

TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



**SEPSİSTE MEAN PLATELET VOLÜM, NÖTROFİL
LENFOSİT ORANI VE LAKTATIN MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

DR. OĞUZ TAVŞANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İBRAHİM İKİZCELİ

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerininde her daim faydalandığım sevgili hocam Prof. Dr. İbrahim İKİZCELİ'ye,

Mesleki bilgi ve becerim üzerine çok büyük katkıları olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, meslek hayatım boyunca kendime örnek aldığım, hep örnek alacağım ve tezim ile ilgili çalışmalarımındaki ilgilerinden dolayı Uzm. Dr. Afşın İpekçi, Uzm. Dr. Yonca Senem Akdeniz ve Uzm. Dr. Fatih Çakmak'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca hep beraber çalıştığım, beraber öğrendiğim, üzerimde emeği olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm çalışma sürem boyunca her zaman uyum içinde çalıştığım ve bana ekip olmanın ne kadar önemli olduğunu öğreten tüm acil servis çalışanlarına,

Rotasyonlarım esnasında bilgilerinden birçok şey öğrendiğim tüm fakülte hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tıbbi eğitimiminin temel taşlarını oluşturan ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hocalarıma

Anneme, babama ve ablama

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

DR. Oğuz TAVŞANOĞLU

İSTANBUL – 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS.....	2
2.2. PATOFİZYOLOJİ	3
2.3. SEPSİS İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.4. SEPSİS İLE İLİŞKİLİ TANIMLAR VE TANI KRİTERLERİ	5
2.5. KLİNİK	10
2.5.1. Sistemik Semptom ve Bulgular	10
2.5.2. Kardiyovasküler Sistem.....	10
2.5.3. Solunum Sistemi	10
2.5.4. Genitoüriner Sistem	11
2.5.5. Hepatik Sistem.....	12
2.5.6. Gastrointestinal Sistem	12
2.5.7. Hematolojik Sistem.....	12
2.5.8. Koagülasyon Sistemi	13
2.5.9. Endokrin Sistem.....	14
2.5.10. Asit Baz Dengesi.....	14

2.5.11.	Cilt Bulguları.....	15
2.5.12.	Nörolojik Sistem	16
2.6.	TEDAVİ.....	16
2.6.1.	Başlangıç Resüsitasyonu.....	16
2.6.2.	Antimikrobiyal Tedavi.....	17
2.6.3.	Kaynak Kontrolü.....	18
2.6.4.	Sıvı Tedavisi	19
2.6.5.	Vazoaktif Medikasyonlar.....	19
2.6.6.	Kortikosteroidler	20
2.6.7.	Kan Ürünleri	20
2.6.8.	İmmünoglobülinler	20
2.6.9.	Antikoagülan Ajanlar.....	20
2.6.10.	Mekanik Ventilasyon	21
2.6.11.	Sedasyon ve Analjezi	22
2.6.12.	Glukoz Kontrolü.....	22
2.6.13.	Renal Replasman Tedavisi	22
2.6.14.	Bikarbonat Tedavisi	23
2.6.15.	Venöz Tromboemboli Profilaksisi	23
2.6.16.	Stres Ülser Profilaksisi	23
2.6.17.	Nütrisyon.....	24
2.6.18.	Hasta Bakım Hedeflerini Oluşturma.....	25
2.7.	HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRME.....	25
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1.	HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	27
3.2.	HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	27
3.3.	VERİLERİN TOPLANMASI.....	27

3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	59



TABLolar

Tablo 1.	SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu).....	6
Tablo 2.	SOFA Kriterleri.....	7
Tablo 3.	q SOFA Kriterleri.....	8
Tablo 4.	Demografik Özelliklerin Dağılımları.....	29
Tablo 5.	Kültür Üremesine İlişkin Dağılımlar.....	30
Tablo 6.	Odak Durumuna İlişkin Dağılımlar.....	32
Tablo 7.	Antibiyotik Kullanımına İlişkin Dağılımlar.....	34
Tablo 8.	Klinik Özelliklerin Dağılımları.....	36
Tablo 9.	Demografik Özelliklere Göre Vazopressör İhtiyacının Değerlendirmesi	38
Tablo 10.	Kültür Üremesi, Odak Durumu ve Antibiyotik Kullanımına Göre Vazopressör İhtiyacının Değerlendirmesi.....	39
Tablo 11.	Vazopressör İhtiyacına Göre Klinik ve Laboratuvar Ölçümlerin ve Mortalitenin Değerlendirmesi.....	40
Tablo 12.	NLR Ölçümleri İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları.....	42
Tablo 13.	Vazopressör İhtiyacı ile NLR (Kesme Değeri 14,6) İlişkisi.....	43
Tablo 14.	Demografik Özelliklere Göre Mortalite Değerlendirmesi.....	44
Tablo 15.	Kültür Üremesi, Odak Durumu ve Antibiyotik Kullanımına Göre Mortalite Değerlendirmesi.....	45
Tablo 16.	Mortaliteye Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirmesi.....	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sepsis tanı algoritması.....	9
Şekil 2. Cinsiyet dağılımı	29
Şekil 3. Üreyen kültür türlerinin dağılımı	31
Şekil 4. Odak türlerinin dağılımı	33
Şekil 5. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	35
Şekil 6. Vazopresör ihtiyacına ilişkin dağılımlar	37
Şekil 7. Mortalite dağılımı.....	37
Şekil 8. Vazopresör ihtiyacına göre NLR ölçülerinin dağılımı.....	41
Şekil 9. Vazopresör ihtiyacına göre mortalite dağılımı.....	42
Şekil 10. Vazopresör ihtiyacına göre NLR ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....	43
Şekil 11. Mortaliteye göre NLR ölçülerinin dağılımı.....	47

KISALTMALAR

ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
LPS	: Lipopolisakkarit
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
SOFA	: Sepsis ile ilgili organ yetmezliği değerlendirilmesi
MAP	: Ortalama arter basıncı
ALI	: Akut akciğer hasarı
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
FiO₂	: İnspire edilen oksijen fraksiyonu
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
CSF	: Koloni stimüle edici faktör
RES	: Retikuloendotelyal sistem
RRT	: Renal replasman tedavisi
VTE	: Venöz tromboemboli
UFH	: Anfraksiyone heparin
LMWH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
MPV	: Mean platelet volüm
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
SAHL	: Sepsis ile ilişkili hiperlaktatemi
APACHE	: Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi
GKS	: Glasgow Koma Skalası
BT	: Bilgisayarlı tomografi

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

q SOFA : Quick SOFA

WBC : Beyaz küre



ÖZET

Acil Servise Başvuran Sepsis Hastalarında Mean Platelet Volüm, Nötrofil Lenfosit Oranı ve Laktatın Mortaliteyi Öngörmedeki Etkisi

Amaç: Sepsis yılda milyonlarca insanı etkileyen heterojen bir sendromdur. Septik şok kritik hastalarda mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Sepsis insidansı her geçen gün artmaktadır. Gitgide sıklığı ve mortalitesi artan bu sendrom için yıllar içinde erken tanı ve tedavi ön plana çıktığından hastaların gelişlerinde prognozu öngörebilmek için kullanılacak basit hızlı ve ucuz parametreler büyük önem kazanmıştır. Biz de çalışmamızda sepsis hastalarının acil başvurularında ilk geliş kanlarında hızla ulaşabileceğimiz laktat, MPV ve NLR değerlerinin mortaliteyi öngörmedeki etkisini incelemeye aldık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında 31.12.2016 ve 01.01.2018 tarihleri arasında acile başvurup sepsis tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Travma nedeniyle acile başvuran ve 18 yaş altındaki tüm hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Acil Servise başvuran ve ICD A41-A41.9 arasındaki tanı kodlarını alan hastaların yapılan geliş kan tetkiklerindeki laktat, MPV ve nötrofil lenfosit oranı incelenmiştir. Sonrasında hastaların üç aylık mortalite oranları ölüm bildirim sistemi verileriyle araştırılmıştır. Mortalite oluşan ve oluşmayan hastalarda laktat MPV ve nötrofil lenfosit oranı değerleri demografik veriler de göz önüne alınarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %53'ü erkek %47'si kadınlardan oluşmuştur. Hastaların yaş ortalaması $62,25 \pm 16,48$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %95'inin ek hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Olguların %63,0'üne kültür yapılmıştır. Kültür yapılanların %23,8'inde üreme yokken, %76,2'sinde üreme saptanmıştır. En çok görülen odak türlerinin sırasıyla %44,1 Pnömoni, %17,8 idrar yolu enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Tedavi esnasında olguların %24'ünde vazopresör tedavi ihtiyacı doğmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda yapılan analizler sonucunda geliş MPV ve nötrofil lenfosit oranının mortaliteyi öngörmede etkisi olmadığı saptanmıştır. Geliş laktat değerinin ise mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu saptanmıştır. Hastaların geliş laktat düzeyleri arttıkça mortalite düzeyinin arttığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, mortalite, NLR, MPV, laktat, acil servis

ABSTRACT

The Effect of Mean Platelet Volume, Neutrophil Lymphocyte Ratio and Lactate on Predicting Mortality in Patients with Sepsis

Objective: Sepsis is a heterogeneous syndrome affecting millions of people annually. Septic shock is one of the most important causes of mortality in critically ill patients. The incidence of sepsis increases day by day. Because of the increasing frequency and mortality of this syndrome, the importance of early diagnosis and treatment have become prominent in years. Simple, fast and inexpensive parameters that can be used to predict the prognosis of patients have gained importance. In our study, we studied on the effect of lactate, MPV and NLR values which can be detected rapidly in the first arrival blood of patients with sepsis.

Material and Method: In this study, the files of patients diagnosed with sepsis between 31.12.2016 and 01.01.2018 at the Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Emergency Service were retrospectively reviewed. All patients under 18 years of age were excluded from the study. Lactate, MPV and neutrophil lymphocyte ratios in the patients who received the diagnostic codes of ICD A41-A41.9 were evaluated. Afterwards, the three-month mortality rates of the patients were analyzed with the data of death notification system. Lactate MPV and lymphocyte leukocyte ratio values were evaluated by taking demographic data into account.

Results: 53% of the patients were male and 47% were female. The mean age of the patients was 62.25 ± 16.48 . It was determined that 95% of the patients in our study had an additional disease. 63.0% of the cases were cultured. While 23.8% of the cultures did not have a reproduction, 76.2% had a reproduction. The most common types of focus were 44.1% Pneumonia and 17.8% urinary tract infection, respectively. During the treatment, 24% of the cases required vasopressor therapy.

Conclusion: In our study, MPV and neutrophil lymphocyte ratio were not effective in predicting mortality. The lactate value was found to be significant in predicting mortality. It was determined that the mortality level of the patients increased with increasing lactate levels.

Keywords: Sepsis, mortality, NLR, MPV, lactate, emergency department

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis herhangi bir mikroorganizma sınıfı tarafından neden olabilecek heterojen bir klinik sendromdur. Septik vakaların çoğu gram negatif ve pozitif bakteriler tarafından oluşturulmasına rağmen mantarlar, mikobakteriler, riketsiyalar, virüsler ve protozoalar da benzer başvurulara neden olabilirler. (1)

Sepsis tanımları düzenli olarak güncellenir. Bu tanımlamalar enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt için kavramsal ve pratik bir çatı sağlamaktadır ki; erken terapötik girişimleri mümkün kılmak amacıyla, sepsisin yatak başı erken saptanmasında klinisyenin kabiliyetinin geliştirmekte ve araştırma protokollerinin daha iyi karşılaştırılması ve analizini sağlayan tanımlamaları standardize etmektedir. (1)

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok epidemiyolojisi yeterli prospektif kohort çalışmalarının olmaması nedeniyle iyi bilinmemektedir. Aslında sepsis epidemiyolojisi ile ilgili çalışmaların çoğu uzlaşma raporlarının tanımlarına dayanmadan taburculuk sonrası konulan tanılara yönelik yapılmıştır. (3)

Uluslararası veri tabanlı retrospektif bir çalışmada 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için her 100.000'de 437 kişi/yıl, ağır sepsis için ise her 100.000'de 270 kişi/yıl oranında küresel insidans belirlenmiştir. Ancak bu oranlar düşük ve orta gelirli ülkelerin verilerini yansıtmamaktadır. (6)

Acil servisler, birçok sepsis hastasının ilk tanı ve tedavi yeridir ve sepsis sonlanımını iyileştirmek açısından merkezi bir rol oynar. (4)

Gitgide sıklığı ve mortalitesi artan bu sendrom için yıllar içinde erken tanı ve tedavi ön plana çıktığından hastaların gelişlerinde prognozu öngörebilmek için kullanılacak basit hızlı ve ucuz parametreler büyük önem kazanmıştır. Bu konuda yapılan birçok çalışma vardır. Biz de çalışmamızda sepsis hastalarının acil başvurularında ilk geliş kanlarında hızla ulaşabileceğimiz laktat, MPV ve NLR değerlerinin mortaliteyi öngörmedeki etkisini incelemeye aldık.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis tanımları düzenli olarak güncellenmektedir. Bu tanımlamalar enfeksiyona sistemik inflamatuvar yanıt için kavramsal ve pratik bir çatı sağlamaktadır ki; erken terapötik girişimleri mümkün kılmak amacıyla, sepsisin yatak başı erken saptanmasında klinisyenin kabiliyetini geliştirmekte ve araştırma protokollerinin daha iyi karşılaştırılması ve analizini sağlayan tanımlamaları standardize etmektedir. (1)

1990'lerden beri yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda 2001, 2012 ve 2016 yıllarında yapılan geniş toplantılar ile kılavuzlarda dönüşümler sağlanmış ve yoğun bakım, acil tıp ve diğer ilgili klinisyenlerin sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları ve yüksek standartta hasta bakımı için zemin hazırlanmıştır. (2)

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda tanımlamalar tekrar gözden geçirildi. Bu toplantılar sonucunda "Sepsis" tanımı "enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu" şeklinde değiştirildi. (2)

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Sepsis bakteriyemili olguların küçük bir bölümünde görülür. Sıklıkla bakteriyel, daha seyrek olarak viral ve fungal enfeksiyonlarda rastlanabilir. Özellikle yenidoğan ve 65 yaş üzeri popülasyonda diğer yaş gruplarına göre oldukça sık karşılaşılmaktadır. Ayrıca immunosupresif tedavi alanlar, operasyon geçirenler, hiposplenik ve diyabetik olgularda sepsise eğilim yüksektir. (2)

Tüm dünyada her yıl 26milyon kişi sepsis tanısı almaktadır. Bunların ortalama 1/3'ü kaybedilmektedir. Yıllık artış oranı % 8-13 olarak bildirilmektedir. Ciddi sepsis ve septik şok sıklığı özellikle son yıllarda artmış olup, zamanla daha da yükselebileceği öngörülmektedir. (3)

Sepsis ABD'de 1,6 milyondan fazla hospitalize hastayı etkiler ve yıllık 250000'den fazla ölüme neden olur. (4) Sepsis ABD'de en sık 10 ölüm nedeni içindedir. Septik şokun hastane içi mortalitesi %30 civarındadır. (5)

Bir uluslararası veri tabanlı retrospektif çalışmada 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için her 100.000'de 437 kişi/yıl, ağır sepsis için ise her 100.000'de 270 kişi/yıl oranında küresel insidans belirlenmiştir. (6)

Sepsis olgularındaki artışa immunsupresif hasta sayısının artması ve bunun sonucu olarak daha agresif kemoterapi rejimlerinin uygulanması, daha yaşlı bir popülasyon, invaziv cerrahi girişimlerin artması ve daha agresif müdahaleler gerektiren karmaşık cerrahiler gibi majör epidemiyolojik faktörler katkıda bulunur. (7)

Gençler ile kıyaslandığında yaşlı hastalarda görülme sıklığı daha fazladır. İnsidans 65 yaş altındaki hastalarda 100,000' de 5' ten az iken; 65 yaş üstü hastalarda 100,000' de 26' dır. (5, 8)

Sepsise bağlı mortalite oranlarının %20-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Son çalışmalar; sepsisin en yaygın nedeninin genitoüriner ve respiratuar enfeksiyonlar olduğunu göstermektedir (5, 9). Ağır sepsisten her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 200,000, Avrupa'da ise 150,000'den fazla kişinin öldüğü tahmin edilmektedir.(6)

2.2. PATOFİZYOLOJİ

Konakçı bağışıklık sistemi ve enfekte eden mikroorganizma arasındaki ilişki sepsisin klinik tablosunu oluşturur. Bağışıklık, normal olarak mikrobiyal patojene göre konakçı bütünlüğünü korur. Konağın bağışıklık cevabı invaziv patojeni kontrol etmekte başarısız olursa sepsis gelişir. Ciddi sepsiste konakta iki kritik değişiklik olur. İlki konağın inflamatuvar cevabında belirgin değişiklikler olur. Konağın bu cevabı sepsisin erken dönemindeki hiperinflamatuvar cevabından sepsisin geç dönemindeki körleşmiş inflamatuvar yanıt kadar değişebilir. Körleşmiş inflamatuvar yanıt bağışıklık epitelyal ve endotel anahtar hücrelerin apoptozisiyle sonuçlanarak doku hasarı ve çoklu organ yetmezliğine yol açar. (1)

Gram negatif bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) veya endotoksin genellikle septik şok sendromuna neden olan mikrobiyal ürünlerin büyük bir kısmını oluşturur. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı ürünleri olan teikoik asit ve peptidoglikan da LPS'e benzer şekilde enflamatuvar cevaba neden olur. Sepsis sendromu sadece bakterilerce değil virüs, mantar, riketsiya, mikobakteri ve parazitler tarafından da oluşturulabilir. Şokun patogenezi etken patojen ve ürünlerinin başlattığı bir seri olayları içerir ve şok genellikle konak cevabı sonucu meydana gelir.

Endotoksin makrofajları uyararak ‘tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, interferon (IFN)- γ ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)’ gibi çok sayıda proenflamatuvar sitokin salınmasına neden olur. Bu sitokinlerin her biri septik şok gelişimiyle ilişkili birçok etkiye sahiptir. Bu makrofaj ilişkili sitokinler aynı zamanda B ve T lenfositleri, ‘naturel killer (NK)’ hücreleri ve kemik iliği hücrelerini de uyandırabilir.

Sistemik enflamasyon prokoagülan ve antikoagülan moleküllerin yapımını doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyerek koagülasyon sistemini aktivasyonunda etkili olur. Proenflamatuvar sitokinlere cevap olarak endotelyumdan salınan doku faktörü ve oluşan trombin koagülasyonun ekstrinsik ve intrinsik yollarını aktive eder. Eş zamanlı olarak antitrombin 3, doku faktörü inhibitörü, protein S ve protein C gibi endojen antikoagülan moleküller azalır ve plazminojen aktivatör inhibitöründe ve trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitöründe artış yoluyla fibrinoliz baskılanır.

Endotoksin membran fosfolipit metabolizmasını uyararak platelet aktive eden faktör (PAF) ve araşidonik asitin diğer biyoaktif metabolitleri (prostoglandin ve lökotrienler) oluşmasına yol açar. Bu moleküller vasküler endotelde, sağlam kas dokusunda, trombosit ve lökositlerde dönüşümlü olarak sinerjistik ve antagonistik etkiler ortaya çıkarır. Sonuç olarak abartılı prokoagülan durum sonunda multi organ hasarına neden olan mikrovasküler tromboz (genellikle DIC ile ilişkili) ve organ iskemisine yol açar.

Endotoksin başlıca toksik oksijen radikalleri sentezleyen granülositler için bir kofaktör görevi görebilir. Sonuçta endotoksin sepsisin patogenezi olumsuz yönde etkileyen β -endorfin yapımını artırırken aynı zamanda kortizol, glukagon ve katekolaminler gibi endorfinler ve diğer mediyatörlerin etkisini baskılayabilen karşıt düzenleyici hormonların yapımını da artırır. (7)

2.3. SEPSİS İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsis için risk faktörleri şöyle özetlenebilir;

1. Yoğun bakım ünitesine kabul: Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlenen hastaların yaklaşık %50’sinde nozokomiyal enfeksiyon vardır ve bu durum sepsis için yüksek risk oluşturur. (10)

2. Bakteriyemi: Yapılan bir çalışmada, bakılan 270 kan kültüründen pozitif gelen % 95'i sepsis, ağır sepsis veya septik şok ile ilişkili bulunmuştur. (11)

3. İleri yaş (≥ 65 yaş): Sepsis insidansı yaşlı erişkin hastalarda artmaktadır ve yaş sepsis için bağımsız bir mortalite belirteçidir. (12)

4. İmmüsupresyon, diyabet ve kanser

5. Toplum kaynaklı pnömoni: Toplum kaynaklı pnömonisi olan hastaların yaklaşık %48'inde ağır sepsis ve %5'inde septik şok gelişir. (13)

6. Hospitalizasyon hikâyesi: Hastane yatışı, özellikle antibiyotik ile tedavi edilen hastalarda, değişmiş bir insan mikrobiyomu oluşturur ve sonraki 90 gün içinde şiddetli sepsis gelişim riskini üç kat artırır. (14)

7. Genetik faktörler: Deneysel ve klinik araştırmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabildiğini doğrulamıştır. (15) Az sayıda vakada spesifik bir enfeksiyona karşı hassasiyetin altında yatan nedenin tek gen bozuklukları olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyona duyarlılık ile ilgili genetik çalışmalar başlangıçta antikor üretim bozuklukları veya T hücre, fagosit, doğal katil hücreler ve kompleman yetmezliği bozuklukları üzerine odaklanmıştır. Son zamanlarda doğal bağışıklık sisteminin patojenleri tanıma mekanizmasını bozan ve bu nedenle spesifik mikroorganizma sınıflarına karşı duyarlılığı artıran genetik bozukluklar tanımlanmıştır. (16)

2.4. SEPSİS İLE İLİŞKİLİ TANIMLAR VE TANI KRİTERLERİ

Sepsis tarihçesine bakıldığında, ilk defa Homeros'un şiirinde "çürüme" anlamında kullanılmıştır. Hipokrat MÖ 400'de çürümüş dokular nedeniyle yarada iltihap olarak, Galen ise MS 129–199'da yara iyileşmesi olarak tanımlamışlardır. 19. yüzyıl başlarında Semmelweis ve Pasteur ise, mikroorganizmaların konağı invazyonu sonucu, kanda yayılması ile ortaya sistemik bir enfeksiyonun çıkması olarak değerlendirmişlerdir. (17)

Sepsisin ilk tanımlamaları 1991'de yapılan konsensus konferansında yapılmıştır. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) kriterleri ile birlikte enfeksiyon varlığı sepsis olarak bildirilmiştir. (18) Buna göre; SIRS **Tablo 1'**deki parametrelerden iki veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlandı.

Tablo 1. SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası:
Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
Kalp hızı $>90/\text{dk}$
Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}(4.3\text{kPa})$
Beyaz küre sayısı $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya $>10\%$ immatur band

PaCO_2 : Parsiyel karbondioksit basıncı

Sepsisin ikinci tanımlaması, 2001’de revize edilmiştir. (19). Ancak 2001’de bu tanımlamalardaki kısıtlamalar nedeni ile geniş bir diagnostik kriter listesi geliştirilmiş ve sepsis /septik şok tanımlarını güncellemek ve değerlendirmek için 31 dernek tarafından Delphi süreçleri, elektronik sağlık kayıt veri tabanlarının analizi ve oylamayı takiben uluslararası mesleki topluluklara dağıtılmış, akran değerlendirmesi ve onay talep edilmiştir. Daha önceki tanımlamaların kısıtlılıkları, inflamasyona aşırı odaklanma, sepsis, ağır sepsis ile septik şok ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) kriterlerinin yetersiz spesifitesi ve duyarlılığı yanıtıcı modeli içermektedir. SIRS kriterleri, mutlaka, düzensiz, hayatı tehdit eden bir yanıtı belirtmez. Hastaneye hiç yatırılmamış, enfeksiyon gelişmeyen ve asla olumsuz sonuçlara yol açmayacak olan hastalarda da SIRS ölçütleri mevcut olabilir. (20)

Özgüllüğünün düşük olması, yaşlı, beta-bloker kullanan, bağışıklığı azalmış, enfeksiyon kaynağı tespitinde sorun yaşanan olgularda (SIRS negatif) tanı koymada problem yaşanmaktadır. Bir hastalığa sepsis diyebilmek için genetik, hücrel anormallikler ve biyolojik bileşenlerinin tanımlanması gerekliliği, klinisyenlere yardımcı olabilecek, tanıyı ve tedaviyi hızlandıracak kriterlerin gereksinimi, sepsisin gerçek insidansının ve mortalitesinin daha güvenilir olarak belirlenmesi için yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur (21)

Mevcut tanımları gözden geçirme ihtiyacı olduğunun bilincinde olarak, Avrupa Yoğun Bakım ve Critical Care Medicine Derneği, Ocak 2014’te, 19 kritik bakım, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi ve göğüs hastalıkları uzmanlardan oluşan sınırsız fon desteği ve tam özerkliği olan bir grup oluşturmuştur. Organ fonksiyonları, morfoloji, hücre biyolojisi, biyokimya, immünoloji ve dolaşımdaki sepsis ile indüklenen

değişikliklerin güncel anlayışına dayanan bir uzlaşma süreci, güncellenmiş tanım ve ölçütlerinin klinik alanda test edilebilmesi için çalışılmıştır. (20)

Mortalite oranları, hem enfeksiyon şiddetine hem de konakçının enfeksiyona cevabına bağlıdır. Sepsiste çoklu mediyatörler ve yolaklara yer verilmesine rağmen, sadece birkaç bileşen hedeflenmektedir ve bu, klinik araştırmaların başarısız olmasının başlıca nedeni olabilir. Sepsis, septik şok ve organ işlev bozukluğu gibi nedenlerle ortaya çıkabilen bu tablonun insidans bildirimleri ve mortalite tahminlerinde tutarsızlıklara neden olabileceği için sepsisin üçüncü tanımlamasında, çoklu tanımlar, terminolojiler ve ciddi sepsis teriminin gereksiz olduğu sonucuna varıldı. (20)

Organ bozukluğunun şiddeti, klinik bulgulara, laboratuvar verilerine veya terapötik müdahalelere göre anormallikleri belirleyen çeşitli skorlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. Bu puanlama sistemindeki farklılıklar da raporlamada tutarsızlıklara neden olmuştur. Mevcut kullanımda olan Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) (Sepsis ile ilgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) 'dir. **Tablo 2**

Tablo 2. SOFA Kriterleri

SOFA Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score)					
Sistem	Puanlama				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400 MV var veya yok	< 300 MV var veya yok	< 200 ve MV var	< 100 ve MV var
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	OAB ≥ 70 mmHg	OAB < 70 mmHg	Dopamin < 5 veya dobuta- min (her- hangibir dozda)*	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 Kreatinin mg/dl ya da idrar debisi	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi < 500 mL/gün	> 5 Debi < 200 mL/gün

SOFA'nın yeterince yaygın olmaması ve bilinmemesi sepsis tanısı ve sıklığını izlemede zorluklar getirmiştir. (20,22)

Klinik tanısı; organ işlev bozukluğu, SOFA skorunda 2 puan veya daha fazla bir artış ile takip edilebilir ve hastane içi mortalitesi % 10'dan fazladır. Septik şok, vazopressör kullanımını gerektiren hipotansiyon ve yüksek laktat seviyeleri ile doku hipoperfüzyonuyla sonuçlanan bir tanıdır. Septik şok, altında yatan dolaşimsal ve hücrel metabolik anormalliklerin mortalite oranını büyük ölçüde artırdığı bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmaktadır. MAP (Ortalama arter basıncı) ≥ 65 mmHg üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacı olan ısrarlı hipotansiyon, yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen >2 mmol/L (18mg/dL) serum laktat seviyesi septik şoku tanımlayan kriterlerdir. Bu kriterler ile hastane mortalitesi % 40'dan fazladır. (20)

Sepsis yönetimi, enfeksiyonun, hemodinamik sorunların ve diğer organ işlev bozukluğunun erken tanınması ve yönetimini gerektiren karmaşık bir klinik tablodur. (23) Sepsis ve septik şokun erken tanınması ve birbirinden ayrılması klinikte önem taşımaktadır. (19)

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koğuşunda, enfeksiyon şüphesine sahip yetişkin hastalar, quickSOFA (qSOFA) olarak adlandırılan yeni bir başucu klinik skoru ile birlikte değerlendirildiğinde klinik kriterlerden en az 2'sine sahipse, hastanın sepsis tanısına sahip olma olasılığı daha hızlı belirlenebilir. qSOFA; solunum hızı 22/ dk veya daha fazla, değişen mental durum veya 100 mm Hg veya daha düşük sistolik kan basıncıdır. Sepsis tanısı için SOFA skoru değerlendirilmeli ve organ disfonksiyonu açısından hasta takip edilmelidir. (20)

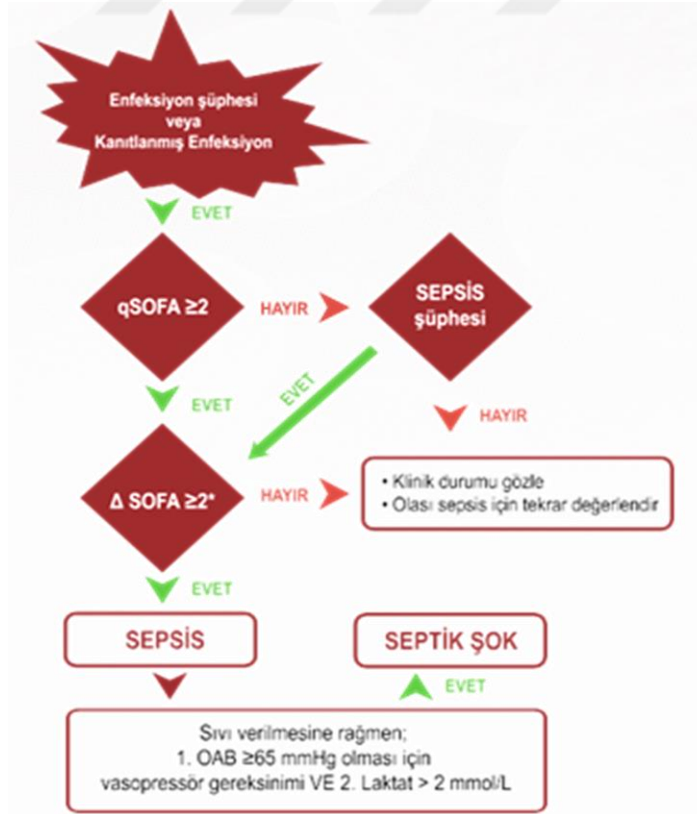
Tablo 3. q SOFA Kriterleri

qSOFA (quick SOFA)* kriterleri
Solunum sayısı ≥ 22 /dak
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg
Mental durumda değişiklik (GKS ≤ 13)
GKS: Glasgow koma skalası skoru
* Üç parametreden ikisinin varlığı pozitif olarak kabul edilir.

Sepsiste, klinik tanı kriterleri için görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İnfeksiyon odağının saptanması, enfeksiyona yönelik cerrahi veya radyolojik girişimlerin yapılması, enfeksiyon kaynağından örnek alınması, alternatif tanıların dışlanması için hızlı bir şekilde görüntüleme tekniklerinden yararlanılmaktadır. USG, sepsis olgularında enfeksiyon odağının belirlenmesinde, hemodinamik monitorizasyonda ve kesin tedavinin sağlanmasında yapılan girişimlerde rehber olarak kullanılabilir. İntraabdominal ya da retroperitoneal enfeksiyon odağından şüpheleniliyorsa BT ya da MRI tercih edilmelidir. (24)

Sepsisin tek bir kritik mediatörünün tanınmaması, sepsisin zayıf terapötik müdahalesinin altta yatan nedeni olabilir. Bu nedenle, sepsis halen tedavisi araştırılan bir hastalık olarak kabul edilir. (25,26) Birçok biyobelirteç sepsiste kullanım için değerlendirilmiştir. Rutin olarak klinik uygulamada kullanılacak yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip biyobelirteç yoktur. PCT ve CRP en yaygın olarak kullanılan kabul edilmiş, ancak bunlar bile diğer inflamatuvar durumlardan sepsisi ayırt etmekte sınırlı bulunmuştur. (27)

Sepsis tanı algoritması aşağıdaki şekilde özetlenebilir:



Şekil 1. Sepsis tanı algoritması

2.5. KLİNİK

2.5.1. Sistemik Semptom ve Bulgular

Sepsisteki hastalar; hipertermi veya hipotermi, taşikardi, takipne ve hipotansiyon gibi sistemik enfeksiyon bulguları gösterirler. Geniş nabız basıncı, hiperventilasyon, bilinç değişiklikleri saptanabilir. Sepsisin erken evrelerinde; vazodilatasyon ve hiperdinamik duruma bağlı ekstremiteler iyi perfüze olmuş ve sıcaktır. Geç sepsiste ise; hipoperfüzyona bağlı ciltte benekli görünüm ve siyanoz oluşabilir. (1)

2.5.2. Kardiyovasküler Sistem

Sepsisin ilk safhasında vazodilatatör medyatörler baskındır. Kalp debisi ve atım hacmi genellikle iyi korunur. Kardiyak output sıklıkla taşikardiyle birlikte artar. Hemodinamik ölçümler ilk 24 saat içinde septik şokun karakteristik paterninin sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında başlangıçta bir azalma ile diyastol sonu ve sistol sonu hacim endekslerinde artma, normal atım hacmi, periferik vasküler dirençte azalma şeklinde olduğunu göstermektedir. Miyokard depresyonu septik şokun erken döneminde gözlenir. Yaşayanlarda, ventrikülün fonksiyon ve büyüklüğü septik şok başladıktan sonra 7 ila 10 gün içinde normale dönmektedir. (1)

2.5.3. Solunum Sistemi

Solunum sistemi, sepsiste en sık enfeksiyon kaynaklarından biridir. Pnömoni, sepsise en sık neden olan pulmoner durumdur. Ateş, takipne, hipoksi saptanabilir. En sık etkenler; *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, gram negatif basiller ve *Legionella pneumophila*'dır. Asplenik hastalar *Salmonella* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler için risk altındadır. (1, 5)

Sepsis, akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile en ilişkili durumdur. ARDS; yaygın mikrovasküler hasarın sebep olduğu, artmış alveolar ve kapiller geçirgenliğe bağlı oluşan akut akciğer ödemi ile karakterizedir. Travma ve sepsiste, mikrovasküler hasara bağlı kapiller yatak etkilenir. Akciğerlerde mikrovasküler geçirgenlik arttığında, alveolar taşma meydana gelir; dispneye ve akciğerlerde anormal opasitelere sebep olur. Bu durumun en erken klinik görünümü akut akciğer hasarıdır. ALI tanısı; arteriyel hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) ve pnömoni veya kalp yetmezliği olmaksızın akciğer grafisinde infiltrasyon olması ile koyulur. Daha ciddi hipoksemi

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg) durumunda tanı ARDS olur. ARDS, sepsis başlangıcından itibaren dakikalar ve saatler içerisinde görülebilir. ARDS için herhangi bir sensitif ve spesifik belirteç yoktur. ARDS' nin tanı kriterleri; bilateral pulmoner infiltrasyon, pulmoner arter wedge basıncı < 18 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg ve statik havayolu kompliyansı < 40 mL/cm olmasıdır. Klinikte ciddi hipoksemi, nonkompliyant 'ağır' akciğerler ve akciğer radyografisinde bilateral pulmoner infiltrasyon görülür. Ventile olmamış alveollerin perfüzyonuna bağlı hipoksemi, sağ-sol şant ARDS vakalarının %30-50 'sinde rapor edilmiştir. (1) Morbidite yüksektir ve sepsis ilişkili ölümlerin sık görülen bir sebebidir. (5)

2.5.4. Genitoüriner Sistem

Böbrek yetmezliği; konak, etken ve tedavi uygulamaları gibi birçok nedene bağlı olarak gelişir ve hastaların çoğunda akut tubüler nekroz görülür. Hipotansiyon sıvı kaybı veya sitokinlere bağlı olabilir. Patojenlere ve/veya antimikrobiyal tedaviye bağlı olarak ise, tübülointerstisyel hastalık oluşabilmektedir. (28)

Septik şoktaki böbrek yetmezliğinin gelişimiyle ilgili faktörler; dehidratasyon, aminoglikozit uygulaması ve pigmentüridir. Böbrek içinde vazokonstriktif ve vazodilatör mediatörler oluşur ve bunların balansı böbrek hemodinamisini belirler. Hipoperfüzyondan olan renal iskemik yaralanma böbrek yetmezliğinin patogenezindeki majör bir faktör olarak kabul edilir. Nötrofil-endotel etkileşiminin sonucu olan toksik ürünler, endotelial hasar, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler trombozlar da ayrıca renal yetmezliğe katkıda bulunur. Şok bulgusu olmaksızın, enfeksiyonu olan hastalarda renal yetmezlik, glomerulonefrit veya interstisyel nefritin bir sonucu olarak gelişebilir. Sepsis durumunda görülen glomeruler patolojinin; subakut bakteriyel endokardit, pyojenik viseral abseler ve diğer nonrenal uzak enfeksiyonlarda da görüldüğü rapor edilmiştir. Glomeruler hastalıkta, idrar sedimentinde; eritrositler, proteinler, eritrosit, lökosit ve pigment silindirleri bulunur. Renal biyopsi örnekleri, proliferatif değişiklikler gösterir. İmmun kompleks depozitleri; immunglobulin G, immunglobulin M, C3, bakteriyel antijen ve antikorlardan oluşur. Tubulointerstisyel hastalık; *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, *Legionella pneumophila* enfeksiyonları ve salmonelloz, bruselloz ve difteri ile ilişkilidir. Antibiyotiklere, en sık olarak da metisiline karşı alerjik reaksiyonlara bağlı akut interstisyel nefrit de görülebilir ve bu durumda eozinofili ve eozinofilüri görülür. (1)

Aynı zamanda cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından anamnez alınmalı ve penil vulvar lezyonlar, ülserler ve fournier gangreni açısından incelenmelidir. Prostatit için rektal muayene yapılmalı, adneksiyel hassasiyet varlığı tubo-ovaryan abseler ve pelvik inflamatuvar hastalık için değerlendirilmelidir. (5) Üreme çağındaki kadınlarda; septik abortus, postpartum endometrit veya myometritin sepsis nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. (1)

2.5.5. Hepatik Sistem

En sık karaciğer anormalliği kolestatik sarılıktır. Transaminaz, alkalın fosfataz (normalin 1-3 katı) ve bilirubin (genellikle 10 mg/dl'yi geçmez) konsantrasyonu artar. Kırmızı kan hücreleri hemolizli sarılığa neden olur ve hepatosellüler disfonksiyon endotoksin, sitokinler veya immün kompleks hastalıklarının sonucudur. Uzamış veya ciddi hipotansiyon, akut karaciğer yaralanması veya iskemik bağırsak nekrozunu tetikleyebilir. (1) Karaciğer hastalığı olanlarda hipoglisemi daha sık gözlenmektedir. (28)

2.5.6. Gastrointestinal Sistem

Üst gastrointestinal sistem kanamasına bağlı majör kan kaybı, sepsis hastalarının yalnızca küçük bir yüzdesinde görülür. Bununla birlikte, ciddi enfeksiyonun sonucu olarak; mide ve/veya duodenum mukozal tabakasında, 1-2 mm' lik ağrısız erozyonlara bağlı minör kan kayıpları oluşabilir. Bu ülserasyonların; azalmış kan akımına, mukozal hücrelerin hipoksisine, mukozal bariyerin bozulmasına ve mukozal lizozim salınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İleus sepsiste yaygın görülür ve şok düzeldikten günler sonra bile sebat edebilir. (1)

2.5.7. Hematolojik Sistem

Sepsisteki en sık hematolojik anormallik; nötropeni, nötrofili, trombositopeni ve DIC' tir. Sola kayma ile birlikte nötrofilik lökositoz, kemik iliğinden immatür granüositlerin salınmasına bağlıdır. Enfeksiyon; makrofaj, lenfosit ve diğer dokulardan koloni stimule edici faktör (CSF) salınımını uyarır. CSF ise kemik iliğini uyararak granüosit yapımını artırır. Kronik enfeksiyonlarda bulunan nötrofili, CSF salınımına bağlıdır. Bazı sepsis vakalarında, lökosit sayısının 50,000 ila 100,000 /mm³ e ulaştığı lökomoid reaksiyon rapor edilmiştir.

Nötropeni nadiren oluşur ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Nötropeni; nötrofillerin artmış periferik kullanımına, bakteriyel ürünlerin etkisiyle nötrofillerin hasar görmesine veya inflamatuvar mediatörlerin kemik iliğini baskılamasına bağlı oluşabilir. Nötrofillerde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. En yaygın görülen morfolojik değişiklikler; toksik granülasyon, Döhle cisimleri ve vakualuzasyondur. Fonksiyonel değişiklikler ise; fagositik ve sitotoksik aktivitede artıştır. Eozinofillerin vasküler alandan migrasyon ve marginasyonuna bağlı olarak, sepsiste eozinofili görülür.

Eritrosit üretimi sepsis süresince azalır, ancak enfeksiyon uzun sürmedikçe anemi beklenmez. Septik hastalar genellikle düşük demir seviyelerine sahiptir. Sepsis ve mediatörleri; karaciğer ve diğer retiküloendotelyal sisteme (RES) doğru hızlı bir demir akışına sebep olur. Serum demir konsantrasyonu 24 saat içinde %50' den fazla azalabilir ve bu etki günlerce sürebilir. Bu bir konak savunma mekanizmasını yansıtır olabilir. Çünkü normal insan serumuna demir eklemek; organizmaların büyümesini artırır ve RES'teki demir, bakterileri detoksifiye eden konak hücreleri için faydalı olabilir.

Trombositopeni, DIC' in bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi, sepsis vakalarının %30' dan fazlasında izole trombositopeni de oluşabilmektedir. Trombositopeni bakteriyeminin erken işareti olabilir, seri platelet ölçümleri hastanın tedaviye yanıtını izlemeye faydalı olabilir. Trombositopeniye neden olan mekanizma; trombopoezin baskılanması, artmış trombosit turnoveri, artmış endotelyal adherans ve immünolojik mekanizmalara bağlı artmış yıkımdır. (1)

2.5.8. Koagülasyon Sistemi

Çeşitli organ sistemlerinin mikrosirkülasyonu içinde yaygın fibrin birikimi ile birlikte DIC septik şok hastalarında sık görülen bir bulgudur. Hemostatik (pıhtılaşma) sisteminin aktivasyonu öncelikle pıhtılaşma ekstrensek yolun aktivasyonuna bağlıdır. Bu kaskat bakteri (gram negatif ve gram pozitif), virüsler, mantarlar, endotoksinler ve ekzotoksinler dahil olmak üzere birden çok kaynak tarafından tetiklenir. Gram negatif enfeksiyonlar gram pozitif enfeksiyonlara oranlara daha hızlı şekilde DIC'i tetikler. Fibrinolitik sistem de sepsiste aktive olur ve mikrosirkülasyonda fibrin depolanmasının kısıtlanmasında önemli rol oynar Doku plazminojen aktivatörünün serbest bırakılması sepsiste en azından başlangıçta, fibrinolitik sistemi aktive eder. Sepsis ilerledikçe,

plazmin üretimini bloke eden plazminojen aktivator inhibitör 1'in salınmasında artış olur ve sonuçta mikrosirkülasyonda fibrin depolanarak çoklu organ yetmezliği gelişir.

DIC iki form olarak kategorize edilebilir. Kompanse DIC formu, hemostatik sistemin yavaş bir şekilde genel aktivasyonu ile karakterizedir. Trombosit ve pıhtılaşma faktörleri normalden daha hızlı tüketilmesine rağmen kanama karaciğerde pıhtılaşma faktörleri üretiminin artışı, diğer yedek depolama bölgelerinden trombositlerin salınması ve giderek artan bir oranda inhibitörlerin senteziyle önlenir. Dekompanse DIC hastalarında klinik kanama ve/veya tromboz vardır. DIC varlığını düşündüren laboratuvar çalışmaları trombositopeni, uzamış protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin değerleri, fibrinojen ve antitrombin 3 düzeylerinin azalması ve fibrin monomeri, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeylerinin artışı içerir. (1)

2.5.9. Endokrin Sistem

Diyabet öyküsü olmasa dahi sepsiste hiperglisemi gelişebilir. Dolaşımda artmış katekolamin, kortizol, glukagon seviyeleri ve azalmış insülin seviyeleri hipergliseminin nedenleridir. Kontrolsüz hiperglisemi, kötü prognoz için bir işaretidir. Glukoz düzeylerinin 10-20 mg/dL kadar olabildiği hipoglisemi rapor edilmiştir fakat nadirdir. Hipoglisemi; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Hepatik glikojen depolarının azalması, glukoneogenezin inhibisyonu ve adrenal yetmezlik de hipoglisemiye neden olan faktörlerdir.

Adrenal bezlerin hipoperfüzyonu, adrenal veya hipofizer hemoraji, sitokinlerin adrenal bez disfonksiyonu yapmaları, ilaçla indüklenmiş hipermetabolizma, steroidegenез inhibisyonu, hücresel düzeyde glukokortikoid desensitizasyonu; adrenal yetmezliğe katkıda bulunan faktörlerdir. (1)

2.5.10. Asit Baz Dengesi

Septik şok erken safhasında kan gazı analizinde genellikle solunumsal alkaloz gözlenir. Göreceli veya mutlak hipoksemi genellikle ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle. Metabolik asidoz yetersiz doku perfüzyonu, periferik dokularda artmış glikoliz, laktat ve pirüvatın hepatik temizlenmesindeki bozukluğu

yansıtır. Perfüzyon kötüleştikçe ve devam ettiği sürece, doku hipoksisi daha fazla laktik asit üretir ve metabolik asidoz kötüleşir.

Laktik asit düzeyinin yükselmesi için ileri sürülen mekanizmalar kısıtlı doku oksijenizasyonu, bozulmuş karaciğer laktat klerensi ve mitokondriyal disfonksiyon, artmış piruvat üretimi, muhtemel artmış glikolize bağlı artan piruvat üretimini içerir. (1)

2.5.11. Cilt Bulguları

Sepsiste deri bulguları klinik tablonun en erken bulgusu olabilir. Örneğin sepsisli bir hastada sellülit veya diffüz eritrodermi mevcutsa etken stafilokok streptokoklar olabilir. Ektima gangrenozuma ise, en sık pseudomonas aeruginosa neden olmakla beraber aeromonas spp. Klebsiella spp. E. Coli Serratia spp. ve mantarlar da etken olabilirler. Neisseria meningitidis bakteriyemisinde sıklıkla peteşiyal ve hemorajik deri lezyonları görülür ve şoka ilerleyebilir. (28)

Sepsiste oluşan cilt bulguları beş kategoriye ayrılabilir; cilt ve cilt altı dokuların direkt bakteriyel invazyonu (selülit, erizipel, fasiit) , hematogen yayılım sonucu oluşan lezyonlar (peteşi, püstül, selülit, eritema gangrenozum), hipotansiyon ve DIC nedeniyle oluşan lezyonlar (akrosiyanoz ve periferik dokuların nekrozu), intravasküler enfeksiyona sekonder lezyonlar (mikroemboli ve/veya immün kompleks vaskülit) ve toksinlerle oluşan lezyonlar (toksik şok sendromu).

Selülitte en sık sebep olan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* ve /veya *Streptococcus pyogenes* tir. Diffüz eritem, bakterilerden salınan toksik şok sendromu toksini-1 ve benzeri toksinlere bağlı olabilir. Peteşial ve purpurik raş, lökostatik vaskülitin göstergesi olabilir. Bu sendrom, *Neisseria meningitidis*, *rickettsia rickettsi* ve *Staphylococcus aureus* ilişkili enfeksiyonlarda görülebilir. Ektima gangrenozum tipik olarak pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu ile ilişkilidir. *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella* ve *Serratia* bakteriyemisi ile de ilişkili görülebilir. Ektima gangrenozum venüllerin bakteri ile direkt invazyonuna bağlı oluşur ve lokal tromboz ile sonuçlanır. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları genellikle diyabet gibi immünkompromize hastalarda veya periferik arter hastalığı öyküsü olan hastalarda görülür. (1)

2.5.12. Nörolojik Sistem

Akut bakteriyel menenjit, sepsis ile en ilişkili santral sinir sistemi enfeksiyonudur. Toplumdan kazanılmış enfeksiyonda en sık nedenler *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*' dir. Hastalar genellikle ense sertliği, ateş, bilinç değişikliği ile prezente olur. Özellikle meninks irritasyon bulgularına dikkat edilmelidir. Beyin absesi, subdural veya epidural ampiyem, viral santral sinir sistemi enfeksiyonları nadiren sepsisle ilişkilidir. Meningokoksemi; meningismus bulguları olmaksızın sadece şokla başvurabilir. Bu hastalarda yeni peteşiyal raş, şokun sebebine yönelik tek işaret olabilir. Nörolojik bulgular nonfokaldır ve orta düzeyde dezoryantasyondan konfüzyon, letarji, ajitasyon ve komaya kadar değişir. (1)

2.6. TEDAVİ

2.6.1. Başlangıç Resüsitasyonu

1.Sepsis ve septik şok acil durumlardır ve tedaviye hemen başlanması önerilir.

2.Sepsise bağlı hipoperfüzyon durumunda ilk 3 saatte en az 30 ml/kg iv kristaloid sıvı verilmesi önerilir.

3.Başlangıç sıvı resüsitasyonunu takiben hemodinamik durum yakın takip edilerek ek sıvı gereksinimi belirlenmelidir.

Açıklamalar: Değerlendirme, detaylı klinik muayene ve mümkün olan fizyolojik değişkenlerin (nabız, kan basıncı, arteriyal oksijen saturasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve diğerleri) takibini ve diğer noninvazif veya invazif monitörizasyonu içermelidir.

4.Eğer klinik değerlendirme kesin tanıya ulaştırmazsa şok tipinin belirlenebilmesi için ileri hemodinamik değerlendirme (örneğin kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi) önerilmektedir.

5.Sıvıya yanıtın değerlendirilmesi için statik değişkenler yerine dinamik değişkenlerin kullanılması uygundur.

6.Vazopresör gereksinimi olan septik şok hastalarında başlangıç ortalama arteriyal basınç hedefi olarak 65 mmHg değeri önerilir.

7.Doku hipoperfüzyonu belirteci olarak artmış laktat düzeyi olan hastalarda resüsitasyonun laktat düzeyini normale getirecek şekilde yönlendirilmesinin uygun olacağını düşünülür.

2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi

1.Hem sepsis hem de septik şokta İV antimikrobiyallerin tanıdan sonra en erken zamanda ve bir saat içerisinde başlanması önerilir.

2.Sepsis veya septik şok tanısı alan hastalarda tüm olası patojenlerin (bakteriyal ve potansiyel olarak fungal veya viral ajanlar) kapsanması için bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal ajan ile ampirik geniş-spektrumlu tedavi önerilir.

3.Patojen identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyetleri belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır.

4.Noninfeksiyöz kaynaklı şiddetli inflamasyon durumlarında uzamış sistemik antimikrobiyal profilaksi önerilmez (örn. şiddetli pankreatit, yanıklar).

5.Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyallerin doz stratejilerinin farmakokinetik/farmakodinamik prensiplere göre ve ilaçların özelliklerine göre belirlenmesi önerilir.

6.Septik şokun başlangıç tedavisinde en olası bakteriyal patojenlere yönelik ampirik kombinasyon tedavisinin (farklı antimikrobiyal sınıftan en az iki antibiyotik) uygun olduğu düşünülmektedir.

7.Bakteremi ve şok olmayan sepsis durumları dahil olmak üzere tedavisi devam eden çoğu diğer ciddi infeksiyon durumunda rutin kombinasyon tedavisinin uygulanmasının uygun olmayacağı düşünülmektedir.

Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.

8.Nötropenik sepsis/baktereminin rutin tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilmez.

Açıklamalar: Bu öneri antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi için çoklu ilaç tedavisi kullanılmasını dışlamaz.

9.Eğer septik şok için kombinasyon tedavisi kullanılıyorsa, klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezolüsyonuna ait kanıt varlığı durumunda ilk birkaç gün içerisinde kombinasyon tedavisinin kesilerek deeskalasyon uygulanması önerilir. Bu öneri hem hedefli (kültür pozitif enfeksiyonlar) hem de ampirik (kültür negatif enfeksiyonlar) kombinasyon tedavisi için geçerlidir.

10.Sepsis ve septik şokla ilişkili çoğu ciddi enfeksiyon durumunda 7-10 günlük antimikrobiyal tedavinin yeterli olduğunu düşünülür.

11.Klinik yanıtı yavaş olan, enfeksiyon odağı kontrol altına alınamayan, Staphylococcus aureus bakteremisi ve bazı fungal ve viral enfeksiyonu olan ve nötropeni gibi immünolojik yetmezlik olan hastalarda daha uzun süreli antimikrobiyal kullanımının uygun olduğunu düşünülür.

12.Bazı hastalarda daha kısa sürelerin uygun olduğu düşünülmektedir (intraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolünü takiben hızlı klinik iyileşme sağlanırsa ve anatomik olarak komplike olmayan piyelonefrit varlığında).

13.Sepsis ve septik şok hastalarında antimikrobiyal tedavinin deeskalasyonu amacıyla günlük değerlendirme yapılmalıdır.

14.Sepsis hastalarında antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasına destek olmak amacıyla prokalsitonin düzeyi ölçümü kullanılabilir.

15.Başlangıçta sepsis düşünülen ancak daha sonra klinik kanıt zayıf olan hastalarda ampirik antibiyotiklerin kesilmesine katkıda bulunmak amacıyla prokalsitonin düzeyinin kullanılabilmesi düşünülür.

2.6.3. Kaynak Kontrolü

Sepsis ve septik şok hastalarında, acil kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyonun spesifik anatomik tanısının mümkün olan en kısa sürede konulması veya ekarte edilmesi ve tanı konulduktan sonra medikal ve lojistik açıdan uygun olur olmaz gerekli kaynak kontrolünün yapılması önerilmektedir.

Sepsis veya septik şokun olası kaynağı olduğu düşünülen intravasküler kateterler başka damaryolu sağlandıktan hemen sonra çıkartılmalıdır.

2.6.4. Sıvı Tedavisi

1.Sıvı resüsitasyonu sürerken hemodinamik faktörler iyileşmeye devam ettiği sürece sıvı yüklemesi teknikleri uygulanmalıdır.

2.Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonu başlangıcında ve sonrasındaki intravasküler hacim replasmanında ilk seçenek olarak kristaloidler önerilir.

3.Sepsis veya septik şok hastalarının sıvı resüsitasyonunda dengeli kristaloidler veya salin solüsyonunun uygun olduğunu düşünülmektedir.

4.Sepsis veya septik şok hastalarında aşırı miktarda kristaloid gereksinimi olursa başlangıç resüsitasyonunda ve sonraki intravasküler hacim replasmanında kristaloidlere albümin eklenmesinin uygundur.

5.Sepsis veya septik şok hastalarında intravasküler hacim replasmanı için hidroksietil nişasta solüsyonlarının kullanılmaması önerilir.

6.Sepsis veya septik şok hastalarının resüsitasyonunda kristaloidlerin jelatinlere tercih edilmesinin uygun olacağını düşünülür.

2.6.5. Vazoaktif Medikasyonlar

1.İlk seçenek vazopresör olarak noradrenalin önerilmektedir.

2.Ortalama arteriyel kan basıncını hedefe yükseltebilmek için noradrenalin'e vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) veya adrenalin eklenmesinin veya noradrenalin dozunu azaltmak amacıyla vazopresin (0.03 Ü/dk'ya kadar) eklenmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

3.Noradrenalin'e alternatif vazopresör ajan olarak dopamin'in sadece seçilmiş vaka grubunda (örn. düşük taşiaritmi riski olan hastalar ve kesin/rölatif bradikardi durumlarında) kullanılması uygundur.

4.Renal koruma için düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir.

5.Yeterli sıvı yüklemesine ve vazopresör ajan kullanımına rağmen ısrarlı hipoperfüzyon bulguları gösteren hastalarda dobutamin kullanımı uygundur.

Açıklamalar: Eğer uygulanmaya başlanırsa doz perfüzyon hedeflenerek ayarlanmalı ve hipotansiyon artarsa veya aritmi gelişirse doz azaltılmalı veya ajan kesilmelidir.

6.Vazopresör gereksinimi olan tüm hastalara koşullar uygun olur olmaz arter kanülü yerleştirilmesi gerekmektedir.

2.6.6. Kortikosteroidler

Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabiliteyi sağlarsa septik şok tedavisinde İV hidrokortizon'un uygun olmadığı düşünülmektedir. Eğer hemodinamik stabilite sağlanamazsa günde 200 mg dozunda İV hidrokortizon'un uygun olacağı düşünülür.

2.6.7. Kan Ürünleri

1.Miyokard iskemisi, şiddetli hipoksemi veya akut kanama gibi durumlar olmadıkça eritrosit transfüzyonunun yalnız hemoglobin düzeyi 7.0 g/dL altına düşünce yapılması önerilir.

2.Sepsise bağlı anemi tedavisinde eritropoietin uygulaması önerilmemektedir.

3.Kanama veya planlı invazif girişim olmadıkça pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesinde taze donmuş plazma kullanılmasının uygun olmayacağı düşünülür.

4.Belirgin bir kanama olmasa dahi trombosit düzeyi $< 10,000/mm^3$ ($10 \times 10^9/L$) olduğunda veya hastada belirgin kanama riski olduğunda düzey $< 20,000/mm^3$ ($20 \times 10^9/L$) olduğunda profilaktik trombosit transfüzyonunun uygun olacağı düşünülür. Aktif kanama, cerrahi veya invazif işlem gereksiniminde daha yüksek trombosit düzeyleri ($\geq 50,000/mm^3$ ($50 \times 10^9/L$)) önerilmektedir.

2.6.8. İmmüoglobülinler

Sepsis ve septik şok hastalarında İV immüoglobülinlerin kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.

2.6.9. Antikoagülan Ajanlar

Sepsis ve septik şok tedavisinde antitrombin kullanılması önerilmemektedir. Sepsis veya septik şok tedavisinde trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

2.6.10. Mekanik Ventilasyon

1.Sepsis ilişkili akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tanılı erişkin hastalarda hedef tidal hacim olarak 12 mL/kg ile karşılaştırıldığında tahmini vücut ağırlığına göre 6mL/kg tidal hacim uygulanmalıdır.

2.Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda daha yüksek değerler ile karşılaştırıldığında plato basınçlarının 30 cmH₂O üst limiti ile sınırlandırılmasını önerilir.

3.Sepsis ilişkili orta derecede şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda düşük pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ile karşılaştırıldığında daha yüksek PEEP uygulamasının uygun olacağı düşünülür.

4.Sepsis ilişkili şiddetli ARDS tanılı erişkin hastalarda rekrutment manevralarının kullanılması uygundur.

5.Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO₂/FiO₂ oranı <150 olan erişkin hastalarda supin ile karşılaştırıldığında pron pozisyon uygulaması önerilir.

6.Sepsis ilişkili ARDS tanılı erişkin hastalarda yüksek frekanslı osilatuar ventilasyonun kullanılması önerilmez.

7.Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda noninvazif ventilasyon uygulaması ile ilgili herhangi bir öneri yoktur.

8.Sepsis ilişkili ARDS tanılı ve PaO₂/FiO₂ oranı <150 olan erişkin hastalarda ≤48 saat süreli kas gevşetici ajanların kullanılması uygundur.

9.Sepsis ilişkili ARDS tanısı kanıtlanmış ve doku hipoperfüzyonu bulguları olmayan hastalarda konservatif sıvı stratejisinin uygulanması önerilir.

10.Bronkospazm olmayan sepsis ilişkili ARDS tanılı hastaların tedavisinde β-2 agonist kullanılması önerilmemektedir.

11.Sepsis ilişkili ARDS tanılı hastalarda pulmoner arter kateterinin rutin uygulanması gerekli değildir.

12.ARDS olmayan sepsis ilişkili solunum yetersizliği tanılı erişkin hastalarda yüksek tidal hacimlerle karşılaştırıldığında daha düşük tidal hacim uygulamasının uygun olacağı düşünülür.

13.Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis tanılı hastalarda aspirasyon riskinin azaltılması ve ventilatör ilişkili pnömoni gelişmesinin önlenmesi için yatak başının 30-45 derece kaldırılması önerilir.

14.Mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning için uygun olan sepsis tanılı hastalarda spontan solunum denemelerinin uygulanması önerilir.

15.Sepsis ilişkili solunum yetersizliği olan, mekanik ventilasyon desteği uygulanan ve weaning'i tolere edebilecek olan hastalarda bir weaning protokolü uygulanmalıdır.

2.6.11. Sedasyon ve Analjezi

Mekanik ventilasyon desteği uygulanan sepsis hastalarında devamlı veya aralıklı sedasyon verilmesi spesifik titrasyon hedefleri kullanılarak en aza indirilmelidir.

2.6.12. Glukoz Kontrolü

1.Sepsis tanılı YB hastalarının kan glukoz düzeyi kontrolünde, peşpeşe iki kan glukoz düzeyi > 180 mg/dL olduğunda insülin başlanmasını hedefleyen bir protokol yaklaşımı önerilir. Bu yaklaşım ile üst kan glukoz düzeyi olarak ≤ 110 mg/dL yerine ≤ 180 mg/dL hedeflenmelidir.

2.İnsülin infüzyonu uygulanan hastalarda, kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar her 1-2 saatte, sonrasında ise her 4 saatte bir kan glukoz düzey ölçümü yapılmalıdır.

3.Hasta başında kapiller kandan elde edilen örneklerle yapılan glukoz düzeyi ölçümleri arteriyal kan veya plazma glukoz düzeylerini doğru olarak yansıtmayabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir.

4.Eğer hastalarda arter kanülü mevcutsa, hasta başında glukoz ölçüm cihazlarıyla yapılan ölçümlerde kapiller kan yerine arter kanı kullanılması uygundur.

2.6.13. Renal Replasman Tedavisi

1.Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda devamlı veya aralıklı renal replasman tedavisi (RRT) uygulanabilir.

2.Hemodinamik açıdan anstabil olan septik hastalarda sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olacağı için devamlı tedavilerin daha uygun olacağı düşünülür.

3.Sepsis ve akut böbrek yetersizliği olan hastalarda diyaliz için diğer kesin endikasyonlar olmadıkça sadece kreatinin yüksekliği veya oligüri için RRT'ye başlanmasının uygun olmadığı düşünülmektedir.

2.6.14. Bikarbonat Tedavisi

Hipoperfüzyon ilişkili laktik asidemisi ve pH düzeyi ≥ 7.15 olan hastalarda hemodinamik iyileşme veya vazopresör gereksinimini azaltmak amacıyla sodyum bikarbonat tedavisi uygulanması artık önerilmemektedir.

2.6.15. Venöz Tromboemboli Profilaksisi

1.Herhangibir kontraendikasyon olmadıkça venöz tromboemboli (VTE) için farmakolojik profilaksi anfraksiyone heparin [UFH] veya düşük molekül ağırlıklı heparin [LMWH] uygulanmalıdır.

2.LMWH kullanımı için kontraendikasyon yoksa VTE profilaksisi için UFH yerine LMWH kullanılması önerilir.

3.Uygun olduğunda farmakolojik ve mekanik profilaksinin birlikte kullanılmasının uygun olacağı düşünülür.

4.Farmakolojik profilaksi kontraendike olduğunda mekanik VTE profilaksisinin uygun olacağı düşünülmektedir.

2.6.16. Stres Ülser Profilaksisi

1.Gastrointestinal (GI) kanama için risk faktörleri taşıyan sepsis veya septik şok hastalarında stres ülser profilaksisi uygulanmalıdır.

2.Stres ülser profilaksisi endike olduğunda proton pompa inhibitörleri veya histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılabilir.

3.Gİ kanama için risk faktörleri olmayan hastalarda stres ülser profilaksisi önerilmemektedir.

2.6.17. Nütrisyon

1. Enteral yoldan destek uygulanabilecek olan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında erken parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyonu parenteral nütrisyon eklenmesini önerilmemektedir.

2. Erken enteral nütrisyon desteğinin uygun olmadığı sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında yatışlarının ilk 7 gününde tek başına veya enteral nütrisyonu eklenmesi şeklinde parenteral nütrisyon önerilmemektedir. (İV glukoz başlanması ve enteral nütrisyonu tolere etmesi durumunda enteral nütrisyonu geçilmesi önerilir).

3. Enteral yoldan nütrisyon desteği uygulanabilen sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında tam açlık veya yalnız İV glukoz yerine enteral nütrisyonu erken dönemde başlanması uygundur.

4. Sepsis veya septik şok hastalarında erken trofik/hipokalorik veya erken tam doz enteral nütrisyon desteğinin uygun olacağı; eğer başlangıç stratejisi olarak trofik/hipokalorik nütrisyon uygulanırsa hastanın toleransına göre nütrisyonun artırılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

5. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında immün supleman olarak omega-3 yağ asitlerinin uygulanması önerilir.

6. Sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastalarında gastrik rezidü hacminin rutin olarak takibinin uygun olmadığı düşünülür. Ancak enteral nütrisyonu intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan hastalarda gastrik rezidü ölçümünün uygun olacağı düşünülür.

Açıklamalar: Bu öneri cerrahi olmayan sepsis veya septik şok tanılı yoğun bakım hastaları için geçerlidir.

7. Sepsis veya septik şok tanılı ve enteral nütrisyonu intoleransı olan yoğun bakım hastalarında prokinetik ajan kullanımının uygun olacağı düşünülmektedir.

8. Sepsis veya septik şok tanılı, enteral nütrisyonu intoleransı olan veya yüksek aspirasyon riski taşıyan yoğun bakım hastalarında post-pilorik beslenme tüplerinin yerleştirilmesi uygun olur.

9. Sepsis ve septik şok tedavisinde İV selenyum kullanılması önerilmemektedir.

10. Sepsis ve septik şok tedavisinde arjinin kullanılması uygun değildir.

11.Sepsis ve septik şok tedavisinde glutamin kullanılması önerilmemektedir.

12.Sepsis veya septik şok tedavisinde karnitin kullanımı ile ilgili herhangi bir öneri yoktur.

2.6.18. Hasta Bakım Hedeflerini Oluşturma

1.Hasta bakım hedefleri ve prognoz hakkında hasta ve hasta yakınları ile görüşülmelidir.

2.Uygun olduğu zaman, hasta bakım hedefleri palyatif bakım ilkelerini kullanarak tedavinin ve yaşam sonu bakım planının içerisine dahil edilmelidir.

3.YB'a yatıştan sonraki ilk 72 saati geçmeyecek şekilde, mümkün olan en erken zamanda hasta bakım hedeflerinin belirlenmesi önemlidir. (2)

2.7. HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRME

Sepsisin artan sıklığı ve yüksek mortalite varlığı nedeniyle hastalığın gidişatını öngörmek için birçok parametre üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Acil serviste hızlı ucuz ve güvenilir olarak ulaşabileceğimiz parametrelerden hemogramda bakılabilen mean platelet volüm, nötrofil lenfosit oranı ve kan gazında bakılabilen laktat düzeyine ilişkin mortaliteyi öngörmek üzerine yapılan birçok güncel çalışma vardır.

Mean platelet volüm (MPV) kandaki trombositlerin ortalama boyutunu göstermektedir. Yükselen platelet volümü trombotik veya inflamatuvar ortamı göstermektedir. Bu nedenle MPV platelet fonksiyon ve aktivasyonu için bir marker özelliği taşır. (29,30) Geçtiğimiz yıllarda birçok çalışma yükselen MPV değerinin kardiyak ve serebrovasküler bazı hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. (31,32) Ayrıca MPV nin inflamasyon göstergesi, hastalık aktivasyonu göstergesi ve bazı inflamatuvar hastalıklarda antiinflamatuvar tedavinin yararlılığına dair bir gösterge olduğu düşünülmektedir. (33,34) Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmasa da trombositlerin patojenlerle ve endotelial hücrelerle karşılaşması ile birlikte tetiklenen bir patofizyolojik kaskat ile sepsiste platelet sayısında ve fonksiyonunda değişim olduğu düşünülür. (35,36,37,38) Sepsis prognozu ve MPV ilişkisini ortaya çıkaran az sayıda çalışma vardır. (39,40)

Nötrofil lenfosit oranına (NLR) ilişkin özellikle ulaşılması kolay ucuz ve hızlı olduğu için yapılmış birçok çalışma vardır. Bu parametrenin önemi SIRS'ın patofizyolojik mekanizmasıyla ilişkili olmasındandır. Antimikrobiyal savunma nedeniyle ilk cevap olarak nötrofil sayısından yükselme beklenir. Diğer yandan lenfosit marginasyonu, lenfatik sisteme lenfosit redistribüsyonu ve artan apoptozis nedeniyle lenfositopeni açığa çıkar. (41) NLR'nin prediktif rolü sadece sepsis hastalarında değil kardiyovasküler hastalıkları olanlarda, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde de açığa çıkarılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili birçok yayında akut koroner sendrom, aortokoroner bypass ve konjestif kalp yetmezliğinde NLR'nin prognostik rolü gösterilmiştir. (42,43) Ertas ve arkadaşlarının çalışmasında NLR tromboembolik stroketa kullanışlı bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. (44) Yapılan bazı çalışmalarda NLR acil ve kritik bakım ünitelerindeki hastalarda bakteriyemi göstergesi olarak CRP, lökosit sayısı veya nötrofil sayısına göre daha iyi bir biomarker olarak gösterilmiştir. (45)

Laktat ve sepsis ilişkisiyle ilgili çok fazla çalışma mevcuttur. Sepsis ilişkili hiperlaktemi (SAHL) sepsiste mortalite için bağımsız bir göstergedir. (46) Bugüne kadar büyük oranda laktatın sepsisteki doku hipoksisi ve hipoperfüzyonun anaerobik glikolizi tetiklemesi ile ilişkili olduğu düşünülüyordu. Ancak günümüzde bazı çalışmalar sepsis ilişkili laktat yüksekliğinin sadece doku hipoksisi ve anaerobik glikoliz ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu kanıtlar azalmış aerobik glikolizin stres cevabına bağlı olduğunu adrenerjik stümilasyonun asıl etken olduğunu göstermektedir. Ayrıca laktat düzeyleri resüsitasyonda yeterliliğin ve sepsiste tedavinin göstergesi olarak da kullanılmaktadır. (46)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisinde 31.12.2016 – 01.01.2018 tarihleri arasında retrospektif incelemeye yapılmıştır.

Çalışmada İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Acil servise başvuran ve ICD A41-A41.9 arasındaki tanı kodlarını alan 18 yaşından büyük tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Sepsis tanısı olmayan hastalar, 18 yaşından küçük tüm hastalar ve tüm travma hastaları çalışmadan çıkarılmıştır.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında 31.12.2016 ve 01.01.2018 tarihleri arasında acile başvurup sepsis tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Acil Servise başvuran ve ICD A41-A41.9 arasındaki tanı kodlarını alan hastaların yapılan geliş kan tetkiklerindeki laktat, MPV ve nötrofil lenfosit oranı incelenmiştir. Sonrasında hastaların üç aylık mortalite oranları www.öbs.gov.tr adresinde bulunan ölüm bildirim sistemi verileriyle araştırılmıştır. Mortalite oluşan ve oluşmayan hastalarda laktat MPV ve nötrofil lenfosit oranı değerleri demografik veriler de göz önüne alınarak incelenmiştir.

3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran,

Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

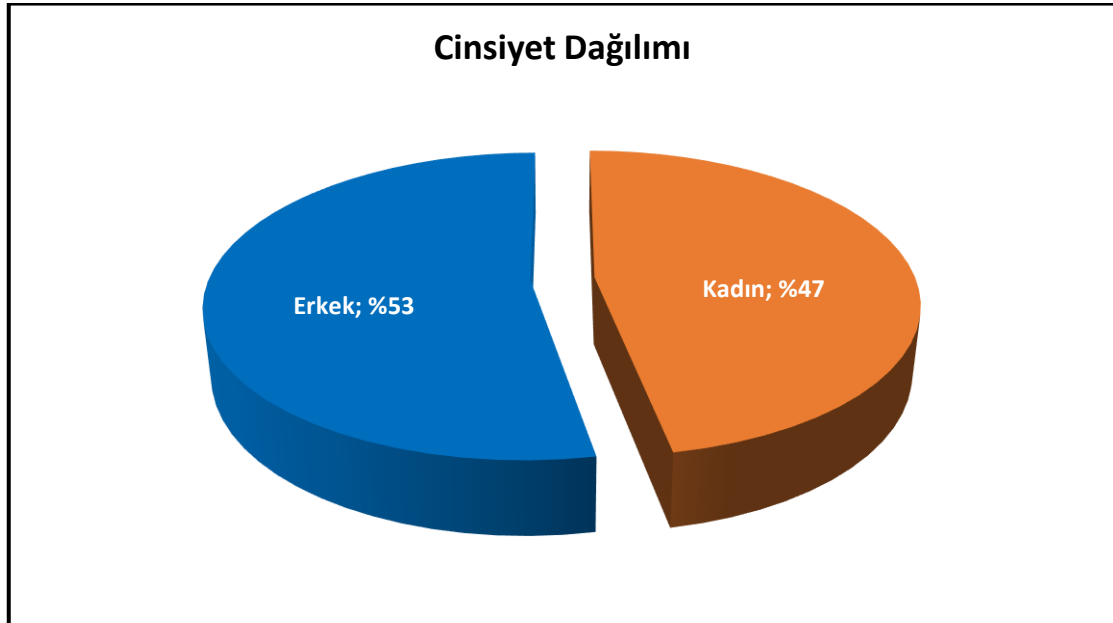


4. BULGULAR

Çalışma 31.12.2016 – 01.01.2018 tarihlerinde, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde; %47,0'si (n=47) kadın, %53,0'u (n=53) erkek olmak üzere toplam 100 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 19 ile 97 arasında değişmekte olup, ortalama 62,25±16,48 yıldır.

Tablo 4. Demografik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-97 (65,5)
	<i>Ort±Ss</i>	62,25±16,48
Cinsiyet	Kadın	47 (47,0)
	Erkek	53 (53,0)
Ek hastalık durumu	Yok	5 (5,0)
	Var	95 (95,0)



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı

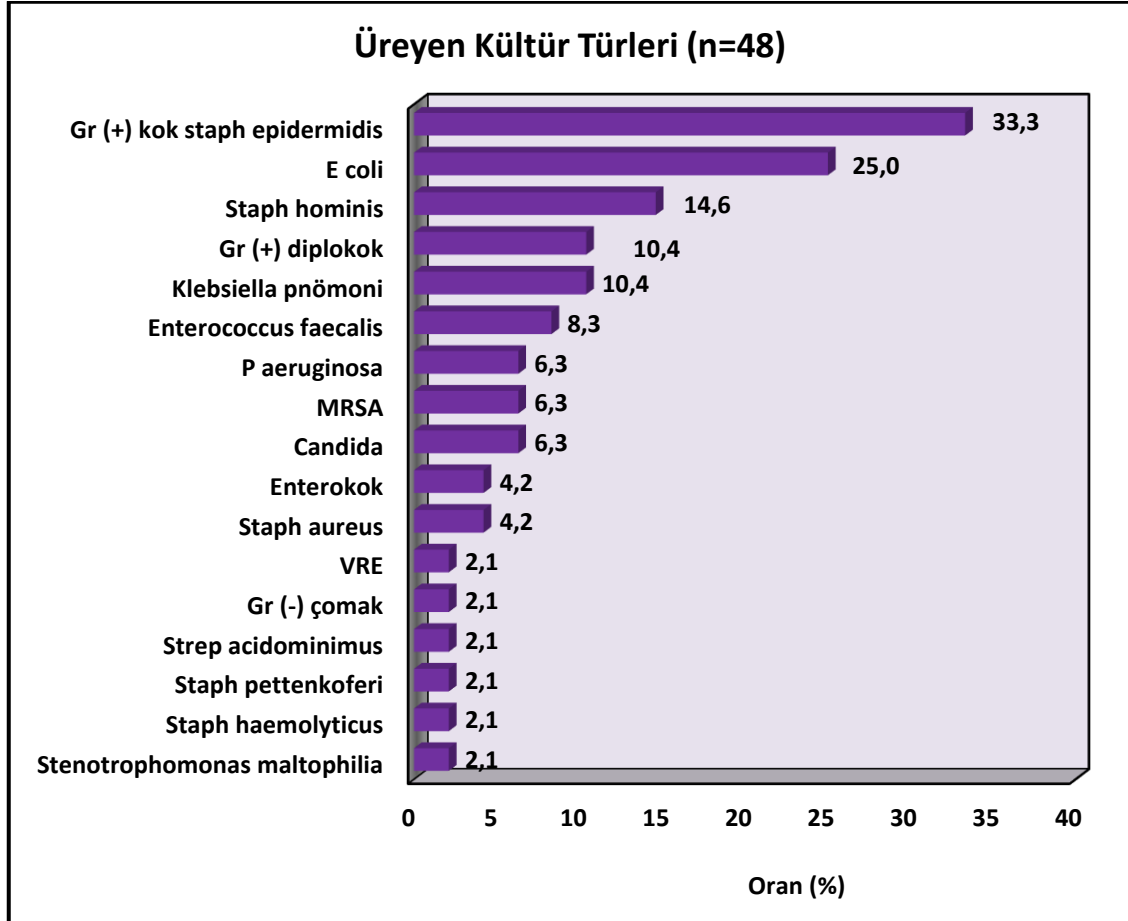
Olguların %95,0'inde (n=95) ek hastalık bulunmaktadır.

Tablo 5. Kültür Üremesine İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Kültür yapılma durumu	Kültür yapılmayan	37 (37,0)
	Kültür yapılan	63 (63,0)
Kültür üremesi (n=63)	Üreme yok	15 (23,8)
	Üreme var	48 (76,2)
Kültür türleri (n=48)	Gr (+) kok staph epidermidis	16 (33,3)
	E coli	12 (25,0)
	Staph hominis	7 (14,6)
	Gr (+) diplokok	5 (10,4)
	Klebsiella pnömoni	5 (10,4)
	Enterococcus faecalis	4 (8,3)
	P aeruginosa	3 (6,3)
	MRSA	3 (6,3)
	Candida	3 (6,3)
	Enterokok	2 (4,2)
	Staph aureus	2 (4,2)
	VRE	1 (2,1)
	Gr (-) çomak	1 (2,1)
	Strep acidominimus	1 (2,1)
	Staph pettenkoferi	1 (2,1)
	Staph haemolyticus	1 (2,1)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (2,1)	

Olguların %63,0'üne (n=63) kültür yapılmıştır. Kültür yapılanların %23,8'inde (n=15) üreme yokken, %76,2'sinde (n=48) üreme saptanmıştır. Üreyenler

incelendiğinde; en çok %33,3 (n=16) oranla Gr (+) kok staph epidermidis saptanmış, bu oranı %25,0 (n=12) ile E coli ve %14,6 (n=7) Staph hominis takip etmiştir. En az görülen kültür türleri ise (n=1) VRE, Gr (-) çomak, Strep acidominimus, Staph pettenkoferi, Staph haemolyticus ve Stenotrophomonas maltophilia olarak bulunmuştur.

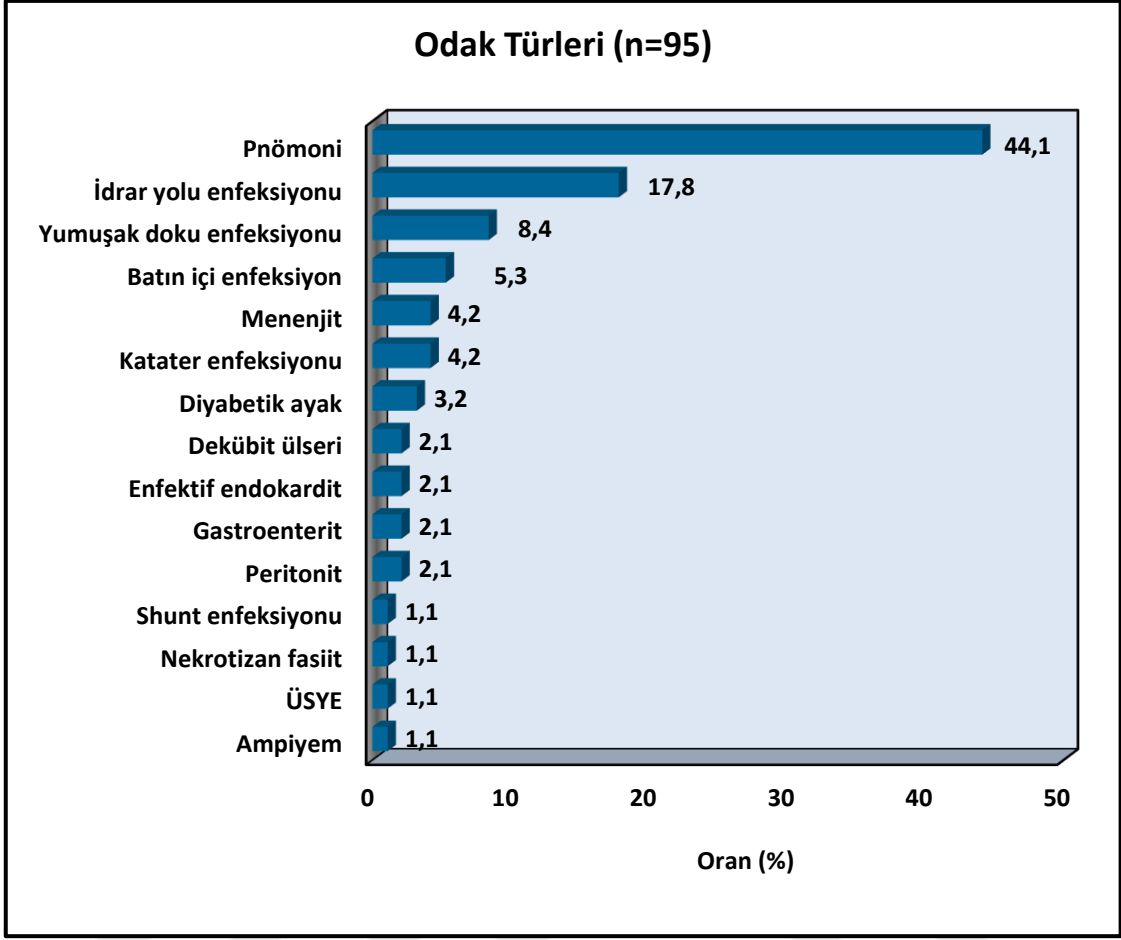


Şekil 3. Üreyen kültür türlerinin dağılımı

Tablo 6. Odak Durumuna İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Odak durumu	Yok	5 (5,0)
	Var	95 (95,0)
Odak türleri (n=95)	Pnömoni	42 (44,1)
	İdrar yolu enfeksiyonu	17 (17,8)
	Yumuşak doku enfeksiyonu	8 (8,4)
	Batın içi enfeksiyon	5 (5,3)
	Menenjit	4 (4,2)
	Katater enfeksiyonu	4 (4,2)
	Diyabetik ayak	3 (3,2)
	Dekübit ülseri	2 (2,1)
	Enfektif endokardit	2 (2,1)
	Gastroenterit	2 (2,1)
	Peritonit	2 (2,1)
	Shunt enfeksiyonu	1 (1,1)
	Nekrotizan fasiit	1 (1,1)
	ÜSYE	1 (1,1)
Ampiyem	1 (1,1)	

Odak oranı %95,0 (n=95) saptanmıştır. En çok görülen odak türleri incelendiğinde; sırasıyla %44,1 (n=42) Pnömoni, %17,8 (n=17) idrar yolu enfeksiyonu ve %8,4 (n=8) yumuşak doku enfeksiyonu bulunmuştur. En az görülen odak türleri ise (n=1) Shunt enfeksiyonu, Nekrotizan fasiit, ÜSYE ve Ampiyemdir.

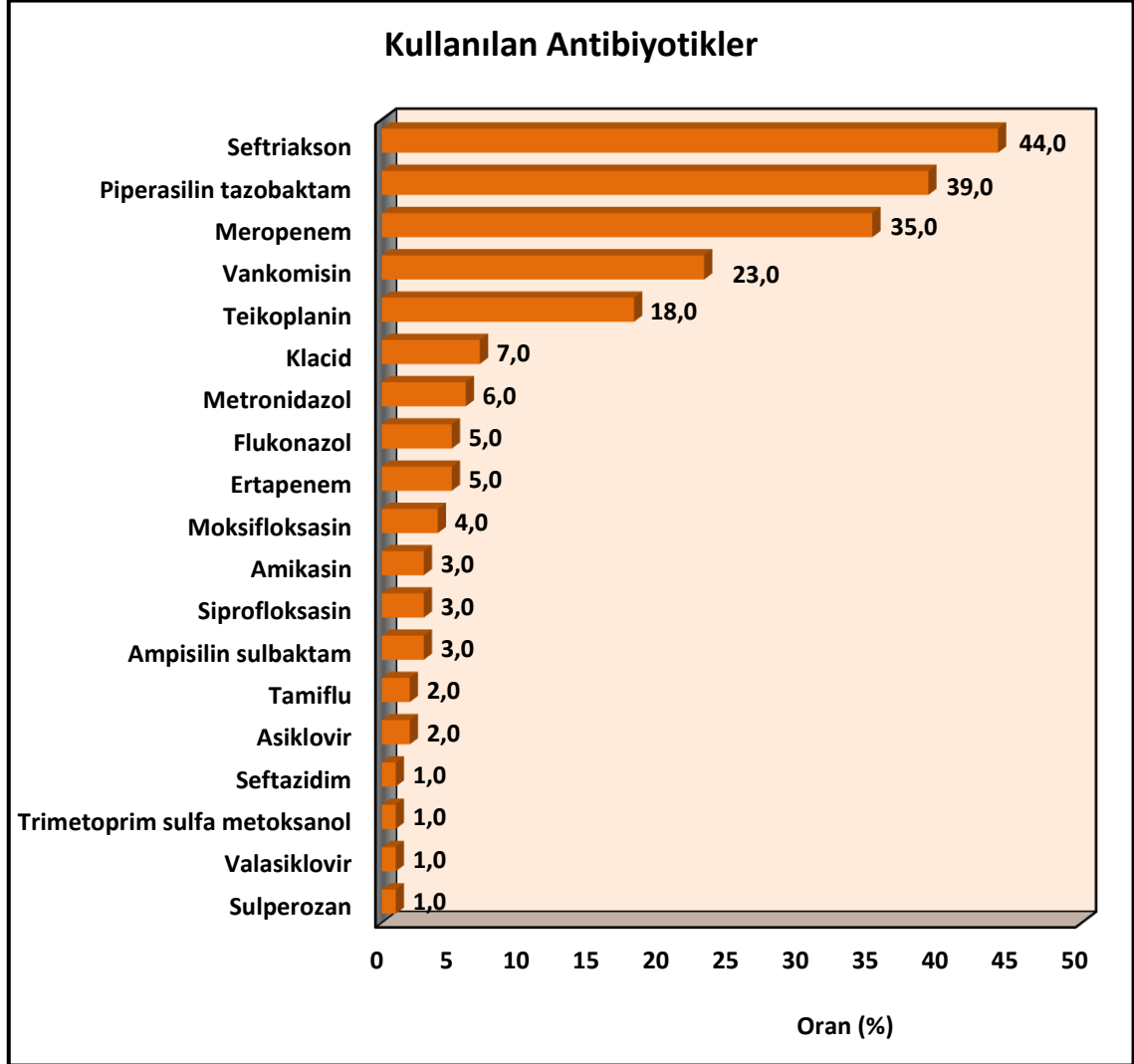


Şekil 4. Odak türlerinin dağılımı

Tablo 7. Antibiyotik Kullanımına İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Antibiyotik sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-6 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,03±1,11
	1 antibiyotik	38 (38,0)
	2 antibiyotik	36 (36,0)
	3 antibiyotik	17 (17,0)
	≥4 antibiyotik	9 (9,0)
Antibiyotik adı	Seftriakson	44 (44,0)
	Piperasilin tazobaktam	39 (39,0)
	Meropenem	35 (35,0)
	Vankomisin	23 (23,0)
	Teikoplanin	18 (18,0)
	Klacid	7 (7,0)
	Metronidazol	6 (6,0)
	Flukonazol	5 (5,0)
	Ertapenem	5 (5,0)
	Moksifloksasin	4 (4,0)
	Amikasin	3 (3,0)
	Siprofloksasin	3 (3,0)
	Ampisilin sulbaktam	3 (3,0)
	Tamiflu	2 (2,0)
	Asiklovir	2 (2,0)
	Seftazidim	1 (1,0)
	Trimetoprim sulfa metoksanol	1 (1,0)
Valasiklovir	1 (1,0)	
Sulperoan	1 (1,0)	

Olgulara verilen antibiyotik sayıları 1 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama $2,03 \pm 1,11$ 'dir ve %38,0'i (n=38) 1 antibiyotik, %36,0'sı (n=36) 2 antibiyotik, %17,0'si (n=17) 3 antibiyotik, %9,0'u (n=9) 4 ve daha fazla sayıda antibiyotik kullanmaktadır.



Şekil 5. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Tablo 8. Klinik Özelliklerin Dağılımları

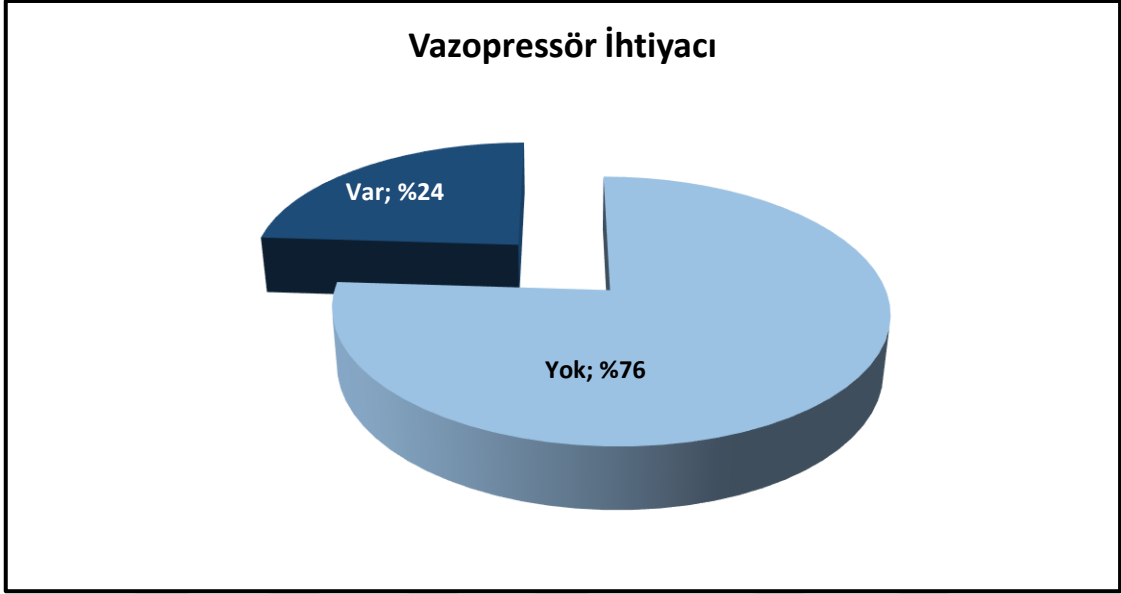
		n (%)
MPV	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,8-12,4 (8,2)
	<i>Ort±Ss</i>	8,28±1,34
	Düşük	14 (14,0)
	Orta	83 (83,0)
	Yüksek	3 (3,0)
NLR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-156,4 (10,1)
	<i>Ort±Ss</i>	17,98±22,82
Laktat	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,4-13 (2)
	<i>Ort±Ss</i>	2,64±2,39
Nabız	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-170 (104)
	<i>Ort±Ss</i>	105,96±24,11
Tansiyon	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	45-130 (80)
	<i>Ort±Ss</i>	81,59±20,28
Ateş	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	34-40 (37)
	<i>Ort±Ss</i>	36,93±1,33
Vazopressör ihtiyacı	Sepsis	76 (76,0)
	Septik şok	24 (24,0)
Mortalite	Sağ	50 (50,0)
	Ex	50 (50,0)

MPV ölçümleri 5,8 ile 12,4 arasında değişmekte olup, ortalama 8,28±1,34'tür; olguların %14,0'ünde (n=14) düşük, %83,0'ünde (n=83) normal ve %3,0'ünde (n=3) yüksek düzeyde MPV saptanmıştır.

NLR ölçümleri 0,2 ile 156,4 arasında değişmekte olup, ortalama 17,98±22,82; Laktat ölçümleri 0,4 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalama 2,64±2,39'dur.

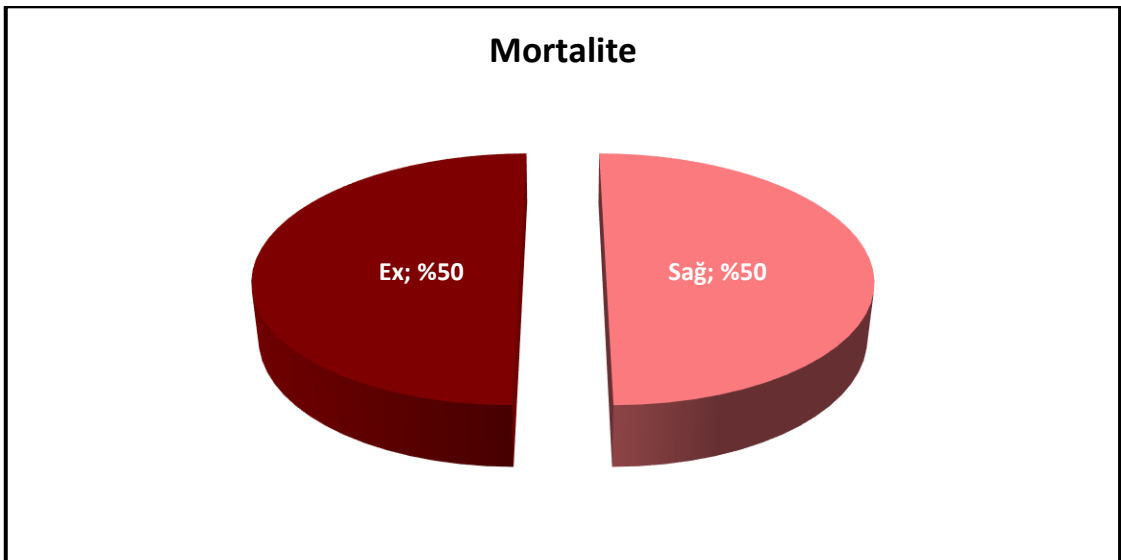
Nabız ölçümleri 60 ile 170 arasında değişmekte olup, ortalama $105,96 \pm 24,11$; tansiyon ölçümleri 45 ile 130 arasında değişmekte olup, ortalama $81,59 \pm 20,28$; ateş ölçümleri 34 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalama $36,93 \pm 1,33$ 'tür.

Vazopressör ihtiyacı olguların %76,0'sında (n=76) yoktu, %24,0'ünde (n=24) var olarak gözlenmiştir.



Şekil 6. Vazopressör ihtiyacına ilişkin dağılımlar

Olguların %50,0'si (n=50) sağ iken, %50,0'si (n=50) ex olmuştur.



Şekil 7. Mortalite dağılımı

VAZOPRESSÖR İHTİYACINA İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo 9. Demografik Özelliklere Göre Vazopressör İhtiyacının Değerlendirmesi

		Vazopressör ihtiyacı		<i>p</i>
		Yok (n=76)	Var (n=24)	
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-88 (62,5)	25-97 (73,5)	^a0,133
	<i>Ort±Ss</i>	60,86±15,69	66,67±18,42	
Cinsiyet, n (%)	Kadın	33 (70,2)	14 (29,8)	^b0,202
	Erkek	43 (81,1)	10 (18,9)	
Ek hastalık durumu, n (%)	Yok	4 (80,0)	1 (20,0)	^c1,000
	Var	72 (75,8)	23 (24,2)	

^aStudent t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

Vazopressör ihtiyacına göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre vazopressör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 10. Kültür Üremesi, Odak Durumu ve Antibiyotik Kullanımına Göre Vazopressör İhtiyacının Değerlendirmesi

		Vazopressör ihtiyacı		
		Yok (n=76)	Var (n=24)	
		n (%)	n (%)	
Kültür yapılma durumu	Kültür yapılmayan	30 (81,1)	7 (18,9)	^b 0,362
	Kültür yapılan	46 (73,0)	17 (27,0)	
Kültür üremesi (n=63)	Üreme yok	9 (60,0)	6 (40,0)	^c 0,204
	Üreme var	37 (77,1)	11 (22,9)	
En çok üreyen kültür türleri (n=48)				
Gr (+) kok staph epidermidis	Yok	22 (68,8)	10 (31,3)	^c 0,073
	Var	15 (93,8)	1 (6,3)	
E coli	Yok	28 (77,8)	8 (22,2)	^c 1,000
	Var	9 (75,0)	3 (25,0)	
Staph hominis	Yok	31 (75,6)	10 (24,4)	^c 1,000
	Var	6 (85,7)	1 (14,3)	
Odak durumu	Yok	2 (40,0)	3 (60,0)	^c 0,088
	Var	74 (77,9)	21 (22,1)	
En çok görülen odak türleri (n=95)				
Pnömoni	Yok	43 (81,1)	10 (18,9)	^b 0,393
	Var	31 (73,8)	11 (26,2)	
İdrar yolu enfeksiyonu	Yok	60 (76,9)	18 (23,1)	^c 0,756
	Var	14 (82,4)	3 (17,6)	
Yumuşak doku enfeksiyonu	Yok	68 (78,2)	19 (21,8)	^c 1,000
	Var	6 (75,0)	2 (25,0)	
Antibiyotik sayısı	1 antibiyotik	27 (71,1)	11 (28,9)	^d 0,628
	2 antibiyotik	29 (80,6)	7 (19,4)	
	3 antibiyotik	14 (82,4)	3 (17,6)	
	≥4 antibiyotik	6 (66,7)	3 (33,3)	
En çok kullanılan antibiyotikler				
Seftriakson	Yok	44 (78,6)	12 (21,4)	^b 0,497
	Var	32 (72,7)	12 (27,3)	
Piperasilin tazobaktam	Yok	43 (70,5)	18 (29,5)	^b 0,107
	Var	33 (84,6)	6 (15,4)	
Meropenem	Yok	50 (76,9)	15 (23,1)	^b 0,768
	Var	26 (74,3)	9 (25,7)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Test

Kültür yapılma durumuna göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kültür üremesine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

En çok üreyen kültür türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); Gr (+) kok staph epidermidis üremesi görülen olgularda septik şok oranının, Gr (+) kok staph epidermidis üremesi olmayanlardan düşük olması dikkat çekicidir ($p=0,073$; $p>0,05$).

Odak varlığına göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken; odak olan olgularda septik şok oranının, odak olmayanlardan düşük olması dikkat çekicidir ($p=0,088$; $p>0,05$).

En çok görülen odak türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kullanılan antibiyotik sayısına göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

En çok kullanılan antibiyotiklere göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 11. Vazopressör İhtiyacına Göre Klinik ve Laboratuvar Ölçümlerin ve Mortalitenin Değerlendirmesi

		Vazopressör ihtiyacı		p
		Yok (n=76)	Var (n=24)	
MPV	Min-Mak (Medyan)	5,8-12,4 (8,1)	6,3-10,8 (8,9)	^a 0,092
	Ort±Ss	8,15±1,30	8,68±1,41	
NLR	Min-Mak (Medyan)	0,2-88,5 (9)	2,5-156,4 (20,1)	^b 0,007**
	Ort±Ss	13,92±15,69	32,47±35,79	
Laktat	Min-Mak (Medyan)	0,4-13 (1,5)	1,1-10,2 (3,2)	^b 0,001**
	Ort±Ss	2,26±2,25	3,86±2,43	
Tansiyon	Min-Mak (Medyan)	50-130 (85)	45-103 (64)	^a 0,001**
	Ort±Ss	86,08±18,96	67,38±17,90	
Mortalite; n (%)	Sağ	45 (59,2)	5 (20,8)	^b 0,001**
	Ex	31 (40,8)	19 (79,2)	

^aStudent t Test

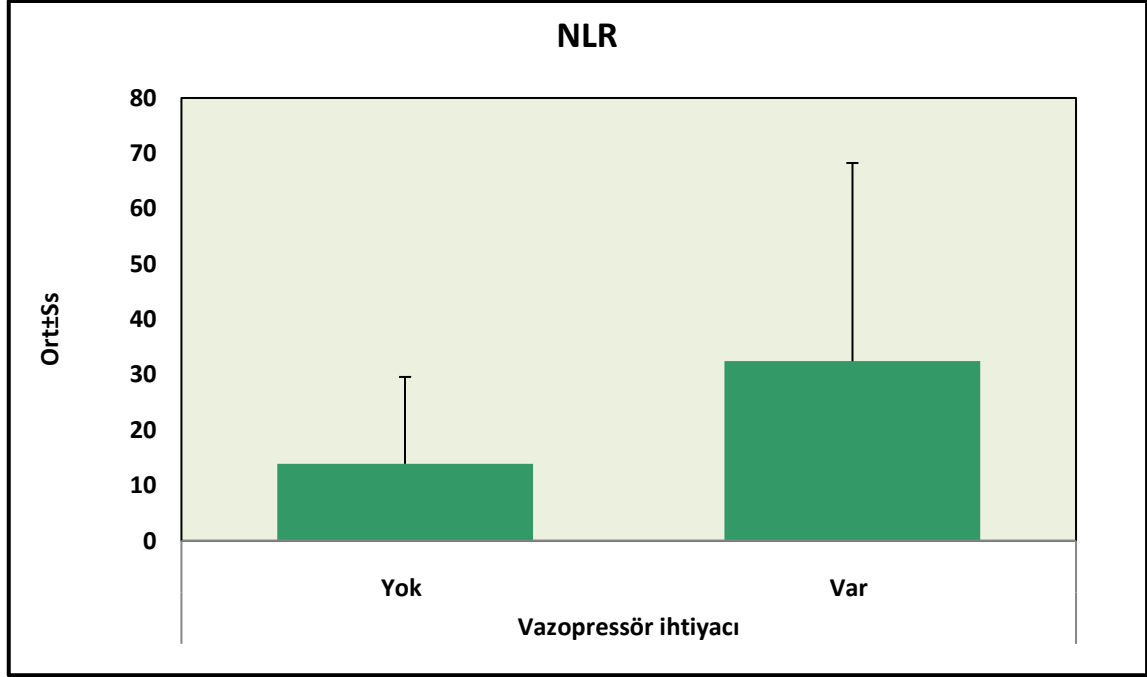
^bMann Whitney U Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Vazopresör ihtiyacına göre MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; septik şok grubu ölçümlerinin, sepsis grubundan yüksek olması dikkat çekicidir ($p=0,092$; $p>0,05$).

Vazopresör ihtiyacı olan grubun NLR ölçümleri olmayan grubun ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,01$).

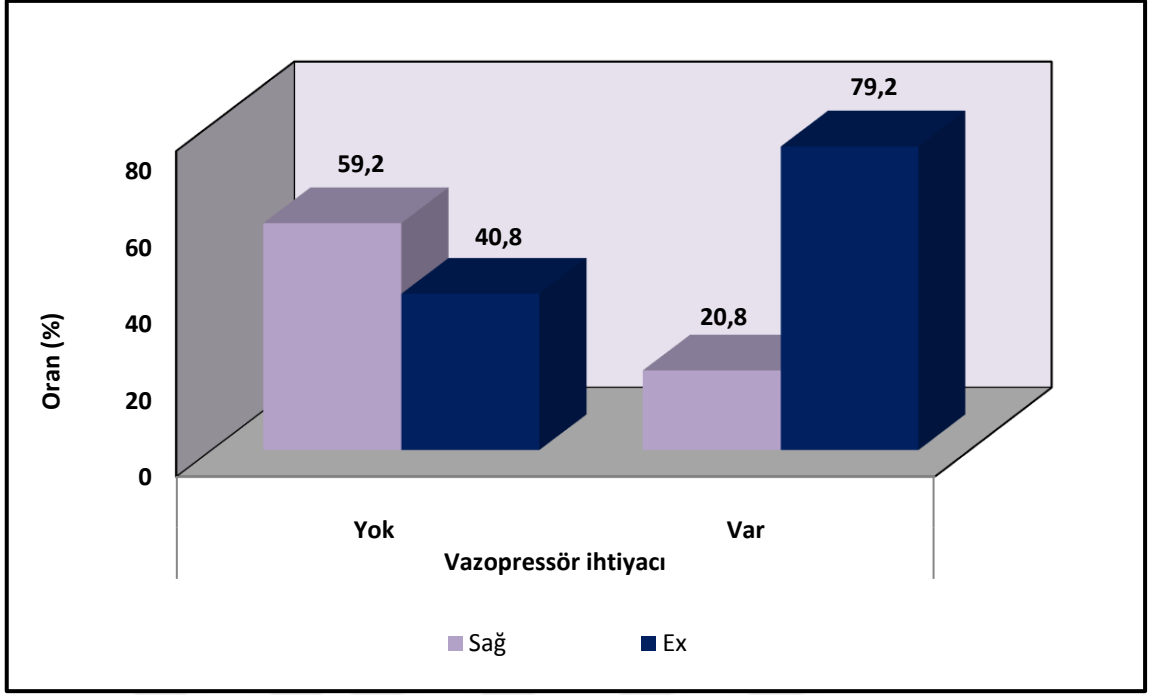


Şekil 8. Vazopresör ihtiyacına göre NLR ölçülerinin dağılımı

Vazopresör ihtiyacı olan grubun Laktat ölçümleri Vazopresör ihtiyacı olmayan grubun ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Vazopresör ihtiyacı olmayan grubun tansiyon ölçümleri Vazopresör ihtiyacı olan grubun ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Vazopresör ihtiyacına göre mortalite durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup; septik şok grubunda ex oranı sepsis grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 9. Vazopressör ihtiyacına göre mortalite dağılımı

Vazopressör İhtiyacına Göre NLR Ölçümleri için Cutoff Belirleme

Olgularda vazopressör ihtiyacına göre NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p < 0,05$) ve vazopressör ihtiyacı olan grubun olgularının ölçümleri düşük bulunmuştu (Tablo 8).

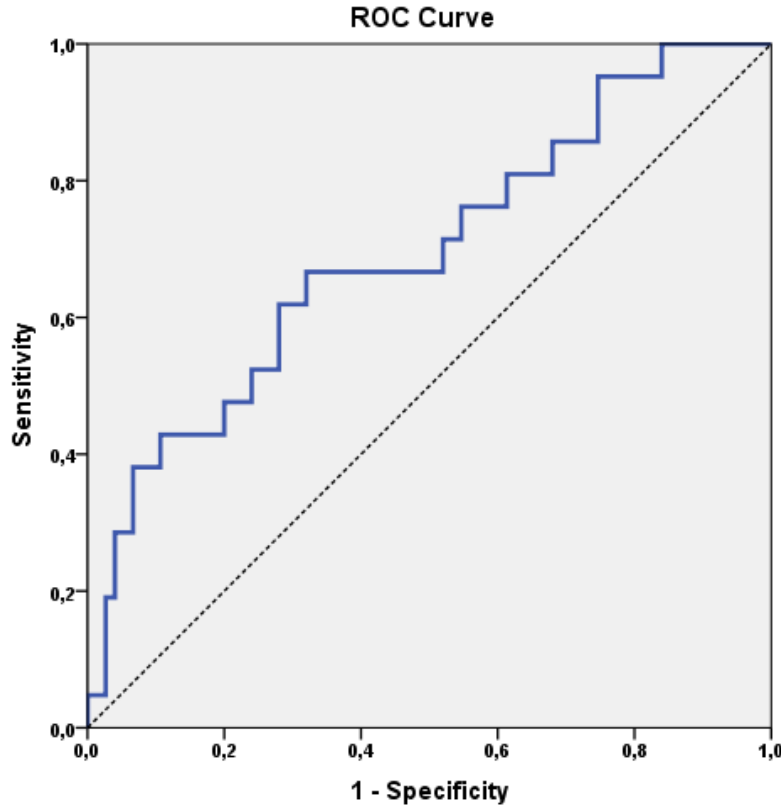
Bu anlamlılıktan yola çıkarak NLR ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Vazopressör ihtiyacına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 12. NLR Ölçümleri için Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan			ROC Curve			<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
NLR	$\geq 14,6$	66,67	68,00	36,84	87,93	0,695	0,562-0,827	0,007**

Vazopresör ihtiyacına göre NLR ölçümleri için cut off noktası 14,6 ve üzeri olarak saptanmıştır. NLR ölçümünün 14,6 kesme değeri için; duyarlılık %66,67; özgüllük %68,00; pozitif kestirim değeri %36,84 ve negatif kestirim değeri %87,93'tür.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %69,5 standart hatası %6,7 olarak saptanmıştır.



Şekil 10. Vazopresör ihtiyacına göre NLR ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Tablo 13. Vazopresör İhtiyacı ile NLR (Kesme Değeri 14,6) İlişkisi

		Vazopressör ihtiyacı				^b p
		Yok (n=75)		Var (n=21)		
		n	%	n	%	
NLR	<14,6	51	68,0	7	33,3	0,004**
	≥14,6	24	32,0	14	66,7	

^bPearson Chi-Square Test

**p<0,01

Vazopresör ihtiyacı ile NLR ölçümlerinin 14,6 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). NLR ölçümü 14,6 ve üzeri olan olgularda septik şok görülme riski 4,250 kat fazladır diyebiliriz. NLR ölçümleri için ODDS oranı 4,250 (%95 CI: 1,519-11,891)'dir.

MORTALİTEYE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo 14. Demografik Özelliklere Göre Mortalite Değerlendirmesi

		Mortalite		<i>p</i>
		Sağ (n=50)	Ex (n=50)	
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-89 (63)	22-97 (67,5)	^a 0,244
	<i>Ort±Ss</i>	60,32±16,52	64,18±16,38	
Cinsiyet, n (%)	Kadın	27 (57,4)	20 (42,6)	^b 0,161
	Erkek	23 (43,4)	30 (56,6)	
Ek hastalık durumu, n (%)	Yok	4 (80,0)	1 (20,0)	^c 0,362
	Var	46 (48,4)	49 (51,6)	

^aStudent t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

Sağ ve ex olguların göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 15. Kültür Üremesi, Odak Durumu ve Antibiyotik Kullanımına Göre Mortalite Değerlendirmesi

		Mortalite		
		Sağ (n=50)	Ex (n=50)	p
		n (%)	n (%)	
Kültür yapılma durumu	Kültür yapılmayan	21 (56,8)	16 (43,2)	^b0,300
	Kültür yapılan	29 (46,0)	34 (54,0)	
Kültür üremesi (n=63)	Üreme yok	5 (33,3)	10 (66,7)	^b0,258
	Üreme var	24 (50,0)	24 (50,0)	
En çok üreyen kültür türleri (n=48)				
Gr (+) kok staph epidermidis	Yok	18 (56,3)	14 (43,8)	^b0,221
	Var	6 (37,5)	10 (62,5)	
E coli	Yok	16 (44,4)	20 (55,6)	^b0,182
	Var	8 (66,7)	4 (33,3)	
Staph hominis	Yok	20 (48,8)	21 (51,2)	^c1,000
	Var	4 (57,1)	3 (42,9)	
Odak durumu	Yok	3 (60,0)	2 (40,0)	^c1,000
	Var	47 (49,5)	48 (50,5)	
En çok görülen odak türleri (n=95)				
Pnömoni	Yok	28 (52,8)	25 (47,2)	^b0,462
	Var	19 (45,2)	23 (54,8)	
İdrar yolu enfeksiyonu	Yok	36 (46,2)	42 (53,8)	^b0,166
	Var	11 (64,7)	6 (35,3)	
Yumuşak doku enfeksiyonu	Yok	43 (49,4)	44 (50,6)	^c1,000
	Var	4 (50,0)	4 (50,0)	
Antibiyotik sayısı	1 antibiyotik	19 (50,0)	19 (50,0)	^d0,291
	2 antibiyotik	21 (58,3)	15 (41,7)	
	3 antibiyotik	8 (47,1)	9 (52,9)	
	≥4 antibiyotik	2 (22,2)	7 (77,8)	
En çok kullanılan antibiyotikler				
Seftriakson	Yok	31 (55,4)	25 (44,6)	^b0,227
	Var	19 (43,2)	25 (56,8)	
Piperasilin tazobaktam	Yok	26 (42,6)	35 (57,4)	^b0,065
	Var	24 (61,5)	15 (38,5)	
Meropenem	Yok	34 (52,3)	31 (47,7)	^b0,529
	Var	16 (45,7)	19 (54,3)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Test

Kültür yapılma durumuna göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kültür üremesine göre mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

En çok üreyen kültür türlerine göre mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Odak varlığına göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

En çok görülen odak türlerine göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kullanılan antibiyotik sayısına göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

En çok kullanılan antibiyotiklere göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); Piperasilin tazobaktam kullanan olgularda mortalite oranının, Piperasilin tazobaktam kullanmayanlardan düşük olması dikkat çekicidir ($p=0,065$; $p>0,05$).

Tablo 16. Mortaliteye Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirmesi

		Mortalite		<i>p</i>
		Sağ (n=50)	Ex (n=50)	
MPV	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,8-11,9 (8,2)	5,9-12,4 (8,4)	^a 0,567
	<i>Ort±Ss</i>	8,20±1,22	8,35±1,45	
NLR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-156,4 (8,3)	0,3-88,5 (14,9)	^e 0,112
	<i>Ort±Ss</i>	15,22±24,30	20,74±21,13	
Laktat	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,4-10,6 (1,3)	0,4-13 (2,5)	^e 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	1,89±1,68	3,39±2,74	

^aStudent t Test

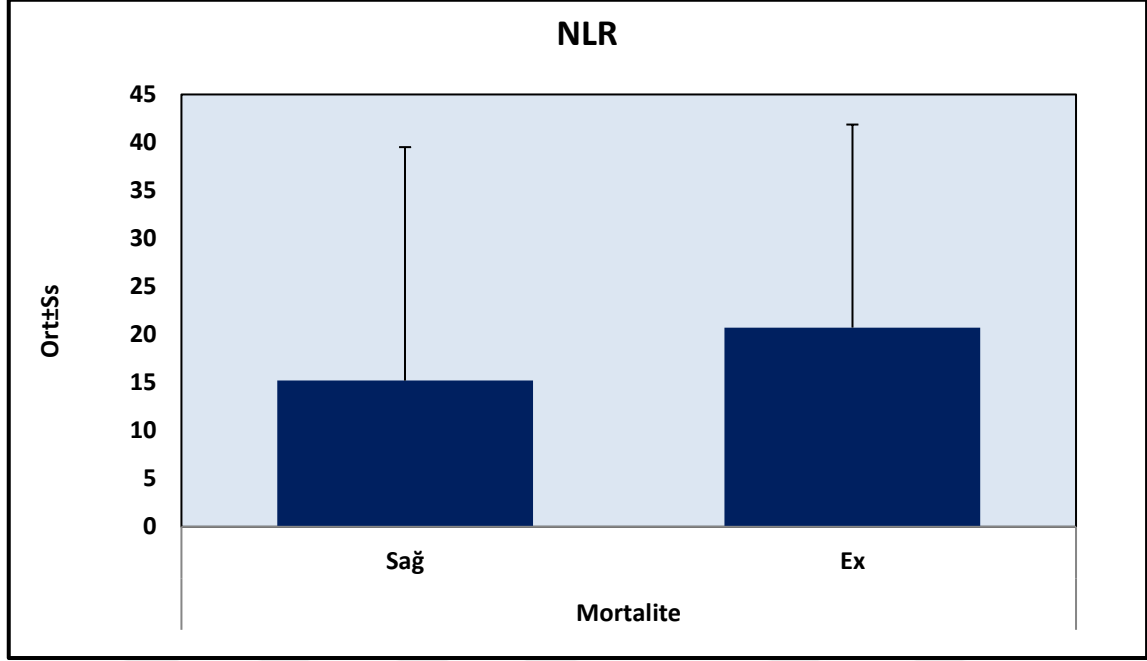
^eMann Whitney U Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Sağ ve ex olguların MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ex ve sağ olguların NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 11. Mortaliteye göre NLR ölçülerinin dağılımı

Ex olguların Laktat ölçümleri sağ olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

5. TARTIŞMA

Sepsis birçok yan etkisi, komplikasyonu, yüksek mortalite riski olan bir sendromdur. Erken müdahale ve doğru antibiyotik ihtiyacının belirlenmesi hayati önem taşır. (47) Sepsis son 30 yılda hastaların ortalama yaşam sürelerinin yükselmesi, immünsupresif hastalıkların ve immünsupresyona yol açabilen tedavi yöntemlerinin artması ve antibiyotik dirençli bakterilerin artması nedeniyle tanısı ve mortalitesi hızla artan bir sendromdur. (48,49)

Amerikada yoğun bakım ünitelerinde sepsiste %30 septik şokta %80 mortalite bildirilmiştir. (50)

Sepsis dünya genelinde her yaşta milyonlarca insanı etkileyebilen majör bir morbidite ve mortalite sebebidir. (51,52) Sepsis hakkındaki bilgi düzeyi artmasına rağmen hala kısa dönem mortalitesi oldukça yüksektir. (53) Bu yüzden, yüksek mortalite riski olan hastaları sepsisin erken fazlarında ayırt etmek, agresif tedaviye daha erken başlamak ve yakın monitörizasyon yapmak gereklidir. Bu durumu öngörebilmek için dünyada yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak sepsisin oldukça kompleks ve heterojen bir tablo olması bu durumu aydınlatmak için zorlayıcıdır. (54)

Sepsis hastaları üzerinde yapılan bazı çalışmalardan Chan O Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %49'u erkek ve %51'i kadınlardan oluşmaktadır. (55) Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar %56,4 erkek ve %43,6 kadınlardan oluşmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların %53'ü erkek (n=53) %47'si (n=47) kadınlardan oluşmaktadır ve benzer şekilde saptanmıştır. (56)

Seung Mok Ryoo ve arkadaşlarının 2257 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortalama yaş $65,0 \pm 12,2$ olarak görülmektedir. (57) Walaa S Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş $68,93 \pm 5,92$ olarak saptanmıştır. (58) Chan Ho Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş $64,2 \pm 15,7$ olarak bulunmuştur. (55) Bizim çalışmamızda ise olguların yaşları 19 ile 97 arasında değişmekte olup, ortalama $62,25 \pm 16,48$ yıldır.

Çalışmamızda olguların %63,0'üne (n=63) kültür yapılmıştır ve kültür yapılanların %23,8'inde (n=15) üreme yokken, %76,2'sinde (n=48) üreme saptanmıştır. Üreyen organizmalar incelendiğinde; en çok %33,3 (n=16) oranla Gr (+) kok staph

epidermidis saptanmış, bu oranı %25,0 (n=12) ile E coli izlemiştir. Başka çalışmalarını incelediğimizde Khwannimit B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %29 oranında kültür pozitifliği saptanmış, en sık üreyen bakteri %17 ile E.Coli olmuştur. (59) Geung Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kültürde en sık üreyen bakteri E.Coli ve ikinci en sık üreyen bakteri Klebsiella pneumoniae olarak bulunmuştur. (60) Bu sonuçlar değerlendirildiğinde staph epidermidisin kontaminasyon nedeniyle en sık etken olarak ürediğini düşünmekteyiz.

Sepsise yol açan enfeksiyon odağı açısından bakıldığında çalışmamızda %95 (n=95) hastada odak tespit edilebilmiştir. Bu hastalar içerisinde en sık izlenen odak %44,1 (n=42) ile pnömonidir. Bunu %17,8 (n=17) oranıyla idrar yolu enfeksiyonu ve %8,4 (n=8) ile yumuşak doku enfeksiyonu takip etmektedir. Ebru Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada odak olarak hastaların %68,7'sinde pnömoni ve %45'inde idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir ve bizim çalışmamızla benzer sıklıktadır.(61) Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en sık %77,5 (n=31) oranla pnömoni ve ikinci sıklıkta %10 (n=4) oranla idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir ve yine bizim çalışmamızla korelasyon göstermektedir. (58) Carpio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık odak idrar yolu enfeksiyonu (%34,1) ve ardından pnömoni (%30,7) olarak bildirilmiştir. (62) Hsien-Hung Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 65 yaş üstü ve 65 yaş altı olarak iki grupta incelenmiştir. 65 yaş üstü grupta en sık %55 oran ile pnömoni ikinci sıklıkta %35,5 oran ile idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. 65 yaş altı grupta ise yine en sık %20,7 oran ile pnömoni ikinci sıklıkta ise %19,3 idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir ancak 65 yaş altı grupta her iki hastalığın da sıklığı azalmıştır bu grupta yumuşak doku enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyon oranında ciddi artış tespit edilmiştir. (63)

Çalışmamızı antibiyotik kullanımı açısından incelediğimizde %62 (n =62) oranındaki hastamızda birden fazla antibiyotik kullanımı mevcuttur. En sık kullandığımız antibiyotik %44 ile seftriakson , bunu izleyen 2. en sık antibiyotik %39 ile piperasilin tazobaktam ve 3. en sık antibiyotik %35 ile meropenem olmuştur. Çalışmamızda en çok kullanılan antibiyotiklere göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). En çok kullanılan antibiyotiklere göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); Piperasilin tazobaktam kullanan olgularda mortalite oranının, Piperasilin tazobaktam kullanmayanlardan düşük olması

dikkat çekicidir ($p=0,065$; $p>0,05$). Seftriakson acil serviste ulaşımı kolay olduğundan en sık kullandığımız antibiyotik olmakla birlikte erken geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının mortaliteyi azaltmak açısından olumlu olduğunu düşünmekteyiz. Ebru Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil serviste erken ve doğru antibiyotik kullanımının mortaliteyi azaltmak açısından çok önemli olduğu belirtilmiştir. (61) Benzer şekilde Kuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servis başvurusunda erken ve doğru antibiyotik kullanımının önemi belirtilmiştir. (64)

Yaptığımız çalışmada hastaların vazopresör tedavi ihtiyacını değerlendirdiğimizde hastaların %24'ünde ($n=24$) tedavileri esnasında vazopresör kullanımı ihtiyacı doğmuştur. Çalışmamızda vazopresör ihtiyacına göre mortalite durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup; vazopresör ihtiyacı olan gruptaki ex oranı vazopresör ihtiyacı olmayan gruptakinden yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Geun Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %40 oranında vazopressör ihtiyacı tespit edilmiştir. Bu çalışmada vazopressör kullanımı ile mortalite arasında ilişki saptanamamıştır. ($p = 0,303$) (60) Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 62,9 hastada vazopresör ihtiyacı tespit edilmiştir ve mortalite ile zayıf ilişkili olarak bulunmuştur ($p = 0,002$) (56) Çalışmamızda Vazopresör ihtiyacına göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Kültürde en çok üreyen bakteri türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); Gr (+) kok staph epidermidis üremesi görülen olgularda vazopresör ihtiyacının, Gr (+) kok staph epidermidis üremesi olmayanlardan düşük olması dikkat çekicidir ($p=0,073$; $p>0,05$). Bu oran da kültür üremesinde kontaminasyonun varlığını desteklemektedir. En çok görülen odak türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmamızı mortalite değerleri açısından incelediğimizde olguların sağ kalım oranı %50 iken ($n=50$) %50'si ex olmuştur. Sepsisle ilgili yapılmış birçok çalışmada farklı mortalite değerleri mevcuttur. Elina Varis ve arkadaşlarının yaptığı 513 hasta içeren çalışmada ilk üç günde mortalite %10,3 ($n=53$), 30 günlük mortalite %28,5 ($n=146$) ve üç aylık mortalite %33,3 ($n=171$) bulunmuştur. (65) Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 günlük mortalite oranı %60 olarak bildirilmiştir. (58) Ebru Bıyıklı

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 günlük mortalite %45 olarak bildirilmiştir. (61) Safari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 günlük mortalite oranı %51,43 olarak bildirilmiştir. (66) Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 günlük mortalite %33 olarak bildirilmiştir. (67) Seung Mok Ryoo ve arkadaşlarının yaptığı 2257 hastalık çalışmada mortalite oranı %25 olarak tespit edilmiştir ancak 501 hasta DNR olarak kabul edilip istatistiğe alınmamıştır. (57)

Yaptığımız çalışmada sağ kalan ve ex olan olgulara göre yaş dağılımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,05$). Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ kalan ve ex olan olguların yaşları arttıkça mortalitenin arttığı gözlenmiştir. (56) Chan Ho Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sepsiste yaş ile mortalite arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ($p = 0,060$) Hsien-Hung Cheng ve arkadaşlarının yaptığı 7087 hastada sepsisi inceleyen araştırmada genel olarak yaş ile birlikte mortalitenin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. ($p < 0,001$) Ancak subgrup analizleri yapıldığında 65 yaşın altındaki hastalarda yaş ile birlikte mortalitenin belirgin arttığı ($p < 0,001$) ancak 65 yaşın üzerindeki hastalarda yaş ile mortalite arasında güçlü bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. ($p = 0,002$) (63) Seng Mok Ryoo ve arkadaşlarının yaptığı 1060 hastayı içeren bir diğer çalışmada ise yaş ve mortalite arasında anlamlı bir bağ saptanamamıştır. ($p = 0,65$) (57) Benzer şekilde Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ve mortalite arasında güçlü bir bağa rastlanmamıştır. ($p > 0,05$)

Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p = 0,36$). (56) Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (58) Chan Ho Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ($p = 0,005$) (55) Elina Varis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde 90 günlük mortalite açısından incelendiğinde cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. ($p = 0,57$) (65) Geung Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir bağ saptanamamışken ($p = 0,526$) erkek cinsiyetteki mortalitenin daha fazla olması dikkat çekmiştir. (60) Hsien-Hun Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise farklı olarak 28 günlük mortalitede 65 yaşın altındaki hastalarda cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve erkek cinsiyette mortalite anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$) Aynı çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda

ise cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (63) Bizim yaptığımız çalışmada da benzer bir şekilde cinsiyet ve mortalite arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ($p > 0,005$)

Hastaların geliş hemogram incelemelerindeki MPV değerleri incelendiğinde mortalite ile ilişki saptanamamıştır. ($p > 0,05$) Ancak hastalar vazopressör ihtiyacına göre incelendiğinde MPV değerinin vazopressör tedavi ihtiyacı duyan hastalarda daha yüksek olması dikkat çekicidir. ($p = 0,092$) Bu konuda yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde Chan Ho Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların geliş MPV düzeyleri mortalite göstergesi açısından anlamlı bulunmamıştır ancak aynı çalışmada MPV'nin takibinin anlamlı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada 72. Saat sonunda mortalite grubundaki MPV değerleri sağ kalan gruptaki MPV değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) ve 28 günlük mortaliteyi araştıran bu çalışmada MPV takibinin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bildirilmiştir. MPV düzeyine etkisi olduğu bilinen antitrombosit ajanların yakın zamanda kullanımının olup olmadığı ve hastaların sigara içip içmediği bilgisine 345 hastanın sadece 134'ünde ulaşılabilmektedir. Ayrıca üremi ve MPV arasında bir ilişki olduğu üremi ile MPV düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. (55) Geun Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama MPV düzeyi 8,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızda 8,28'dir ve benzer oranlar mevcuttur. Bu çalışmada 28 günlük mortalite düzeyi incelenmiştir ve geliş MPV düzeyinin mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. ($p = 0,060$) Bu çalışmada MPV takiplerinde de mortalite ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. 72. saatteki MPV değerinin mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,149$) Ancak geliş MPV değerinin trombosit düzeyine oranı ($p = 0,049$) ve 24. Saat MPV düzeyinin trombosit sayısına oranı ($p = 0,041$) hastaların 28 günlük mortalitesini öngörmeye anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada acil servise geliş MPV trombosit oranı yüksek hastaların daha yakın izlenmesi önerilmiş erken mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (60) Ebru Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV değeri ortalama 7,53 bulunmuştur. 30 günlük mortalitenin incelendiği bu çalışmada MPV değerinin mortaliteyi gösterme ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. ($p = 0,593$) Bu çalışmalar sonucundaki ortak kanı MPV düzeyinin sepsisle ilişkisiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yönündedir.

Sepsiste geliş nötrofil lenfosit oranını (NLR) mortaliteyi öngörme ile ilişkisi açısından incelediğimizde yaptığımız çalışmada NLR düzeyi mortalite açısından anlamlı farklı bulunmamıştır ancak vazopressör ihtiyacı olan ciddi sepsisli hastalarımızda NLR düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p < 0,001$) Vazopressör ihtiyacına göre cut off belirlenmiştir ve bu değer 14,6 olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık %66,67 ve özgüllük %68,00 oranında hesaplanmıştır. Bu konu ile ilgili birçok çalışma vardır. Sung Yeon Hwang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların NLR düzeyleri beş farklı gruba ayrılarak incelenmiştir. NLR düzeyleri en düşükten en yükseğe sırasıyla beş farklı gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu çalışmada NLR düzeylerinin sadece geliş değerleri değil takiplerindeki değişiklikleri de incelenmiştir. Yüksek NLR düzeyinin mortalite ile ilişkili bulunmasının yanında, acil başvurusu üzerine iki günlük takiplerinde persistan düşük ve persistan yüksek değerlerin mortalite ile ilişkisi de anlamlı bulunmuştur. 28 günlük mortalite takibinin sonucunda en yüksek mortalite en düşük NLR düzeyi olan grup 1’de bulunmuştur. (%36,4) Bunu en yüksek NLR düzeyine sahip olan grup 5 takip etmiştir (%26,2) ve diğer gruplarla aralarında belirgin farklar vardır. Bu çalışmada düşük NLR düzeyine düşük nötrofil düzeyinin neden olduğu ve nötropeninin bakteriyel enfeksiyona yol açarak septik şok ve mortalitenin yüksek olmasına etkisi olduğu düşünülmektedir. NLR’nin geliş düzeylerinin yanında ilk geliş değerine göre değişimlerinin de takip edildiği bu çalışmada başlangıca göre artan NLR değerinin özellikle grup 5’teki hastalarda mortalite ile ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır. NLR değişimi ile birlikte değerlendirildiğinde en yüksek mortalite yüksek NLR düzeyi ve NLR’de minimal değişim olan gruptadır. İkinci en yüksek mortalite düzeyi düşük NLR düzeyi ve NLR’de minimal değişim olan gruptadır, üçüncü en yüksek mortalite düzeyi yüksek NLR ve NLR düzeyinde artış izlenen gruptadır. Aynı zamanda yüksek NLR değeri ciddi sepsis ve multi organ yetmezliği ile de ilişkili bulunmuştur. (56) Bu sonuç bizim çalışmamızla da benzerdir. Okashah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hatta bu çalışmada bazı parametrelerle sepsis ilişkisi incelendiğinde NLR’nin CRP düzeyi, laktat düzeyi, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, lenfosit sayısına göre spesifitesi, sensitivitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada NLR’nin sepsisin ciddiyetini belirlemede kullanılan APACHE 2 ve SOFA skorlama sistemleri ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. ($p = 0,001$) (68) Zahorec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR’nin yoğun bakım ünitelerinde yatan sepsis hastalarında mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. (69)

Riche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLR'nin septik şoktaki hastaların mortalitesiyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda NLR'nin erken (ilk 5 gün) ve geç (5 gün sonrası) mortalite için de bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. (70) Saliccioli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda (sadece sepsis değil yoğun bakımda takip edilen tüm kritik hastalar) NLR oranı 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak sadece sepsis hastaları incelendiğinde mortalite ile ilişki saptanamamıştır. (70) 2311 hasta üzerinde yapılan başka bir retrospektif çalışmada başvuru anında NLR değerinin 7'nin üzerinde olması mortalite için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. (73) Bu çalışmalar sonucunda NLR düzeyinin sepsiste klinik gidiş için iyi bir gösterge olduğu çok düşük ve çok yüksek NLR düzeylerine özellikle dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sepsis ve laktat ilişkisine baktığımızda ise bu konuda yapılmış çok fazla sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda ex olan olguların geliş laktat ölçümleri yaşayan olguların laktat ölçümlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Ortalama laktat düzeyi yaşayan olgularda $1,89\pm 1,68$ iken ex olanlarda laktat ortalama düzeyi $3,39\pm 2,74$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda vazopressör tedavi ihtiyacı duyduğumuz olgularda da geliş laktat değeri vazopressör tedavi ihtiyacı duymadığımız olgulara göre belirgin yüksek bulunmuştur. ($p = 0,001$) Hsien-Hung Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7087 hasta incelenmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda geliş serum laktat düzeyi 4 ve üstü olan hastalarda mortalite ile güçlü ilişki tespit edilmiştir. ($p< 0,01$) Serum laktat düzeyi 2 ve 4arası olan grupta da serum laktat düzeyi 2'nin altında olan gruba göre mortalite anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p< 0,01$) Bu çalışmada hastalar 65 yaş üstü ve 65 yaş altı olarak iki ana gruba ayrılarak incelenmiştir. Her iki grubun ortalama laktat düzeyi benzerdir. ($2,9 - 3,0$) Laktat düzeyi yaşayan ve ex olan olgular arasında karşılaştırıldığında ex olan hastalarda 65 yaş üstünde laktat değerleri 65 yaş altına göre daha düşük saptanmıştır. Yaşayan hastalarda ise laktat düzeyi 65 yaş üstü grupta 65 yaş altı gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. (63) Seung Mok Ryoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem laktat hem laktat klirensinin mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada özellikle 6. saat laktat düzeyinin sepsiste prognozu belirlemede daha efektif olduğu vurgulanmıştır. Laktat düzeyinin takibi yapıldığında 6. Saatte ex olan gruptaki bütün hastaların laktat düzeyi 2,5'in üzerinde saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 6. saatteki laktat değerinin 2'den yüksek olması 28 günlük mortalityeyi gösterme açısından anlamlı bulunmuştur. (p

<0,001) Ebru Bıyıklı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama laktat düzeyleri yaşayan olgularda 1,95, ex olan olgularda 2,30 olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda geliş laktat düzeyinin 90 günlük mortaliteyi öngörmeye anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. (p = 0,120) Bu çalışmanın sonucunda geliş laktat düzeyinin değil laktat düzeyinin yükselişinin takibinin mortaliteyi öngörmeye daha anlamlı olabileceği düşünülmüştür. (61) Varis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laktat düzeyi 2 veya üzerinde olan olgularda 2'nin altındaki olgulara göre mortalite düzeyi anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. (71) Walaa S. Khater ve arkadaşlarının yaptığı çalışma yaşlı (>65 yaş) hastalar üzerinde yapılmıştır. 40 sepsis hastası 40 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada serum laktat düzeyleri sepsis hastalarında sağlıklı gönüllülere göre belirgin yüksek olarak saptanmıştır. (p > 0,001) Sağlıklı gönüllülerdeki ortalama laktat düzeyi 1,2±0,5 iken sepsis hastalarındaki ortalama laktat düzeyi 3±2,52 olarak belirlenmiştir. Yapılan analizlerde laktatın 4,37'nin üzerinde olması %97,5 spesifik ve %90 sensitif olarak mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Laktatın 2,2'nin üzerinde olması ise %66,7 spesifik %81 sensitif olarak yaşlı hastalarda mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Singer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laktatın 2'nin üzerinde olmasının sepsis için sensitif olmasından çok spesifik olduğu bulunmuştur. Normal laktat değerlerinin sepsisi ekarte ettirmeyeceği belirtilmiştir ve laktatın özellikle 4'ün üzerinde olmasının sepsis mortalite ilişkisinde anlamlı olduğu bildirilmiştir. (72) Elina Varis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 513 hastanın 90 günlük mortalitesi incelenmiştir. İlk geliş laktatı 2'nin üzeri olan hastalarda 90 günlük mortalite 2'nin altı gelen hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. (p < 0,001) Bunun yanında ilk 72 saatte persistan yüksek laktat değeri mortalite ile güçlü ilişkili olarak bulunmuştur. (p < 0,001) Analizler sonucunda 72 saatlik laktat takibi mortalite için ilişkili bulunmuştur ancak ilk geliş laktat düzeyi mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmemiştir. (65) Benzer şekilde Geun Ho Oh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 günlük mortalite ile laktat düzeyi yüksek derecede ilişkili bulunmuştur. (p < 0,001) Yaptığımız ve incelediğimiz çalışmalar ışığında geliş laktat düzeyinin mortalite göstergesi olarak önemli olduğu ancak geliş laktat düzeyi ile birlikte laktat takibinin mortaliteyi öngörmek için daha spesifik olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızdaki sepsis hastalarının %53'ü erkek, %47'si kadın hastalardan oluşmaktadır.

2. Çalışmamızdaki olguların %95'inde ek hastalık bulunmaktadır.

3. Çalışmamızdaki olguların %63,0'üne kültür yapılmıştır. Kültür yapılanların %23,8'inde üreme yokken, %76,2'sinde üreme saptanmıştır. Üreyenler incelendiğinde; en çok %33,3 oranla staph epidermidis saptanmış, bu oranı %25,0 ile E coli ve %14,6 ile Staph hominis takip etmiştir.

4. Çalışmamızda en çok görülen odak türleri sırasıyla %44,1 Pnömoni, %17,8 idrar yolu enfeksiyonu ve %8,4 yumuşak doku enfeksiyonudur. En az görülen odak türleri ise Shunt enfeksiyonu, Nekrotizan fasit, ÜSYE ve Ampiyemdir.

5. Çalışmamızdaki yaş ortalaması $62,25 \pm 16,48$ yıldır.

6. Hastaların %24'ünde vazopresör tedavi ihtiyacı doğmuştur.

7. Çalışmamızda vazopresör ihtiyacına göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

8. Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

9. Çalışmamızda kültür üremesine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

10. En çok üreyen kültür türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

11. En çok görülen odak türlerine göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

12. Kullanılan antibiyotik sayısına göre vazopresör ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

13. Çalışmamızda vazopresör ihtiyacına göre MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

14. Çalışmamızda NLR ölçümleri vazopresör tedavi ihtiyacı duyulan olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur.

15. Çalışmamızda laktat ölçümleri vazopresör tedavi ihtiyacı duyulan olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur.

16. Vazopresör tedavi ihtiyacına göre mortalite oranı anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Vazopresör tedavi ihtiyacı duyulan olgularda mortalite anlamlı yüksek saptanmıştır.

17. Çalışmamızda sepsiste 90 günlük mortalite %50 olarak bulunmuştur.

18. Sağ kalan ve ex olan olguların göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

19. Cinsiyet ve ek hastalık durumuna göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

20. En çok üreyen kültür türlerine göre mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

21. En çok görülen odak türlerine göre mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

22. Sağ kalan ve ex olan olguların MPV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

23. Sağ kalan ve ex olan olguların NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

24. Laktat ölçümleri ex olan olguların sağ kalan olgulara göre istatistiksel olarak belirgin yüksek saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Tintinalli JE (2011). Tintinalli's Emergency Medicine: A comprehensive study guide (7th ed.).
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-377.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546.
4. Venkatesh AK, Slesinger T, Whittle J, Osborn T, Aaronson E, Rothenberg C, Tarrant N, Goyal P, Yealy DM, Schuur JD. Preliminary Performance on the New CMS Sepsis-1 National Quality Measure: Early Insights From the Emergency Quality Network (E-QUAL). Ann Emerg Med. 2017 Aug 5.
5. Marx JA (2010). Rosen's Emergency Medicine: Concepts and clinical practice (7th ed.).
6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:259.
7. Goldman's Cecil Medicine 24th Edition, 2011.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303-10.
9. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Jun; 10 (6): 701-706.
10. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274:639.

11. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
12. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
13. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
14. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
15. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. Neviere R et al. Upto Date 2017, www.uptodate.com
16. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.
17. Funk DJ1, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009 Jan;25(1):83-101, viii. doi: 10.1016/j. ccc.2008.12.003.
18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6):864–874.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530–538.
20. Singer M, Deutschman CS2, Seymour CW, Shankar- Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. [12] The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

21. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868):774–775. [PubMed: 23472921] <http://adelaideemergencyphysicians.com/2016/02/sepsis-3-0-and-the-quick-sofa>.
22. Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, Joffe AR; Alberta Sepsis Network. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. *Crit Care*. 2015 Sep 9;19:320. doi: 10.1186/s13054-015-1026-2.
23. Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, Joffe AR; Alberta Sepsis Network. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. *Crit Care*. 2015 Sep 9;19:320. doi: 10.1186/s13054-015-1026-2.
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580–637.
25. Lakshmikanth CL, Jacob SP, Chaitra VH, de Castro-Faria- Neto HC, Marathe GK. Sepsis: in search of cure. *Inflamm Res*. 2016 Aug;65(8):587-602. doi: 10.1007/s00011-016-0937-y.
26. Pierrakos C, Vincent JL Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9.
27. Thompson GC, Macias CG. Recognition and Management of Sepsis in Children: Practice Patterns in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2015 Oct;49(4):391-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.03.012.
28. Başar Cander Acil Tıp Temel Başvuru Kitabı 2016.
29. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev*. 1993;7: 104–113.

30. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7: 104–113.
31. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004;35: 622–626.
32. Shah B, Oberweis B, Tummala L, Amoroso NS, Lobach I, Sedlis SP, et al. Mean platelet volume and long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;111: 185–189.
33. Shen J, Ran ZH, Zhang Y, Cai Q, Yin HM, Zhou XT, et al. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res.* 2009;123: 604–611.
34. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9: 45–50.
35. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30: 753–756.
36. Vincent J-L, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Critical care medicine.* 2002;30: S313–S317.
37. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: A glimpse into the future. *Thromb Res.* 2013. 2013/10/10.
38. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions—new clues for immunopathology? *Crit Care.* 2013;17: 236.
39. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol.* 1983;36: 693–696.

40. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med.* 2013;52: 1487–1493.
41. Joshi VD, Kalvakolanu DV, Cross AS.. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis. *FEBS Lett.* 2003;555(2):180–4.
42. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS.. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):553–7.
43. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH. et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154(5):995–1002.
44. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2013;324(1):49–52.
45. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC.. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit care.* 2010;14(5):R192.
46. Mercedes Garcia Alvarez, Paul Marik and Rinaldo Bellomo Sepsis associated hyperlactatemia review 2014; 18:503.
47. Alina Elena Orfanu et al. The importance of haemogram parameters in the diagnosis and prognosis of septic patients. *The Journal of Critical Care Medicine* 2017; 3 (3) : 105 – 110.
48. Cho WH.. Update of Sepsis: Recent Evidences about Early Goal Directed Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78(3):156–160.
49. Cho WH.. Update of Sepsis: Recent Evidences about Early Goal Directed Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78(3):156–160.

50. Martin GS.. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):701–6.
51. Jawad, I., Luksic, I., Rafnsson, S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health.* 2012;2:010404.
52. Angus, D.C., van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
53. Peake, S.L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P.A., Cooper, D.J. et al, Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–1506.
54. Vincent, J.L., Pereira, A.J., Gleeson, J., Backer, D.D. Early management of sepsis. *Clin Exp Emerg Med.* 2014;1:3–7.
55. Chan Ho Kim et al. An Increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock reserch article 2015.
56. Seung Yeon Hwang et al. Neutrophil – to – lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically – ill septic patients American Journal of Emergency Medicine 35, 2017, 234 – 239.
57. Seung Mok Ryoo et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in atients with septic shock defined by sepsis – 3 Critical Care Medicine, 2018, 10.1097.
58. Walaa S. Khater et. al. Role of suPAR and lactic acid in diagnosing sepsis and predicting mortality in elderly patients European Journal of Microbiology and Immunology 6, 2016, 3, pp.178-185.
59. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failures among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *Journal of Critical Care*, 18 October 2017.

60. Geun Ho Oh et. al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis *Shock* vol.47, No.3, pp.323-330, 2017.
61. Ebru Bıyıklı et. al. Effect of platelet – lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock *American Journal of Emergency Medicine* 36, 2018, 647 – 650.
62. Carpio, R., Zapata, J., Spanuth, E., Hess, G. Utility of presepsin as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2015;450:169–175.
63. Hsien – Hung Cheng et. al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department *Observational Study Medicine*,2018, 97: 13 (e0209).
64. Kuan, W.S., Ibrahim, I., Leong, B.S.H., Jain, S., Lu, Q., Cheung, Y.B. et al, Emergency department management of sepsis patients: a randomized, goal-oriented, noninvasive sepsis trial. *Ann Emerg Med*. 2016;67:367–368.
65. Elina Varis et. al. Evolution of blood lactate and 90- day mortality in septic shock. A post HOC analysis of the FINNAKI STUDY *Shock* , vol. 47, no.5, pp. 574-581, 2017.
66. Safari, S., Shojaee, M., Rahmati, F., Barartloo, A., Hahshemi, B., Forouzanfar, M.M. et al, Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk J Emerg Med*. 2016;16:146–150.
67. Chen, Y.X., Wang, J.Y., Guo, S.B. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care*. 2016;20:167.
68. Okashah AS, El-Sawy MM, Beshay BN, Abd El-Raouf A.. Ratio of Neutrophil to Lymphocyte counts as a simple marker for sepsis and severe sepsis in Intensive Care Unit. *Res Opin Anesth Intensive Care*. 2014;2:39–45.

69. Zahorec, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5–14.
70. Riche, F., Gayat, E., Barthelemy, R., Le Dorze, M., Mateo, J., Payen, D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015;19:439.
71. Varis, E., Peetila, V., Poukkanen, M., Jakob, S.M., 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;47:574–581.
72. Singer AJ Taylor M Domingo A et al. .: Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med* 21(8), 853–857; 2014.
73. Terradas R, Grau S, Blanch J. et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PloS One*. 2012;7(8):e42860.