik ölçümler yerine dinamik parametrelerin takibi önerilmektedir (5).

Şokun tipi konusunda şüphemiz varsa Ekokardiyografi ile kardiyolojik değerlendirme yapılabilir. CVP ölçümü yerine pasif bacak kaldırma, aralıklı sıvı verilerek sürekli hemodinamik parametre takibi (fluid challenge), nabız basıncı takibi, sistolik basınçtaki değişimler takip edilerek hastanın volüm durumuna ve sıvı tedavi yanıtına bakılabilir (5, 31)

Volüm ekspansiyonu ve hipoalbuminemi düzeltmek için albümin içeren sıvılar vermek akla yatkın gelebilir. Randomize SAFE çalışmasında 1218 tanesi sepsis hastası olan yoğun bakım hastaların bir kısmına albümin ve bir kısmına salin verilmiş, RKÇ olan ALBİOS çalışmasında ise 20% albümin verilerek serum albümin konsantrasyonu 30 g/L ye çıkarılmaya çalışılmış. İki çalışmada da mortalitede anlamlı azalma saptanmamış. Bununla birlikte Albios çalışmasında geriye yönelik subgrup analizlerde albümin verilen septik hastalarda mortalitede azalma görülmüş (32, 33) Güncel kılavuzda albümin için çok büyük miktarlarda sıvı tedavisi gereken hastalarda kristaloide ek olarak verilebilir denmektedir (5).

Monitörize şekilde takip edilen sepsis hastası uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg hedefine ulaşamıyorsa uygun şekilde vazopresör desteği başlanmalıdır (5).

Kılavuzda önerilen ilk seçenek vazopresör ilaç noradrenalindir (5). Eğer noradrenalinle istenilen tansiyon hedefine ulaşamıyorsak yanına vazopressin ya da adrenalin eklenebilir. Noradrenalin vazokonstriktif etkisiyle OAB' ı yükseltir, kalp hızı ve stroke volüme üzerine etkisi ise minimaldir. Dopamin ise kalp hızı ve stroke volümde artış yaparak MAP ve kardiyak debide artış yapar. Noradrenalin septik şoktaki hastalarda hipotansiyonu düzeltmek için daha güçlü ve etkin bir ajandır. Dopamin kardiyak fonksiyonu baskılanmış hastalarda belki daha faydalı olabilir ama noradrenaline göre daha fazla taşikardiye neden olur ve daha aritmojeniktir (5, 34). Yeterli sıvı tedavisine rağmen ya da yeterli sol ventrikül dolum basıncına ve OAB >65 mmHg olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları tespit edilen düşük kardiyak debili hastalarda dobutamin ilk tercihtir (35).

Septik şoklu hastalarda yeterli sıvı ve uygun inotrop tedaviyle hemodinamik stabilite sağlanmışsa iv hidrokortizon önerilmemektedir. Eğer bu hedefe ulaşamamışsa 200 mg\gün iv olarak verilebilir (5).

Eritrosit transfüzyonu miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi ya da akut kanamanın olmadığı durumlarda hemoglobin konsantrasyonu 7 g/dL' nin altına düştüğünde önerilmektedir (5).

Trombosit sayısı ≤ 10000 / mm³ ise kanama olmasa bile profilaktik trombosit süspansiyonu verilmelidir. Kanama açısından yüksek riskli olgular ise trombosit sayısı ≤ 20000 / mm³ olduğunda replase edilmelidir. Hastada kanama yoksa veya girişim planı yapılmamışsa laboratuvar değerlerini düzeltmeye yönelik replasman yapılmamalıdır. Aktif kanama durumunda, cerrahi müdahale veya invaziv girişim yapılacak hastalar için trombosit sayısı ≥ 50.000 /mm³ olacak şekilde replasman önerilmektedir. Kanama riski olan hastalarda gastrointestinal sistem kanaması görülebileceği unutulmamalı ve tedavi protokolüne proton pompa inhibitörleri eklenmelidir (5).

Şoktaki hastada pH >7,15 ise hemodinamiyi düzeltmek ya da vazopresör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat kullanımı önerilmemektedir (5).

Hastanın serum glukoz düzeyi takip edilip hiperglisemi (ardışık iki ölçümde serum glukoz 180 mg/dl'nin üstünde olması) tespit edilmesi durumunda insülin infüzyonu başlanmalı, kan glukoz düzeyi 100-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. İnsülin hipoglisemiyi tetikleyeceğinden insülin infüzyonu alan hastalarda sık kan glukoz düzeyi bakılmalıdır. Kapiller kanda glukoz bakmak yerine arteriyel kanda veya plazmada glukoz hesaplanması daha güvenilirdir (5).

Sepsisteki hastalar artmış solunum iş yüküne sahiptirler ve çoğunun solunum desteğine ihtiyaçları vardır ve hava yolunu korumak hayati önem arz etmektedir. Mekanik ventilatöre bağlanan hastada düşük tidal volümlü (6 ml/kg), düşük plato basınçlı (≤ 30 cmH₂O) mekanik ventilasyon ayarları yapılmalıdır. Buna ek olarak alveoler kollapsı önlemek için yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) tercih edilmelidir (2, 5, 8, 36).

Doğru tanı ve tanıyı takiben uygun tedavinin süratle başlanması mortal seyreden sepsis gibi tabloların bile geriye döndürülmesine olanak sağlamaktadır. Tedavideki her bir saatlik gecikme mortalitede yaklaşık olarak %7,6'lık bir artışa neden olmaktadır (27).

2.1.6 Sepsiste Skorlama Sistemleri

Mevcutta septik hastalarda hastalığın ciddiyetini ölçen birçok klinik skorlama sistemi bulunmaktadır. Bu skorlama sistemleri genellikle yoğun bakım ünitelerinde hastane içi mortaliteyi öngördüren zaman alıcı skorlamalardır ve acil servis hastalarına uygun olamamaktadırlar.

Organ disfonksiyonunu belirlemek için en yaygın kullanılanı SOFA skorlama sistemidir. Hematolojik, solunum, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, renal ve hepatik fonksiyonları içeren 6 parametreyi değerlendirir (37). 0-24 arasında bir puan alır. Bu skorun 1 puan ve üzerinde olması durumunda organ disfonksiyonundan

bahsedilir. Beklenen mortalite hesaplanan skor 0-6 arasında ise % 10 un altında, skor 13-14 ise % 50, 15 ve üzerinde ise % 90 civarındadır (38). Hastanın yoğun bakım kabülünden sonra 24 saat içinde en kötü değerleri baz alınarak hesaplanır. Skorlamadaki parametreler zaten hastanın günlük olarak takip edilen değerlerinden oluşur. Elle veya elektronik olarak hesaplanabilir. Tekrarlayan günlük olarak yapılan hesaplamaların yani (Δ SOFA) 'nın tedavinin etkinliği ve prognoz açısından faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (37, 39) (Tablo 1).

Tablo 1 SOFA skoru (39)

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<7 0	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (µmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

SOFA'nın hesaplanması laboratuvar test sonuçlarını gerektirdiğinden hastayla ilk temasta hesaplanması imkansızdır. Bu da tanı ve tedavide gecikmelere neden olabilmektedir. Sepsis gibi mortalitesi yüksek bir durumun akut miyokard enfarktüsü akut stroke gibi erkenden tanınması hayati önem arz etmektedir. Bunun için acil servislerde ya da hastane servislerinde şüpheli enfeksiyonu olan hastalarda hızlı risk sınıflaması yapılabilmesi için 2016 da Kritik Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine -SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive

Care Medicine -ESICM) yeni bir skorlama sistemi tanımlamışlardır. Bu skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorunun modifiye hali olan quick SOFA (qSOFA) 'dır. Sistolik kan basıncı, solunum sayısı ve bilinç durumundan oluşan bu skorlamanın 2 ve üzerinde olması kötü klinik sonlanımla ilişkilidir(40)(Tablo 2).

Hasta başında hızlıca laboratuvar tetkiki beklenmeden hesaplanabilir. Yoğun bakım dışındaki hastalarda yapılan incelemelerde mortalite ve uzun süreli yoğun bakım yatışı açısından karşılaştırıldığında qSOFA skoru, SOFA veya Δ SOFA skorundan istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar vermiştir ($p<0.001$). Yine aynı grupta $qSOFA \geq 2$ olan hastaların hastane içi mortalite oranları $qSOFA < 2$ olanlara göre 3-14 kat artmış olarak bulunmuştur (40).

Hesaplanmasının kolay olması, kolay ve tekrarlanabilir olması mortalite ve uzun dönem yoğun bakım yatışları açısından anlamlı bilgiler verdiği için acil servislerde tercih edilebilir bir skorlama sistemidir (40).

Tablo 2 qSOFA skoru

QuickSOFA (qSOFA)	
Hipotansiyon, Sistolik Kan Basıncı ≤ 100 mmHg	1 Puan
Takipne ≥ 22	1 Puan
GKS < 15	1 Puan

2.2 Enfeksiyonda Biyomarkerlar

Enfeksiyöz süreçlerin yönetiminde de biyomarkerların çok önemli bir katkısı vardır. Enfeksiyonun tanısı ve tedavi takibinde kullanılan biyomarkerlar şunlardır:

2.2.1 C-Reaktif Protein

C-reactive protein (CRP) enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında salınan pentamerik yapıda majör bir akut faz proteindir. Ayrıca kronik hastalıklardaki romatoid artrit, vaskülit vb. inflamatuvar yanıtta da CRP salınımı gerçekleşir. Sentezi transkripsiyonel seviyede düzenlenir ve interleükin-6 major indükleyicisidir. Bakteri ve mantarlarda polisakkarit yapıda ve çoğu biyolojik membranlarda bulunan fosforilkoline bağlanma yeteneği sayesinde hem patojenleri hem de hasarlanmış ve nekrotik konak hücrelerini tanır (41).

Tillet ve Francis CRP 'yi yaklaşık 70 yıl önce streptokok pneumonia enfeksiyonu geçiren bir hastanın kanında keşfettiler. Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu şekilde adlandırılmıştır. Primer olarak karaciğerde sentezlenir (42).

Patojenleri hızlıca tanıyıp kompleman sistemini ve fagositik hücreleri aktive etmesi konak savunmasında birincil rol oynar. Komplemanın Fc reseptörüne bağlanarak klasik kompleman yolağını aktive eder. Hasarlanmış dokuda apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesinde rol alarak normal doku yapısının devamını sağlar (41).

Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri birlikte gösterir ama asıl rolü akut enflamasyonun regülasyonudur. Makrofajları etkileyerek doku faktörü salınımına neden olur ve enflamasyonu tetikler (42).

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Kandaki seviyesinin gün içinde değişmez, açlık ve tokluktan etkilenmez ama seviyesi yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre değişiklik gösterebilir (43).

CRP inflamasyondan kısa bir süre sonra yaklaşık 4-6 saat sonra salınmaya başlar ve 5 mg/L üzerine çıkar ve 48 saatte pik değerine ulaşır. 19 saatlik bir yarı ömrü mevcuttur (44). Viral enfeksiyonlarda da CRP seviyesi yükselir ama bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu kadar yüksek değerler gözlenmez (45).

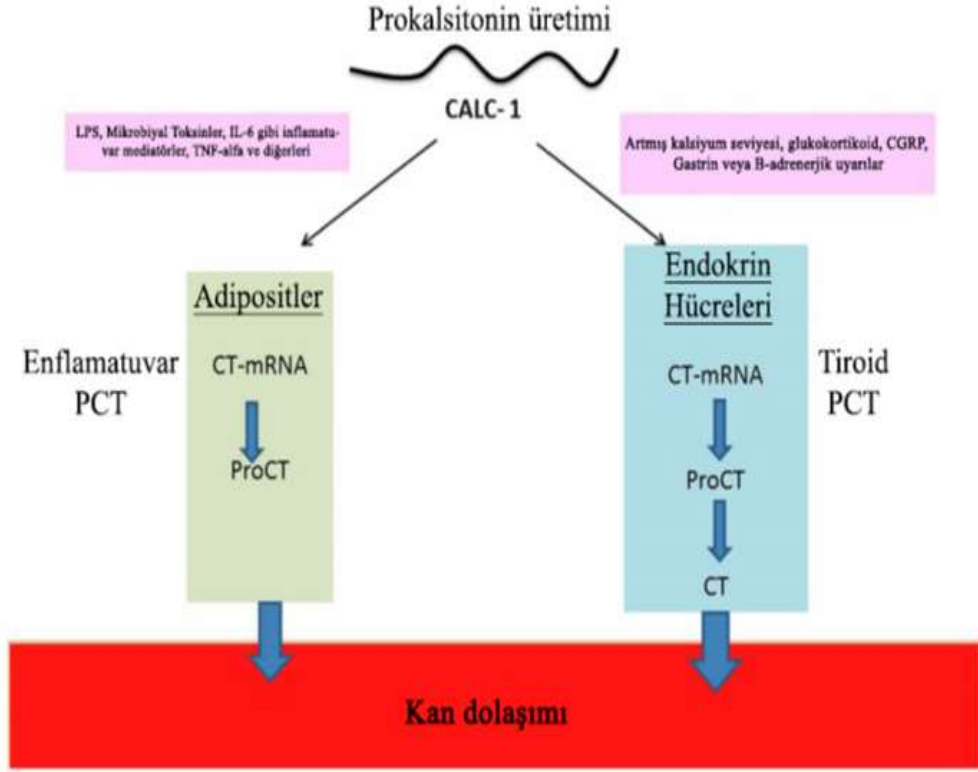
2.2.2 Prokalsitonin

Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşan hormokin yapısında bir mediatördür. Enfeksiyon ve sepsisin indüklediği bir plasma proteini olarak ilk olarak 1990' ların başında tanımlanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonları diğer inflamatuvar süreçlerden ve enfeksiyöz olaylardan ayırmada kullanılır(46, 47). Sepsis için iyi bir biyomarker olduğu ve yüksekliğinin enfeksiyonun ciddiyeti ile korele olduğu ve ateşi olan hastada bakteriyemiye tesbit etmede güvenilir bir test olduğu düşünülmektedir. Kalsitonin hormonunun prekürsörü olan prokalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde ve vücutta bulunan diğer nöroendokrin hücreler tarafından üretilmektedir. *Calc-I* geni ürünüdür (47, 48).

Mikrobiyal toksinlere ve TNF- α , interlökin-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak salınır. Viral enfeksiyonlarda salınımı artan interferonlar prokalsitonin salınımını baskılar. Bu yüzden bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırmaya yarar (49).

Travma, şok, cerrahi, yanık, malignite, organ nakli ve red reaksiyonları gibi nonenfeksiyöz nedenler de prokalsitonin üretimini indükleyebilirler (50).

Bakteriyel bir stimulus sonrası 2-6 saat sonra salınmaya başlar. 24-48 saatte pik yapar ve pik yaptıktan sonra yaklaşık 24 saatte bir % 50 oranında azalır (47). Enfeksiyon yokluğunda tiroid C hücrelerinde üretilen PCT nin çoğu kalsitonine dönüştürüldüğünden yani kana salınmadığından normalde kanda seviyesi çok düşüktür (0.05 ng/mL) (47).



Şekil 2 Normal Koşullarda ve İnflamasyonda PCT Üretimi (47)

Sepsisin varlığını saptamada başarılı bir biyomarkerdir. Düzeyi mikrobiyal invazyonun boyutu ile koreledir. Sepsisin erken tanısında yardımcıdır. Muller ve arkadaşlarının toplum kökenli pnömoni tanılı hastalarda yaptığı çalışmada PCT nin bakteriyel ve viral etkenleri ayırdığı saptanmıştır. Acil servise pnömoni semptomları ile başvuran 545 hastadan, gerçek bakteriyel pnömonisi olan 373 hasta için prokalsitoninin ROC eğrisiyle yapılan analize göre bakteriyel pnömoniyi tahmin etme gücü 0,88 olarak bulunmuş (51). PCT 0.1 ng/ml %90 duyarlılık ve %59 özgüllük ile PCT 1 ng/ml ise %43 duyarlılık %96 özgüllük ile bakteriyel pnömoniyi tahmin etmiştir (51).

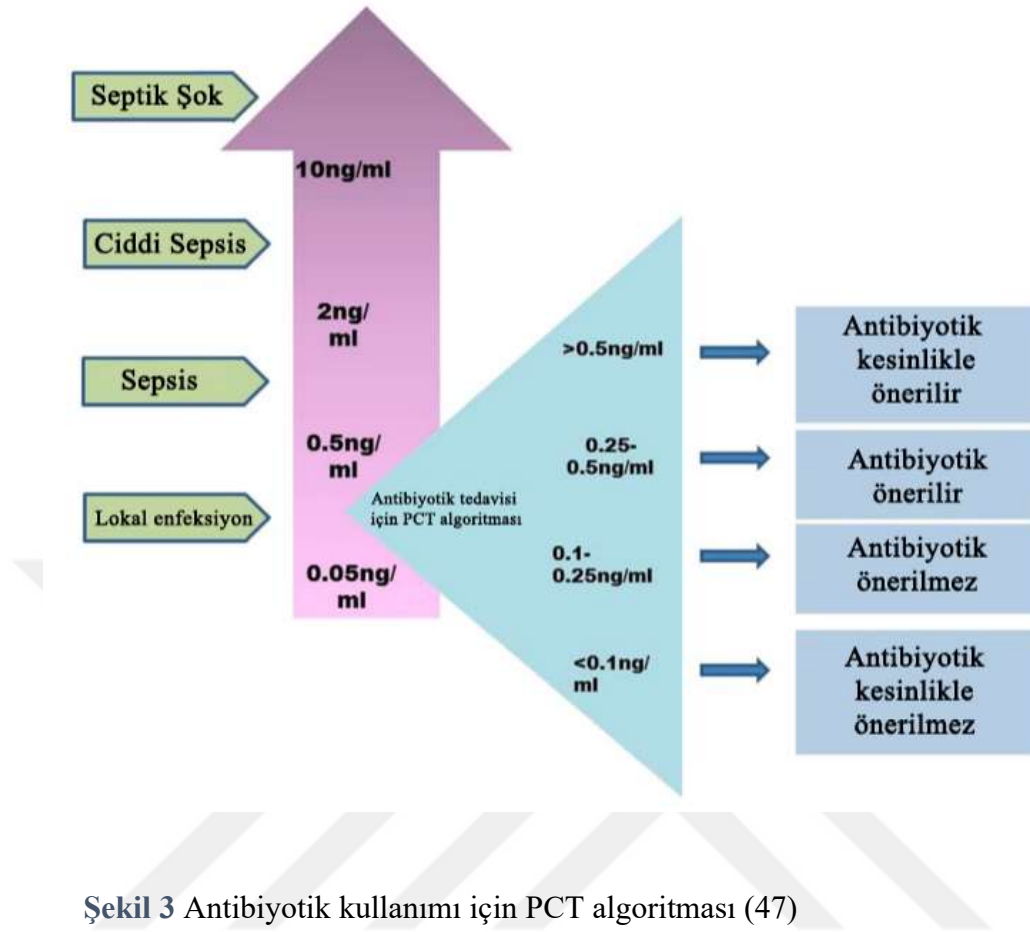
Yine 2000 yılında Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis tanısında PCT, IL-6, laktat ve CRP nin karşılaştırıldığı bir çalışmada % 89 duyarlılık ve % 94 özgüllük ile PCT nin en güvenilir marker olduğu saptanmış (52).

Nargis ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada PCT nin sepsis tanısında ve sepsisin ciddiyetini belirlemede CRP ye üstün olduğu saptanmıştır (53).

PCT seviyesi tabiki hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir ve ona göre mevcut antibiyoterapiye devam etme, kesme ya da daraltma kararı alınmalıdır. PRORATA çalışmasında antibiyotik kullanımında rehber olarak PCT kullanılan grupta 28 ve 60. gün mortalite oranları daha az bulunmuştur (54). Jeon ve arkadaşlarının 2019 da yaptığı bir çalışmada ise PCT nin antibiyotik kullanımına rehberlik ettiği grupta antibiyotik kullanım süresi ve maliyeti daha az bulunmuşken, 28 günlük mortalite, hastane ya da yoğun bakım yatış sürelerinde herhangi bir fark bulunamamıştır (55).

Zhang ve arkadaşları yaptığı çalışmada PCT değerinin SOFA skoruyla iyi bir korelasyonunun olduğunu, Cletch ve arkadaşları ise %87,5 duyarlılık ve %45 özgüllük, 6 ng/mL sınır değeri ile septik şoklu hastalarda ilk gün mortalitesi için iyi bir prediktör olduğunu tespit etmişlerdir (56, 57).

Marmara Üniversitesi Hastanesi laboratuvarında PCT'nin 0,5 ng/mL üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. Septik şok kliniğinde daha çok 2 ng/mL üzeri değerler gözlenir (47).



2.2.3 Laktat

Laktik asit kaynağı glukoz metabolizması olan bir organik asittir. Glukoz pirüvik asite dönüşür ve hemen sonrasında oksidatif fosforilasyon ile ATP ye dönüştürülür. Oksidatif fosforilasyon hızı aşıldığında ya da oksijen yokluğunda pirüvik asit laktik asite dönüşür. Pirüvik asit laktat dehidrogenaz tarafından laktik asite dönüştürülür. NADH tüketilir ve hız kısıtlayıcı basamağı kontrol eder (58, 59).

Laktat, bunun yanında oksijenin yeterli olduğu koşullarda da çoğu dokuda oluşan bir metabolittir. Dinlenme esnasında 1 mmol/L ve altında olarak ölçülür. Bu seviyenin devamının sağlanmasında pirüvata geri dönüştürülmesi önemli bir sebeptir. (58, 59).

Laktat karaciğerde metabolize olur ve bu sayede normal düzeyleri sağlanır. Bu nedenle dolaşım bozukluğu durumlarında laktat metabolizması azalır. Ayrıca oksijenizasyon da azaldığından periferik kanda tespit edilebilir laktik asit iyice artar.

Septik şok, dehidratasyon durumlarında ya da dokuların oksijen taleplerinin iyice arttığı nöbet, ateş durumlarında laktat yükselir. (58, 59).

Kaynaktan bağımsız olarak seviyesi yükselmiş laktat kötü sonlanımla alakalıdır (60). Venöz ve arteriyel laktat değerleri arasında ufak bir fark olmasına rağmen venöz kandan alınan laktat düzeyinin sepsiste rutin tarama yöntemi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (61).

Sepsiste artan laktat düzeyleri artmış mortaliteyle ilişkilidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre laktat düşüşünü hedef alan resüsitasyonlar ile laktat takibinin yapılmadığı resüsitasyonlarla karşılaştırıldığında mortalite oranları belirgin şekilde düşmektedir (61, 62)

Tekrarlayan laktat seviyesi ölçümü bir resüsitasyon hedefi olarak bilinmektedir. Laktat değerinde en az %20'lik düşme hasta prognozunda önemlidir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Servisi'ne 05.10.2018 ile 31.03.2019 tarihleri arasında başvurup sepsis ön tanısıyla takibine başlanan ve başvurusunda qSOFA skoru 2 ve üzerinde olan hastalarla planlanan tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışma başlamadan önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 05.10.2018 tarih ve 09.2018.634 protokol numaralı etik onayı alınmıştır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Çalışmamız üçüncü basamak bir hastane olan Marmara üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde yapılmıştır.

3.3 Hastaların belirlenmesi

Acil servise enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalar ilk bakıdan hemen sonra monitorize olarak izlenmeye başlandı. Her hastanın detaylı öykü ve fizik muayenesinden sonra bu hastalar güncel kılavuzlarda da yerini alan yoğun bakım dışında kullanılması önerilen ve hastane içi mortaliteyi değerlendirmede kullanılan qSOFA kriterlerine göre puanlandırıldı. Hipotansiyon (sistolik \leq 100 mmHg), bilinç bozukluğu (GKS $<$ 15), takipne (\geq 22/dk) varlığı değerlendirildi ve her birinin hastada mevcut olması "1 puan" olarak karşılık buldu. Bu kriterlerden en az ikisinin var olduğu hastalardan, dışlama kriterlerine sahip olmayan lakin çalışmaya alınma kriterlerine sahip olanları çalışmaya dahil edildi. Bilinci açık oryante ve koopere hastaların kendilerine ve yakınlarına; kooperasyonu sınırlı olan hastaların birinci derece yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilip çalışmanın gönüllülük esasına dayandığı

anlatılarak çalışmaya katılmak isteyen hastalardan/hasta yakınlarından yazılı onam alındı.

3.4 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Araştırma örneklemine aday hastalardan hasta alım kriterlerine uyanlar çalışmaya alınmış, dışlama kriterlerine karşıladıklarında ise çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Acil servise sepsis ön tanısıyla gelen qSOFA kriterlerinden en az 3' te 2 'sinin pozitif olduğu:

- 18 yaş ve üzerinde olan
- Başvuru esnasında antibiyoterapi almayan
- Malignitesi olmayan
- Son 48 saatte geçirilmiş cerrahisi olmayan
- Organ transplantasyonu olmayan
- Yanık ve rabdomiyolizi olmayan
- KPR uygulanmamış
- Gebe olmayan hastalar alınacaktır.
- Hasta ya da yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve onam formu imzalamış olması gerekmektedir.

3.5 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Veri toplama sırasında eksik veri girişi olan hastalar
- Çalışmaya katılmaya kendi ya da yakınından onam alınamayan hastalar

3.6 Kan Tetkiklerinin Alınması

Tanıya yönelik tetkikler için kan örnekleri uygun koşullarda, acil serviste görevli olan hemşireler tarafından alındı. Bu tetkikler güncel kılavuzlarda da önerilen kan gazı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, enfeksiyon belirteçleri olarak planlandı. PCT de rutin olarak sepsis hastasında çalışılan enfeksiyon belirteci olarak bu tetkikler arasında yer almaktadır. PCT ölçümü için aseptik şartlarda, enjektörle alınan kan sarı kapaklı tüpe konulup laboratuvara ulaştırıldı. Sonuç µg/L cinsinden belirlendi. Antibiyotik tedavisi öncesi acil serviste çalışan doktorlar tarafından en az bir set olmak üzere kan kültürleri alındı. Aynı zamanda hastanın şikâyetleri doğrultusunda ek görüntüleme tetkikleri de yapıldı.

3.7 Kan Kültürlerinin Alınması

Acil servise gelen sepsis öntanlı hastalara intravenöz antibiyoterapi uygulamadan önce hastalardan 2017 yılında Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) tarafından yayınlanan rehber önderliğinde kan kültürleri alındı (64).

Gerekli malzemeler hazırlandı. Kan kültürü şişelerinin üzerine kültürün alındığı tarih, saat, örneğin alındığı bölge ve hastanın adı soyadı yazıldı ve kan kültürü istem barkodu şişenin üzerine yapıştırıldı. El antisepsisinden sonra tek kullanımlık eldiven giyilerek turnike bağlanıp kan alınacak ven belirlendi. Turnike gevşetilip kan alınacak bölge %70 lik izopropil alkollü steril gazlı bezle bastırılarak 30 saniye boyunca silindi. 30 saniye kuruması beklendikten sonra %10 'luk povidin iyodin solüsyonuyla hastanın cildi merkezden perifere halkalar çizilerek silindi ve 2 dakika kuruması beklendi. Kan kültürü şişelerinin üst kapakları çıkarılıp %70 'lik alkolle silindi. Turnike tekrardan sıkıldıktan sonra steril eldiven giyilip steril enjektör ile kan alma işlemi tamamlandı. Alınan kanlar aerob ve anaerob kan kültürü şişelerine aktarıldı. Her kan kültürü seti için 20-30 ml kan alındı ve her hastadan en az bir set kan kültürü (aerob ve anaerob) alındı. Şişeler oda ısısında bekletildi ve en geç 2 saat içerisinde laboratuvara gönderildi. Sonrasında hastaların kan kültür sonuçları sistemden takip edilerek üreme

olup olmadığı olduysa hangi tür mikroorganizma ürettiği hasta kayıt formlarına kayıt edildi.

3.8 Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışma boyunca acil servisteki hasta tedavi süreçlerine müdahale edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların geliş vital parametrelerinden qSOFA skorları ve laboratuvar verilerinden SOFA skorları hesaplandı.

Hastalar klinik durumlarına göre enfeksiyon, sepsis ve septik şok olarak 3 gruba ayrıldı. Organ disfonksiyonu olan hastalar sepsis grubuna, ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutabilmek için vazopresör ihtiyacının olduğu ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18mg/dL) üzerinde bulunduğu gruptaki hastalar ise septik şok grubunda değerlendirildi. Hastaların 51 (%38,9) tanesi sepsis, 73 (%55,7) tanesi septik şok, 7 (%5,4) tanesi de enfeksiyon grubuna dahil edildi.

Hasta kayıt formuna kaydedilen hastanın adı-soyadı, kimlik numarası, cinsiyeti, vital parametreleri (ateş, nabız, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, GKS değeri, kan oksijen saturasyonu, solunum sayısı), laboratuvar verileri (kreatinin, bilirubin değeri, trombosit sayısı, kan gazından bakılan parsiyel oksijen saturasyonu, PCT değeri), olası enfeksiyon odağı, vazopresör ihtiyacının olup olmadığı varsa miktarı, kan kültürü sonuçları ve üreyen etken adı, geliş qSOFA skoru, hesaplanan SOFA skoru ve 28 gün sonunda yaşayıp yaşamadığı Ölüm Bildirim Sisteminden sorgulanarak Microsoft Excel yazılımına aktarıldı.

3.9 İstatiksel Analiz

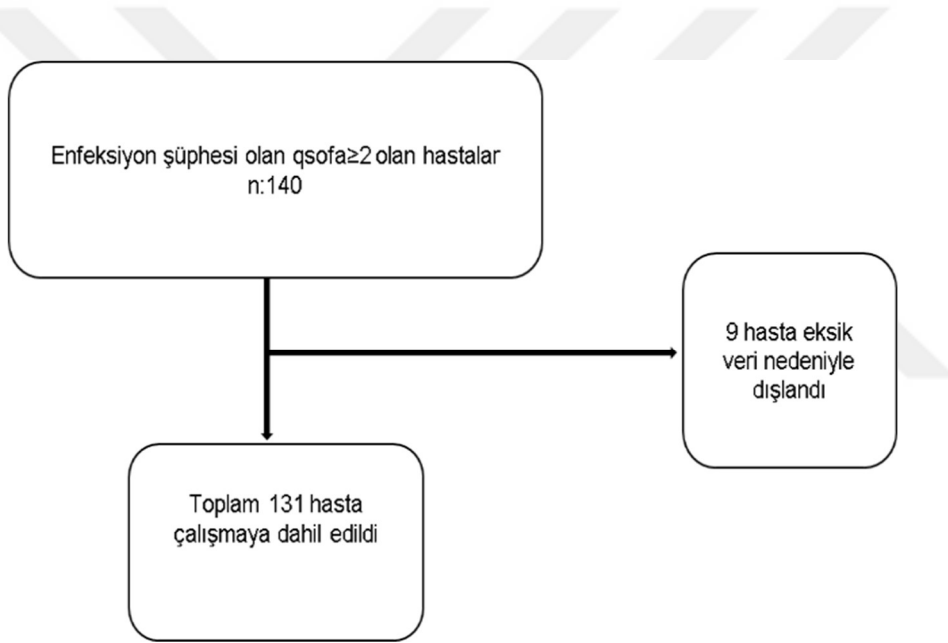
Çalışma boyunca elde edilen ve çalışma formuna kayıt edilen tüm veriler IBM SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak kayıt altına alındı ve gerekli istatistik hesaplamaları yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için median

IQR (25-75) şeklinde, kantitatif veriler gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlerin arasındaki istatistiksel farklar parametrik değerler için Ki-Kare, nonparametrik testler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla sayıda grup karşılaştırıldığında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal Wallis varyans analizinde gruplar arasında farklılık bulunduğunda hangi grubun hangisinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



4. BULGULAR

Çalışma 05.10.2018 ile 30.04.2019 tarihleri arasında acil servisimize başvurusunda enfeksiyon şüphesi olan ve qSOFA kriterlerinden en az 3 'te 2 'sinin pozitif olduğu hastalarla gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma kriterlerine sahip ve dışlama kriterlerine haiz olmayan 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 9 tanesi eksik veri nedeniyle çalışmaya alınamadı. Toplamda 131 hasta analize dahil edildi (Şekil 4).



Şekil 4 Hasta Akış Şeması

Çalışmaya katılan hastaların 69 'u (%52,7) erkek cinsiyetti. Hastaların yaş ortalaması 70,0 (İKA 57,2-78,7) olarak hesaplandı (Tablo 3).

Hastaların geliş vital parametrelerinden ortalama GKS değeri 15 (İKA 14-15), ortalama sistolik kan basıncı 90 mmHg (İKA 85-98), ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg (İKA 50-67) idi. Hastaların 56 (%42,7) tanesinde taşikardi yanıtı, 40 (%30,5) hastada ise ateş saptandı (Tablo 3).

Tablo 3 Hastaların demografik özellikleri ve vital bulguları

Değişken (n=131)	Değer
Yaş (yıl), medyan (İKA)	70 (57,2-78,7)
Erkek, n (%)	69 (52,7)
GKS, medyan (İKA)	15 (14-15)
SKB (mmHg), medyan (İKA)	90 (85-98)
DKB (mmHg), medyan (İKA)	60 (50-67)
Taşikardi (nabız \geq100), n (%)	56 (42,7)
Ateş var (\geq 38,3 C°), n (%)	40 (30,5)

Acil servis kabulünde q SOFA skoru, 106 (%80,9) hastada 2, 25 (%19,1) hastada 3 olarak hesaplandı. Tüm hastaların SOFA skorunun medyan değeri ise 6 (İKA 4-8) olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4 Hastaların q SOFA ve SOFA skorları

Değişken (n=131)	Değer
qSOFA, n (%)	
2 puan	106 (80,9)
3 puan	25 (19,1)
SOFA, medyan (İKA)	6 (4-8)

Çalışmaya alınan 131 hastanın medyan PCT değeri 3,1 μ g/L (İKA 0,5-14,7) olarak hesaplandı. En düşük PCT ölçümü 0,07 μ g/L iken en yüksek değer 100 μ g/L idi. 131 hastanın kan kültürü sonuçları takip edildiğinde 38 (%29) tanesinde üreme saptanırken, 76 (%58) tanesinde üreme saptanmadı ve 17 (%12,9) hastanın kan kültürü ise kontamine olarak raporlandı. 28 günlük mortalite oranlarına baktığımızda toplamda 38 (%29) hastanın öldüğünü saptadık (Tablo 5)

Tablo 5 Hastaların medyan PCT değeri, kültür üreme ve mortalite oranları

Değişken (n=131)	Değer
PCT, medyan (İKA)	3,1 (0,5-14,7)
Kültür üreme, n (%)	38 (29)
28 günlük mortalite, n (%)	38 (29)

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik duruma göre enfeksiyon, sepsis ve septik şok olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu üç grubun yaş ortalaması enfeksiyon grubunda 55 (İKA 36,5- 57), sepsis grubunda 70 (İKA 58- 76), septik şok grubunda ise 73 (İKA 62- 82) idi. Sepsis ve septik şok gruplarında yaş ortalamasının enfeksiyon grubuna oranla daha fazla olduğu saptandı (p= 0,002) (Tablo 6).

Bu üç grup arasında cinsiyet açısından fark bulunmazken sepsis grubunda anlamlı şekilde daha yüksek sistolik basınç 98 mmHg (İKA 92- 127,5 mmHg) (p<0.001), septik şok grubunda ise anlamlı şekilde daha düşük diyastolik basınç 55 mmHg (İKA 48- 63 mmHg) saptandı (p= 0,001) (Tablo 6).

Tablo 6 Hastaların Klinik Durumlarına Göre Demografik Özellikleri ve Vitalleri

	Klinik Durum			
	Enfeksiyon (n=7)	Sepsis (n=51)	Septik şok (n=73)	P
Yaş (yıl), medyan (İKA)	55 (36,5- 57)	70 (58- 76)	73 (62- 82)	0,002
Erkek, n (%)	2 (28,6)	30 (58,8)	37 (50,7)	0,284*
GKS, medyan (İKA)	15 (15- 15)	14 (14- 15)	15 (13- 15)	0,050
SKB (mmHg), medyan (İKA)	90 (89- 97,5)	98 (92- 127,5)	88 (80- 93)	<0.001
DKB (mmHg), medyan (İKA)	67 (60- 71)	66 (56 – 75)	55 (48- 63)	0.001
Taşikardi, n (%)	3 (42,9)	21 (41,2)	32 (43,8)	0,773*
Ateş var, n (%)	5 (71,4)	22 (43,1)	13 (17,8)	<0.001*

* Ki-kare. Diğerleri Kruskal-Wallis testi

Medyan PCT enfeksiyon grubunda 0,5 µg/L (İKA 0,1- 2,5), sepsis grubunda 3,0 µg/L (0,5- 15,5) ve septik şok grubunda 3,3 µg/L (İKA 0,8- 15,8) olarak saptandı. Her üç grubun medyan PCT değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,11) (Tablo 7, Şekil 5)

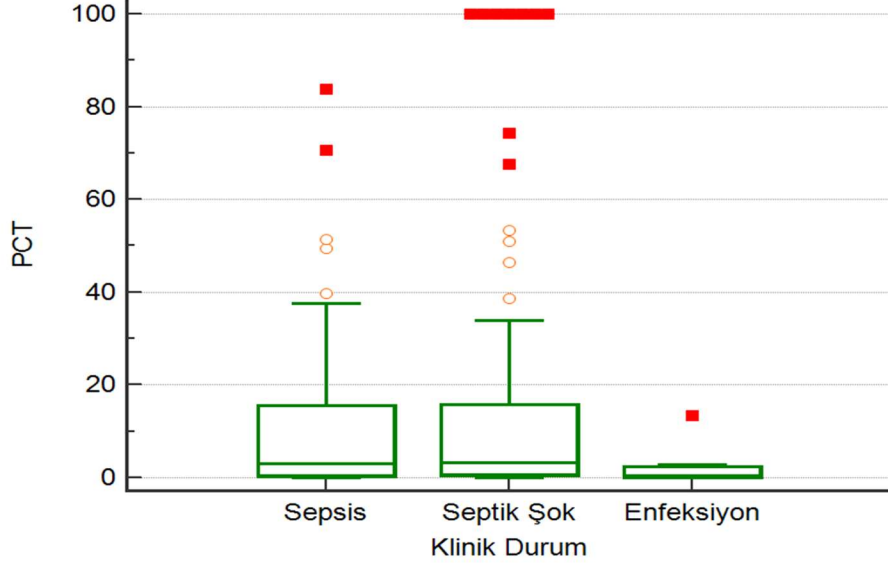
Enfeksiyon grubundaki hastaların kan kültürlerinde üreme ve kontaminasyon saptanmazken sepsis grubundaki hastalarda 16 (%31,4) tane üreme, 7 (%13,7) tane kontaminasyon, septik şok grubunda ise 22 (%30,1) tane üreme ve 10 (%13,7) tane kontaminasyon saptandı (Tablo 7, şekil 6)

28 günlük mortalite takibinde toplamda 38 olarak sayısını belirlediğimiz ölümlerin 28 (%73,6) tanesi septik şok grubunda, 10 (%26,3) tanesi sepsis grubundaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,017) (Tablo 7).

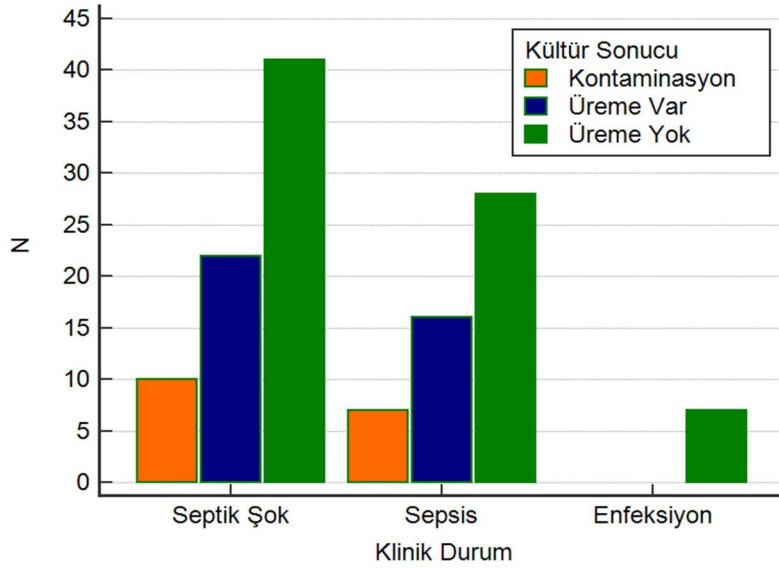
Tablo 7 Klinik Duruma göre PCT, Skor, Kültür ve Mortalite oranları

	Klinik Durum			P
	Enfeksiyon (n=7)	Sepsis (n=51)	Septik şok (n=73)	
PCT, medyan (İKA)	0,5 (0,1- 2,5)	3 (0,5- 15,5)	3,3 (0,8- 15,8)	0.1
qSOFA	2 (2- 2)	2 (2 – 2)	2 (2 – 3)	0.001
2 puan	7 (100,0)	49 (96,1)	50 (68,5)	<0.001*
3 puan	0 (0,0)	2 (3,9)	23 (31,5)	
SOFA	0 (0 – 0)	4 (3 – 5)	8 (7 – 10)	<0.001
Kültür				0,251*
Üreme, n (%)	0 (0,0)	16 (31,4)	22 (30,1)	
Kontaminasyon, n (%)	0 (0,0)	7 (13,7)	10 (13,7)	
28 günlük mortalite, n (%)	0 (0,0)	10(19,6)	28 (38,4)	0,017*

* Ki-kare. Diğerleri Kruskal-Wallis testi



Şekil 5 Klinik Duruma Göre PCT Değerleri



Şekil 6 Klinik Duruma Göre Kültür Sonuçları

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları kan kültürü sonuçlarına göre üreme olan, üreme olmayan ve kan kültürü kontamine olarak sonuçlanan üç gruba ayırdık. Bu üç grubun geliş vital parametrelerinden olan GKS, kan basıncı değerleri, ateş, nabız, solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. qSOFA, SOFA skorlama sistemleri ve 28 günlük mortalite oranları arasında da anlamlı fark olmayan bu üç grubun PCT değerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk (p=0,01). Üreme olmayan grupta PCT medyan değeri 2,2 µg/L (İKA 0,5-13), üreme olan grupta 5,2 µg/L (İKA 1,6-24,8) ve kontaminasyonun olduğu grupta 0,8 µg/L (0,3-4,3) olarak tespit edildi. Dwass-Steel-Critchlow-Fligner ikili karşılaştırmasına göre bu farkı üreme olan ve kontaminasyon grubu arasındaki farkın oluşturduğunu gördük (p=0,01) (Tablo 8).

Tablo 8 Kan Kültürü Sonuçlarına Göre Hasta Değişkenleri

	Üreme yok (n=76)	Üreme Var (n=38)	Kontaminasyon (n=17)	P
Yaş (yıl), medyan (İKA)	68,5 (55,5-78,5)	70 (56-78)	73 (65,2-81,2)	0,66
Erkek, n (%)	36 (%47,4)	23 (%60,5)	10 (%58,8)	0,35
GKS, medyan (İKA)	15 (14-15)	14 (13-15)	15 (14-15)	0,16
SKB (mmHg), medyan (İKA)	90 (82-98)	91 (87-104)	95 (87,7-112)	0,20
DKB (mmHg), medyan (İKA)	60 (49,5-68)	57 (50-66)	63 (55-65)	0,64
Taşikardi, n (%)	32 (%42,1)	18 (%47,4)	6 (%35,3)	0,82
Ateş var, n (%)	21 (%27,6)	11 (%28,9)	8 (%47,1)	0,28
PCT, medyan (İKA)	2,2 (0,5-13)	5,2 (1,6-24,8)	0,8 (0,3-4,3)	0,01
qSOFA	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2,25)	0,52
2 puan	64 (%84,2)	29 (%76,3)	13 (%76,5)	
3 puan	12 (%15,8)	9 (%23,7)	4 (%23,5)	
SOFA	6 (3-8)	7 (4-10)	7 (4-8)	0,31
28 günlük mortalite, n (%)	22 (%28,9)	14 (%36,8)	2 (%11,8)	0,16

* Ki-kare. Diğerleri Kruskal-Wallis testi

Kan kültürlerinde üreme olan 38 hastanın 8 (%21,1) tanesinde gram pozitif üreme ve 30 (%78,9) hastada ise gram negatif üreme saptandı. Escherichia coli 11 hastada rastlanan en fazla üreyen mikroorganizma oldu. Hastaların enfeksiyon odaklarına baktığımızda ilk sırada %34,4 lük yüzdeyle solunum sistemi yer aldı. Onu sırasıyla %25,2 lik yüzdeyle ürogenital sistem ve %16,8 lik yüzdeyle gastrointestinal sistem takip etti.

Kan kültürleri gram boyanma özelliğine göre karşılaştırıldığında, gram negatif ve gram pozitif üremesi olan iki grup arasında vital parametreler, medyan PCT, qSOFA, SOFA skorumları ve 28. gün mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9)

Tablo 9 Kan Kültürlerinde Üreme Olan Hastaların Gram Boyanma Özelliğine Göre Genel Özellikleri

	Üreme Var (n=38)	Gram POS (n=8)	Gram NEG (n=30)	P
Yaş (yıl), medyan (İKA)	70 (56-78)	69,5 (58-77,5)	70 (56-78)	0,85
Erkek, n (%)	23 (%60,5)	5 (%62,5)	18 (%60)	0,89
GKS, medyan (İKA)	14(13-15)	15 (14,5-15)	14 (13-15)	0,08
SKB (mmHg), medyan (İKA)	91(87-104)	85,5 (78,5-93)	94,5 (88-119)	0,04
DKB (mmHg), medyan (İKA)	57 (50-66)	55 (50-64,5)	58,5 (50-66)	0,76
Taşikardi, n (%)	18 (%47,4)	5 (%62,5)	13 (%43,3)	0,58
Ateş var, n (%)	11 (%28,9)	2 (%25)	9 (%30)	0,78
PCT, medyan (İKA)	5,2 (1,6-24,8)	4,6 (2,1-18)	5,4 (1,6-39,8)	0,61
qSOFA				0,42
2 puan, n (%)	29 (%76,3)	7 (%87,5)	22 (%73,3)	
3 puan, n (%)	9 (%23,7)	1 (%12,5)	8 (%26,7)	
SOFA	7 (4-10)	6 (4-9)	7 (4-10)	0,94
28 günlük mortalite, n (%)	14 (%36,8)	2 (%25)	12 (%40)	0,44

* Ki-kare. Diğerleri Kruskal-Wallis testi

Kan kültüründe gram-pozitif üreme olan, gram-negatif üreme olan ve üreme olmayan üç grubu medyan PCT değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p=0,048$). Hangi grubun bu farkı yarattığının tespiti için bu gruplar ikili olarak karşılaştırıldı. Farkın üreme olmayan grup ile gram-negatif bakterilerin ürediği gruptan kaynaklandığı saptandı. ($p= 0,045$) (Tablo 10).

Tablo 10 PCT İçin İkili Karşılaştırma p Değeri

Karşılaştırılan Gruplar	PCT için p Değeri
Üreme olmayan-Gram negatif üreme olan	0,045
Üreme olmayan-Gram pozitif üreme olan	0,617

Çalışmaya aldığımız 131 hastanın 28 günlük mortalitelerine baktığımızda 28.günde ölen hasta sayısı 38 (%29) idi. Bu iki grubu istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda yaş ortalaması mortalite olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0007$). Mortalitenin olduğu grupta anlamlı olarak GKS daha düşüktü ($p<0,0001$). Diğer vital parametrelerden olan diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı, nabız sayısı ve ateş yanıtları arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 11).

28 günlük mortalitenin olduğu grupta medyan PCT 2,1 $\mu\text{g/L}$, mortalite olmayan grupta ise 3,6 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,74$). Mortalite grubunda 14 (%36,8) tane kan kültürü üremesi, 2 (%5,3) tane kontaminasyon saptanırken, mortalite olmayan grupta 24 (%5,8) kan kültürü üremesi ve 15 (%16,1) tane kontaminasyon mevcuttu. Sonuç olarak mortalite grupları arasında üreme oranları ve kontaminasyon oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,16$) (Tablo 11).

SOFA skoru ise mortalite grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0004$). qSOFA skoru 3 olan çoğu hasta mortalite grubunda yer almaktaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0004$) (Tablo 11).

Tablo 11 28. Gün Mortalitesine Göre Hastaların Karşılaştırılması

	Mortalite Var (n=38)	Mortalite yok (n=93)	P
Yaş (yıl), medyan (İKA)	76	68	0,0007
Erkek, n (%)	23 (%60,5)	46 (%49,5)	0,25
GKS, medyan (İKA)	14	15	<0,0001
SKB (mmHg), medyan (İKA)	63,6	66,9	0,6473
DKB (mmHg), medyan (İKA)	59,5	60	0,52
Taşikardi, n (%)	16 (%42,1)	40 (%43)	0,64
Ateş var, n (%)	5 (%13,2)	35 (%37,6)	0,06
PCT, medyan (İKA)	2,1	3,6	0,74
qSOFA			<0,0001
2 puan	22 (%57,9)	84 (%90,3)	
3 puan	16 (%42,1)	9 (%9,7)	
SOFA	8	6	0,0004
Kültür			
Üreme, n (%)	14 (%36,8)	24 (%25,8)	0,16
Kontaminasyon, n (%)	2 (%5,3)	15 (%16,1)	0,166

* Ki-kare. Diğerleri Kruskal-Wallis testi

5. TARTIŞMA

Sepsis hastalarında kan kültürü sonuçlanması zaman aldığından ve uygun antimikrobiyal tedaviyi erken başlamak hayati önem arz ettiğinden kültür sonucunu önceden tahmin edebilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Bizim de bu çalışmayı yaparken amacımız çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların geliş vital parametreleri ve serum PCT seviyeleri sayesinde kan kültür sonuçlarını önceden tahmin edebilmeyi başarmaktı. Çalışmamızın sonunda ise herhangi bir vital parametrenin ya da serum PCT düzeyinin kan kültür sonucunu önceden tahmin etme konusunda başarılı olmadığını tespit ettik.

Martin ve arkadaşların yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre sepsis erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (11). Bizim çalışmamızda ise 131 hastanın %52,7 si erkek cinsiyetti ve erkek ve kadın cinsiyet oranları arasında anlamlı bir istatistiksel farka rastlanmadı.

İleri yaş Singer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bahsedildiği gibi sepsis için bir risk faktörüdür (8). Çalışmaya aldığımız 131 hastanın yaş ortalaması 70 (57,2-78,7) idi. Yaptığımız istatistiksel analize göre yaş ortalaması arttıkça sepsis ve septik şok görülme sıklığının da arttığı saptandı. Ayrıca ileri yaş istatistiksel olarak artmış mortaliteyle ilişkili olarak bulundu.

Kim ve arkadaşları 866 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaları sepsis-3 kılavuzunu baz alarak bizim çalışmamızda olduğu gibi 3 gruba ayırmışlardır. Hastaların geliş serum PCT değerinin sepsis ve septik şok kliniğinde olan hastaları tanımda güvenilir bir biyomarker olduğunu saptamışlardır (65). Bizim yaptığımız çalışmada ise PCT düzeyi sepsis ve septik şoklu gruplarda birbirine yakın değerlere sahipti. Bu üç klinik durumu birbirinden ayırma konusunda başarısızdı ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların geliş vital parametrelerinden olan; GKS, solunum sayısı ve tansiyon değerlerini kullanarak hesapladığımız qSOFA skoru 3 puan olanların istatistiksel olarak anlamlı çoğunluğu septik şok grubundaydı. SOFA

skorunun da klinik durum enfeksiyondan septik şoka doğru ilerlerken istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını tespit ettik. Singer ve arkadaşları qSOFA 'nın özellikle yoğun bakım dışında sepsis hastalarının erken tanısında kullanılmasını önermektedirler (8). Yine Singer ve arkadaşları tarafından 2017 yılında acil servis hastalarında yapılan bir çalışmada artmış qSOFA skorunun artmış hastane mortalitesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (66). Biz de yaptığımız çalışmada qSOFA ve SOFA skorlarının yüksekliğini istatistiksel olarak artmış mortalite ile uyumlu olarak bulduk.

Acil servislerin yoğun ve kalabalık ortamlarından dolayı alınan kan kültürlerinin çoğu kontamine olarak sonuçlanmaktadır. Denny ve arkadaşlarının acil serviste retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada kan kültürü pozitif olan hastalar arasında kontaminasyon oranı %45,2 olarak saptanmış (67). Bizim de çalışmaya dahil ettiğimiz 131 hastada kontaminasyon oranımız %12,9 olarak saptandı.

Peduzzi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncı düşüklüğü ve yüksek ateşi, kan kültür pozitifliğini tahmin etmede başarılı bulmuşlardır (68). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların geliş vital parametrelerinden hiçbiri kan kültürlerindeki üremeyi öngördümedi.

Sepsis hastasına en uygun antimikrobiyal tedaviyi başlamak ancak kan kültürü sonucuyla mümkün olmaktadır. Ama kan kültürlerinin sonuçlanması yaklaşık 48 saatlik bir süre gerektirir. Serum PCT düzeyi ise 2-4 saatte yükselerek kültür sonuçlarından önce saptanır. Biz de çalışmamızda serum PCT düzeyinin kan kültüründeki üremeyi önceden tahmin etmedeki başarısını araştırdık. Seki ve arkadaşları retrospektif olarak 280 tane sepsis hastasıyla yaptıkları çalışmada PCT pozitif olan hastaların önemli ölçüde yüksek kan kültür pozitifliğine sahip olduklarını bulmuşlardır (69). Bizim çalışmamızda ise kan kültürlerinde üreme olan hastaların medyan PCT değeri 5,2 (1,6-24,8) mcq/L olarak ölçüldü ve bu değer sayısal olarak üreme olmayan ve kontaminasyon gruplarına göre yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın üreme olan grupla kontaminasyon grubundan kaynaklandığını gördük. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan iki grup arasında serum PCT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Caffarini ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada PCT nin kan kültürü pozitifliğini tahmin etmede kötü bir belirteç olduğunu ifade etmişlerdir. Hastaların geliş PCT değerinin 3,61 ng/mL den düşük olduğu durumlarda bakteriyemiye dışlamada kullanılabileceğini belirtmişlerdir (70) Bizim çalışmamızda da serum PCT seviyesi kültür pozitifliğini önceden tahmin etme konusunda başarısız oldu.

Thomas rüddel ve arkadaşları serum PCT düzeyinin gram-negatif bakteriyemide gram-pozitif bakteriyemiye ya da candidemiye göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p < 0,001$) (71). Yan ve arkadaşları PCT nin 10,3 ng/ml eşik değeriyle % 80.2 özgüllük ile gram-negatif bakteriyemiye tanıdığını ve bu değer kan kültür sonuçlarına ulaşamadığında ya da enfeksiyon odağı bilinemediğinde uygun antibiyoterapiyi başlamak açısından bizi destekleyeceğini belirtmişlerdir (72). Biz de kan kültüründe gram-pozitif üreme olan, gram-negatif üreme olan ve üreme olmayan üç grubu medyan PCT değerleri açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p=0,048$). Bu farkın üreme olmayan grup ile gram-negatif bakterilerin ürettiği gruptan kaynaklandığı tespit ettik. Bizim çalışmamıza göre de serum PCT değeri gram-negatif bakteriyemiye tahmin etmede kullanılabilir.

Yin ve arkadaşları 116 hastada mortalite olan ve olmayan gruplarda PCT değerlerini karşılaştırmış ve mortalite gruplarında PCT değerinin daha yüksek olduğunu bulmuş ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. (73). Biz de çalışma hastalarını mortalite olan ve olmayan iki gruba bölüp PCT değerlerini karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığını gördük.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldı dolayısıyla sınırlı geçerliliğe sahiptir.

Çalışmaya alınan hastalar sepsisin farklı klinik evrelerinde başvurmuş olup biz sadece bu hastaların geliş vital parametrelerini ve geliş PCT değerlerini çalışmamızda değerlendirdik.

Bu çalışmayı yaparken en büyük kısıtlılıklarımızdan hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Bu durumun başlıca nedeni tek merkezli bir çalışma olması ve çoğu sepsis hastasını var olan malignitelerinden dolayı çalışmamızdan dışlamamızdır. Hasta sayısının daha fazla olduğu randomize, kontrollü ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalına Başvuran ve sepsis ön tanısı ile takip ettiğimiz hastaların kan kültür pozitifliklerini hastaların geliş vital parametreleri ve serum PCT düzeyleri ile önceden tahmin etmeyi amaçladık. Fakat hastaların geliş vital parametreleri ve serum PCT düzeyinin kültür pozitifliğini öngöremediğini saptadık. PCT'nin kan kültür pozitifliğini tahmin etmede kullanışlı bir belirteç olmadığını saptadık.

Çalışmamızda Gram negatif üremesi olan hastaların PCT değerleri kan kültürlerinde üremesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Acil serviste sepsis öntanıli hastalarada serum PCT yüksekliğinin gram negatif bakteriyemiye öngörmede yol gösterici olduğu ortaya kondu.

8. KAYNAKLAR

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
2. De Backer D, Dorman T. Surviving Sepsis Guidelines: A Continuous Move Toward Better Care of Patients With Sepsis. *JAMA.* 2017;317(8):807-8.
3. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):701-6.
4. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect.* 2009;137(9):1333-41.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
6. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical care medicine.* 2018;46(6):997-1000.
7. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
8. 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) Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
9. Towns ML, Jarvis, W. R., & Hsueh, P.-R. . Guidelines on Blood Cultures. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2010; 43(4)(1182(10)60054-0):347-9. -.
10. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227-42.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
12. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):50-8.
13. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-91.
14. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 2:S294-304.
15. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112(1):235-43.
16. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-69.
17. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):199-220.
18. Becker L, Prado K, Foppa M, Martinelli N, Aguiar C, Furian T, et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(3):316 e9-14.
19. Williams JM, Keijzers G, Macdonald SP, Shetty A, Fraser JF. Review article:

Sepsis in the emergency department - Part 3: Treatment. *Emerg Med Australas.* 2018;30(2):144-51.

20. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.

21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.

22. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.

23. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, Singer BD, Szeleifer I, Amaral LA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):680-6.

24. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651-62.

25. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Huang ES, Aronson N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013;8(9):530-40.

26. Varis E, Pettila 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.

27. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine.* 2006;34(6):1589-96.

28. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.

29. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829-39.

30. Zayed YZM, Aburahma AMY, Barbarawi MO, Hamid K, Banifadel MRN, Rashdan L, et al. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care.* 2018;6(1):51.

31. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37.

32. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang.* 2004;87 Suppl 2:123-31.

33. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1412-21.

34. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 1977;3(2):47-53.

35. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al.

Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9588):676-84.

36. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2017;317(8):847-8.

37. Ferreira FL, Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14): 1754-8.

38. Sawicka W, Owczuk R, Wujtewicz MA, Wujtewicz M. The effectiveness of the APACHE II, SAPS II and SOFA prognostic scoring systems in patients with haematological malignancies in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(3):166-70.

39. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca 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 Med*. 1996;22(7):707-10.

40. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.

41. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189-97.

42. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005;117(2):104-11.

43. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2351-9.

44. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1351-7.

45. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.

46. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65(4):292-301.

47. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.

48. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):221-7.

49. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1193-200.

50. Bellanti JA KJ, Escobar- Gutomez. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am*, . 1994;41.

51. Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.

52. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83.

53. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):195-9.
54. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9713):463-74.
55. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, Cho S, Ryu HG, Na S, et al. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial. *J Korean Med Sci.* 2019;34(14):e110.
56. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:53.
57. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical care medicine.* 2004;32(5):1166-9.
58. A.C. Guyton WS. *Textbook of Medical Physiology,*. Philadelphia. 2017.
59. J.R. Poormans K, Brussels. *Principles of exercise Biochemistry* 3rd revised edition. 2004.
60. 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.
61. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(8):739-46.
62. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
63. Filho RR, Rocha LL, Correa TD, Pessoa CM, Colombo G, Assuncao MS. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock.* 2016;46(5):480-5.
64. (KLİMUD). KMUD. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. 2017;13.
65. Kim SJ, Hwang SO, Kim YW, Lee JH, Cha KC. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):272-6.
66. Singer AJ, Ng J, Thode HC, Jr., Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med.* 2017;69(4):475-9.
67. Denny KJ, Sweeny A, Crilly J, Maloney S, Keijzers G. Is it time for a culture change? Blood culture collection in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2018;30(4):575-7.
68. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Intern Med.* 1992;152(3):529-35.
69. Seki M, Watanabe, Y., Oikawa, N., Hariu, M., & Fuke, R.). ., . Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *International Journal of General Medicine.* 2016; Volume 9:325–31.
70. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the Clinical Utility of an Absolute Procalcitonin Value for Predicting a Positive Culture Result. *Antimicrob*

Agents Chemother. 2017;61(5).

71. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Critical Care*. 2018;22(1):128.

72. Yan ST, Sun, L. C., Jia, H. B., Gao, W., Yang, J. P., & Zhang, G. Q. . Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. . *The American Journal of Emergency Medicine*, . 2017);35(4);:579–83. .

73. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2018;33(12):687-94.



9. EKLER:



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.634
	PROJE ADI	Acil servise sepsis ön tanısı ile başvuran hastaların geliş vital parametreleri ve prokalsitonin değerlerinin kan kültürü üremeleriyle olan ilişkisinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZPOLAT

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 05.10.2018
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yöntem ve yöntemleri dikkat alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Ona sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yürütülmesi gerekmektedir.	

ÜYELER						
Unvan / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanın Proje ile İlgilisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi Başkan	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Selik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacı Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Bayrak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Etil KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Aeuhadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
Gözetilmiyor MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	

