

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ENFEKSİYON ŞÜPHEİ OLAN HASTALARDA
qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS KRİTERLERİNİN BERABER KULLANIMININ
KÖTÜ SONLANIM BELİRLEMEDE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

Dr. Olcay Yeşil

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ENFEKSİYON ŞÜPHEİ OLAN HASTALARDA
qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS KRİTERLERİNİN BERABER KULLANIMININ
KÖTÜ SONLANIM BELİRLEMEDE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

Dr. Olcay Yeşil

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat PEKDEMİR

Etik Kurul Onay: KÜ GOKAEK 2017/246

2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ.....	5
TABLolar DİZİNİ.....	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı.....	10
2.2. Sepsis tarihi.....	11
2.3. Sepsis Risk Faktörleri.....	11
2.4. Enfeksiyon ve İlişkili Tanımlar.....	12
2.4.1. Enfeksiyon ve Bakteriyemi.....	12
2.4.2. SIRS.....	13
2.4.3. Sepsis.....	14
2.4.4. Ağır sepsis.....	15
2.4.5. Septik Şok.....	16
2.4.6. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu.....	16
2.5. Sepsiste Belirti ve Bulgular.....	17
2.6. Sepsiste tedavi.....	22
2.6.1. Sıvı resüsitasyonu.....	22
2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi.....	23
2.6.3. Kaynak Kontrolü.....	24
2.6.4. Vazoaktif ilaçlar.....	24
2.6.5. Kortikosteroidler.....	24

2.6.6. Kan Ürünleri.....	25
2.6.7. Glukoz Kontrolü.....	25
2.6.8. Renal Replasman Tedavisi.....	25
2.6.9. Venöz Tromboemboli Profilaksisi.....	25
2.6.10. Stres Ülser Profilaksisi.....	26
2.6.11. Mekanik Ventilasyon.....	26
2.6.12. Beslenme.....	27
2.7. Sepsiste Prognostik Faktörler.....	28
2.7.1. Konak Cevabı.....	28
2.7.2. Enfeksiyon Odağı.....	28
2.7.3. Enfeksiyon Çeşidi.....	28
2.7.4. Antimikrobiyal Tedavi Tercihi.....	28
2.7.5. Diğer Faktörler.....	28
2.8. Sepsiste Skorlama Sistemleri.....	29
2.8.1. SOFA.....	29
2.8.2. Hızlı Sofa (<i>quick</i> SOFA,qSOFA).....	30
2.8.3. MEWS.....	31
2.8.4. APACHE II.....	32
2.8.5. Sepsis Ağırlık Skoru.....	32
2.8.6. PIRO	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırma Dizaynı.....	34
3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu.....	34
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	34
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	34
3.3. Araştırma Protokolü.....	35
3.4. Sonlanım Ölçütleri.....	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
4.BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	47
5.1. Kısıtlılıklar.....	52
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖZET.....	54
8. SUMMARY.....	55
9. EKLER.....	56
10. KAYNAKÇA.....	60

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Pekdemir'e;

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca destek ve bilgilerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Serkan Yılmaz, Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan ve Doç. Dr. Elif Yaka'ya;

Benim bu süreçte ve hayatta her zaman yanımda hissettiğim biricik eşim Fatma ve oğlum Mert'e, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme ve babama;

Bana acil tıbbı sevdiren ve acil tıp camiasına ilk gözümü açtığım yer olan Marmara Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Çalışmam süresince bana yardımcı olan birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum başta eş kıdemlerim Dr. Seda Güney Pınar ve Dr. Adnan Karadaş olmak üzere KOÜ Acil Tıp Anabilim Dalında görev yapan asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşirelerine, sağlık memurlarına ve diğer tüm çalışanlarına bütün kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Olcay Yeşil

KISALTMALAR DİZİNİ

- AIDS:** Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
- ARDS:** Akut Respiratuar Distres Sendromu
- APACHE II:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- BNP:** Beyin natriüretik peptid
- BK:** Beyaz hücre sayımı
- CRRT:** Sürekli renal replasman tedavisi
- CRP:** C reaktif protein
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- ESICM:** Avrupa Yoğun Bakım Derneği
- EAKA:** Eğri Altında Kalan Alan
- GİS:** Gastrointestinal sistem
- IQR:** Interquantile Ratio
- FiO₂:** Fraksiyone oksijen oranı
- KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- LR:** Olabilirlik oranı
- MRI:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MRSA:** Metisilin rezistan stafilokokus aureus
- MEWS:** Modifiye Erken Uyarı Skorlaması
- MODS:** Çoklu organ yetmezliği sendromu
- NPV:** Negatif prediktif değer
- OAB:** Ortalama Arter Basıncı
- pCO₂:** Parsiyel karbondioksit
- PaO₂:** Arterial oksijenin parsiyel basıncı
- PPI:** Proton pompa inhibitörü
- PD:** Periton Diyalizi
- PCT:** Prokalsitonin
- PPV:** Pozitif prediktif değer

PIRO: Predispozisyon/ Enfeksiyon/ Yanıt/ Organ Disfonksiyonu

qSOFA: Hızlı SOFA

RRT: Renal replasman tedavisi

RR: Risk Oranı

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome

SCCM: Kritik Bakım Derneği

SSC: Surviving Sepsis Campaign

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

SD: Standart sapma

SSS: Sepsis Ağırlık Skoru

UFH: Anfraksiyone heparin

VTE: Venöz tromboemboli

WBC: Beyaz hücre sayımı

YBÜ: Yoğun Bakım Üniversitesi

%95 GA: %95 Güven Aralığı

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: SIRS kriterleri

Tablo-2: Enfeksiyon Kaynağı, Semptom ve Bulguları

Tablo-3: Sepsiste Olası Laboratuvar Bulguları

Tablo-4: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru- SOFA

Tablo-5: qSOFA Kriterleri

Tablo-6: Demografik Özellikler

Tablo-7: qSOFA ve SIRS Skorları Arasındaki İlişki

Tablo-8: qSOFA Skoru ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

Tablo-9: SIRS Skoru ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

Tablo-10: qSOFA ve SIRS Skorlarının Beraber Kullanımı ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

Tablo-11: qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Kötü Sonlanım için Performans Değerlendirmesi

Tablo-12: qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Mortalite için Performans Değerlendirmesi

Tablo-13: qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı için Performans Değerlendirmesi

Tablo-14: qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Hastane Yatışı için Performans Değerlendirmesi

Tablo-15: Literatürdeki qSOFA Skoru İçin Mortalite Performansı

Tablo-16: Literatürdeki SIRS Skorunun Mortalite Performansı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS), Sepsis ve Enfeksiyon Arasındaki İlişki

Şekil-2. Septik Şokta Gelişen Patolojik Dizin

Şekil-3. qSOFA ve SIRS Skorlarına göre Hasta Dağılımları



1. Giriş ve Amaç

Sepsis enfeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹ Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlar olup tedavi ve resüsitasyonun hemen başlaması önerilir. Dünyada her yıl 31,5 milyon sepsis vakası olduğu, bunların da 19,4 milyonunun ciddi sepsis olduğu, 5,3 milyon vakanın öldüğü tahmin edilmektedir.² Yaşlı nüfusun artması, immünsüpresyon ve çoklu antibiyotik direnci olan enfeksiyonların daha sık görülmesiyle sepsis vakaları da hızlı bir artış göstermektedir. Gram pozitif bakteriler çok sık görülmekle birlikte gram negatiflerin ve mantar enfeksiyonlarının da görülme sıklığında artış yaşanmaktadır. Bununla birlikte sepsis vakalarının yaklaşık yarısında enfeksiyona sebep olan organizma tanımlanamamaktadır.^{1,3} Çoklu travma, akut miyokardial enfarktüs veya serebrovasküler olaylar gibi sepsiste de uygun tedavinin en hızlı şekilde başlanması prognozu ve sonucu etkiler. Bu nedenle klinisyenlerin sepsisi tanınması, zamanında ve yerinde müdahalesi büyük önem taşır.⁴

Sepsis ve septik şok tanımı 1990'lı yıllardan beri yapılmakta ve evrilmektedir. SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) tanımı 1991 konsensüsünde kabul görmüş sonrasında uzun yıllar kullanılmaya devam edilmiştir.⁵ Sonrasında sepsis konusunda birçok uluslararası toplantı yapılmıştır. En son yapılanlardan biri olan Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik bakım Derneği (SCCM) tarafından düzenlenen Sepsis 3 isimli toplantıda sepsisin tanımını değiştirme konusunda bir karar alınmıştır.⁴ Bu toplantıda sepsis için qSOFA kriterleri ortaya konulmuştur.⁶

2016 yılında yeni tanımı ve qSOFA kriterleri ortaya konan Sepsis-3 çalışmasının verileri retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bununla beraber qSOFA kriterlerinin, SIRS kriterlerine göre hedef hasta grubunu daha doğru belirlediği öngörülmektedir.⁷ Bu konuda dünyada prospektif yayınlar kısıtlı sayıdadır ve bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de acil serviste yapılmış prospektif yeterli çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmadaki amacımız qSOFA ve SIRS kriterlerinin enfeksiyon tanısı alan veya enfeksiyon şüphesi olan hastaların kötü sonlanımını (30 günlük mortalite, yoğun bakım ünitesi yatışı ve hastane yatışı) öngörmedeki performanslarını kıyaslamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

Sepsis epidemiyolojisi hakkında yeterli prospektif kohort çalışması olmaması sebebiyle net sonuçlar bulunmamaktadır. Amerika’da ciddi sepsis vakalarının 100.000 kişide 300 olarak tespit edilmiş olup, bunların yaklaşık yarısının yoğun bakım ünitelerinin dışında gerçekleştiği tahmin edilmektedir.³ Sepsis ve septik şok %50'lere varan yüksek mortalite oranlarına sahiptir. 1970'lerin sonlarında Amerika’da her yıl 164000 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Amerika veri bankası analizleri doğrultusunda 1979 ila 2000 yılları arasında tahmin edilen yıllık sepsis vakası 1,665,000 üstünde bir sayıya ulaştığı tahmin edilmektedir. ¹. Bir diğer retrospektif analizde 1998 ila 2009 yılları arasında sepsis ve septik şok vakalarında 100,000’de 13 vakadan, 78 vakaya bir artış tespit edilmiştir. ⁸

Uluslararası bir çalışmada 1995 ile 2015 yılları arasında görülen sepsis insidansı 100,000’de 437 olarak tespit edilmiştir. Ancak bu insidans alt ve orta gelirli ülkeleri kapsamamaktadır. ² 27 akademik hastanenin katıldığı bir analizde 2005 ile 2014 yılları arasında septik şok vakaları 1000 hastane başvurusunda 12,8 den 18,6 ya yükselmiş bulunmakta ancak mortalite %55’ten %51 oranına düştüğü tespit edilmiştir.⁹

Bunların tersine 2017 yılında yayınlanan 403 hastanede 7 milyon başvuru elektronik sağlık kayıtları ile dahil edilen bir çalışmada 2009 ile 2014 yılları arasında sepsis oranlarının stabil olduğu tespit edilmiştir.¹⁰

Sepsis oranlarındaki artış ilerleyen yaş, bağışıklık sistem baskılaması ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlarla ilişkilidir. Kanıtlanamamış olmasına rağmen bu artışın sepsisin erken tanınması için yapılan kampanyalar ve eğitimler ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir.⁸ Kış aylarında, artmış solunum yolu enfeksiyonları ile bağlantılı olarak, sepsisin görülme sıklığında artış olmaktadır.¹¹ Sepsis ırk ve etnik kökenlere göre de farklılık gösterebilmektedir. Bir çalışmada Afro-Amerikanlarda en yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.¹ 65 yaş üstü hastalar bu sepsis ataklarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. (%65- %85). Yaşlı nüfusun artmasıyla gelecekte sepsis insidansının daha da artması beklenmektedir. ¹

Ülkemizde bilindiği kadarıyla geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Birbirinden farklı rakamlar tahmin edilmekle gelişmiş ülkelerdeki oranlar uygulandığında ortalama yıllık 100,000 üzerinde vaka olması beklenmektedir. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında, hastanede yatan hastalar arasında Gram negatif bakterilerle sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi % 45 olarak bildirilmiştir.¹²

2.2. Sepsisin tarihi

Sepsis, antik Yunan kökenli [*σηψις*] kelimesinden türetilmiş bir kelimedir, bu da hayvan veya bitki bazlı organik materyallerin bakteriler tarafından ayrışması anlamına gelir. Homeros şiirlerinde "sepo" [*σηπω*], yani "çürük" anlamında kullanılmıştır. Hipokrat ise sepsis kelimesini "*sepidon*" kelimesi ile temsil etmiş, bu da "bir ağ yapısının bozulması" anlamını taşımaktadır. Bu terim, Aristo, Plutarch ve Galen tarafından da bu anlamla kullanılmıştır ve 2700 yıldan fazla süredir anlamında hemen hemen hiçbir değişim olmamıştır.¹³

2.3. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsiste risk faktörlerini tanımak sepsisin tanısını koymak ve tedavisini ivedilikle başlamak açısından çok önemlidir. Sepsis ile ilgili risk faktörleri şunlardır.¹⁴

Yoğun Bakım Ünitesine Kabul: Hastaların yaklaşık yarısında hastane enfeksiyonu mevcut olduğundan doğal olarak bu sepsis için yüksek risk oluşturur.¹⁵

Bakteriyemi: Bakteriyemisi olan hastaların önemli bir bölümü sistemik etkilere maruz kalırlar. Yapılan bir çalışmada 270 kan kültür sonucunun pozitif olan %95'inin sepsis ve septik şok ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir.¹⁶

İleri yaş (>65 yaş): Yaşlı hastalar ile birlikte sepsis insidansı artmaktadır. Sepsiste yaş, mortalite için bağımsız bir etkidir. Bununla beraber yaşlı hastalar hastane yatışları sırasında daha erken ölmekte ve kurtulanlar ise yatış sonrasında daha çok hemşirelik ve rehabilitasyon hizmetine ihtiyaç duymaktadırlar.¹⁷

İmmünsüpresyon: Konak savunmasını baskılayan komorbideteler (ör: kanser, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS, asplenizm) ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar sepsis ve septik şok ile ilişkilidir.¹⁸

Diyabet ve Kanser: Diyabet ve kanser immün sistemi etkileyerek hastalarda nozokomial enfeksiyon ve sepsis gelişmesi riskini arttırmaktadır.¹⁹

Toplum kaynaklı pnömoni: Toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda ciddi sepsis ve septik şok %5 ila %48 arasında gelişmektedir.²⁰

Önceki Hastane Yatışları: Hastalar özellikle antibiyotik aldılarsa doğal floralarını etkilemektedir. 90 gün içerisinde hastane yatışı olan hastalarda sepsis riski 3 kat fazladır. Enfeksiyon ile ilişkili durumlar, özellikle Klostridium defisile, ile hastaneye yatırılan hastalar en çok risk barındıran gruptur.²¹

Genetik Faktör: Hem deneysel ve hem klinik çalışmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini artırabildiğini göstermiştir. Spesifik bir enfeksiyona karşı duyarlılığın nedeninin monojenik bozukluklar olduğu, az sayıda vakada gösterilmiştir. Enfeksiyona duyarlılık ile ilgili genetik çalışmalar öncelikle antikor üretim bozuklukları veya T hücre, fagosit, doğal katil hücreler ve kompleman yetmezliği bozuklukları üzerine odaklanmıştır. Doğal bağışıklık sisteminin patojenleri tanıma mekanizmasını bozan ve bu nedenle spesifik mikroorganizma sınıflarına karşı duyarlılığı artıran genetik bozukluklar da tanımlanmıştır.²²

2.4. Enfeksiyon ve İlişkili Tanımlar

2.4.1. Enfeksiyon ve Bakteriyemi

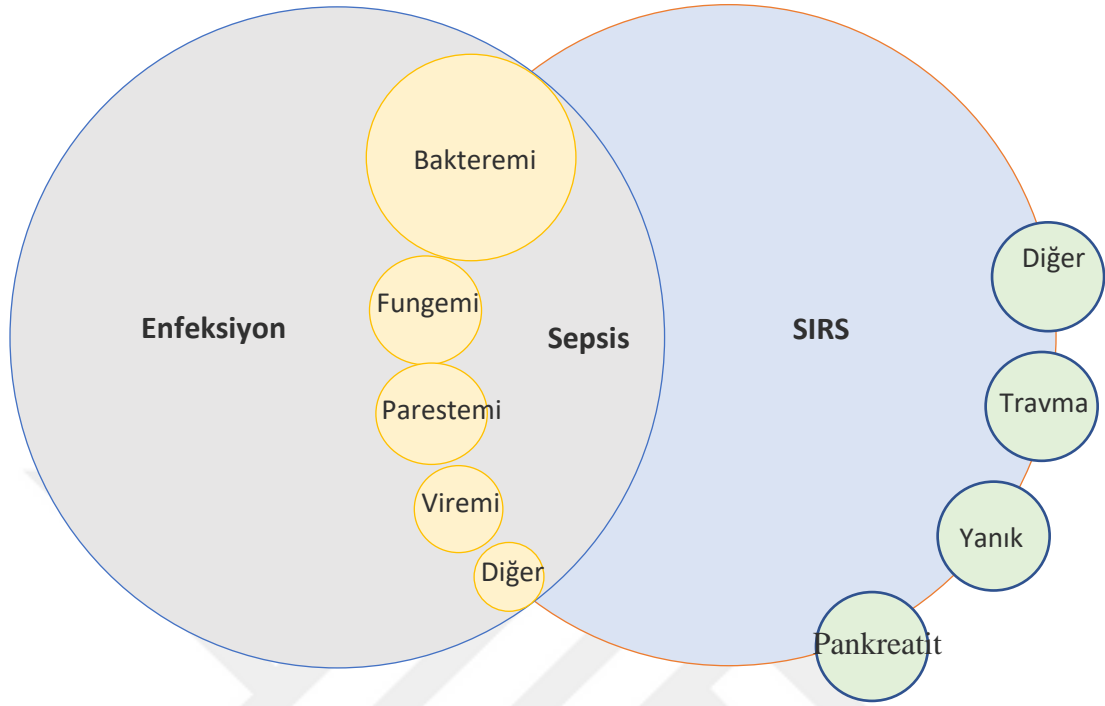
Enfeksiyon normal steril dokulara enfeksiyöz patojenlerin invazyonu olarak tanımlanır. Bakteriyemi kanda tespit edilebilen bakterinin bulunmasıdır. Enfeksiyon tanısı için kesin bir kılavuz bulunmamakla birlikte klinisyen, enfeksiyon tanısı için şüpheli bulgu ve semptomlardan yararlanmalı; radyolojik, mikrobiyolojik veriler ve tedaviye yanıt dikkate alınmalıdır. Enfeksiyonu ve bakteriyemisi olan tüm hastalar sepsis gelişimi açısından risk altındadır.

2.4.2. SIRS

SIRS immün sistemin karmaşık ve sistemik olarak aktive olmasıyla ortaya çıkan klinik bir sendromdur.²³ SIRS enfeksiyon dışında çoklu travma , pankreatit , yanıklar, iskemi, hemorajik şok, otoimmün hastalıklar veya sistemik inflamatuvar süreçleri aktive eden herhangi bir nedenle ortaya çıkabilir. (Şekil-1) SIRS kriterleri tablo-1‘de gösterilmiştir. Bu dört ana kriterin ikisinin varlığı tanı koydurur.⁵⁷

Tablo-1 SIRS Kriterleri (İki veya daha fazlasının bulunması)

- Vücut sıcaklığı >38 °C veya <36 °C
- Kalp hızı > 90 atım/dakika
- Solunum hızı > 20 /dakika veya PaCO₂ <32 mm Hg
- Lökosit $>12.000/mm^3$ veya $<4.000/mm^3$ (ya da %10’dan fazlası immatür)



Şekil-1 Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu(SIRS), Sepsis ve Enfeksiyon arasındaki ilişki⁵

2.4.3. Sepsis

Sepsis en güncel tanımı itibariyle enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak cevabı ile oluşan, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur. ⁷ Sepsis tıpta eskiden beri bilinen ancak günümüzde bile anlaşılması zor patogeneze sahip sendromlardan birisidir. 1985 yılında sepsis konağın enfeksiyona verdiği sistemik cevap olarak tanımlanmıştır.²⁴ 1990’lardan beri yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensus toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar netleştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda 2001, 2012 ve 2016 yıllarında sırasıyla “Sepsis-1, 2 ve 3” adı altında yapılan geniş toplantılar ile sepsiste sağ kalım kampanyası (*Surviving Sepsis Campaign, SSC*) kriterleri ortaya konulmuş ve yoğun bakım, acil tıp ve diğer ilgili klinisyenlerin sepsis yönetiminde aynı dili konuşmaları ve yüksek standartta hasta bakımının sağlanması için zemin hazırlanmıştır. 2001 ACCP/SCCM/ATS/ESICM/SIS tarafından düzenlenen Uluslararası Sepsis Tanı Konferansında, sepsisi enfeksiyondan ayıran başlıca kavramın enfeksiyon kaynağının yanında konakçının normal olmayan cevabı ve organ disfonksiyonu olduğu belirtilmiştir.²³

Bu tanımlamaya göre açıklanamayan organ disfonksiyonunda altta yatan enfeksiyon ve sepsis varlığı aranmalıdır. Ancak bu tanımın inflamasyona fazla odaklanması, sepsis kliniğinin SIRS> Sepsis> Ağır Sepsis> Septik şok sırasını takip ettiğini varsayması, SIRS kriterlerinin sepsis için spesifisite ve sensitivitesinin düşük olması gibi sebeplerle sepsis tanımında değişiklik yapılması gündeme gelmiştir. SSC 2012 rehberinde sepsis, iki veya daha fazla SIRS kriteri varlığında bilinen ya da şüphelenilen enfeksiyon odağının varlığı olarak tanımlanmıştır²⁵. Ancak bu tarihten sonra yapılan pek çok çalışmada sepsis tanımında yer alan SIRS kriterlerinin sepsis patofizyolojisini yeterince açıklayamaması, sensitivitesinin yeterli olmaması, hastalığın ağırlık derecesini değerlendirmede yeterli olmaması gibi sebeplerden dolayı sepsis tanımından çıkarılması gerektiği öngörülmüştür.²

2016 yılında düzenlenen “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3)*” toplantısında sepsis tanımı tekrar gözden geçirilmiş, enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu şeklinde değiştirilmiştir. Şiddetli sepsis tanımlaması ve SIRS kriterlerinin kullanılmaması önerilmiştir. Bu yeni tanımda, sepsis olgularının tanısı için kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği varlığı şartı yer almıştır. Bu organ işlev bozukluğu *Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA)* skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir. Kılavuza yeni eklenen hızlı SOFA (*quick SOFA- qSOFA*) skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir.⁷⁶

2.4.4. Ağır Sepsis:

Ağır sepsis, organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon bulguları veya hipotansiyonun bulunması olarak tanımlanmıştır²³. Yukarıda belirtilen sepsis sendromu tanımı ile örtüştüğü görülmektedir. Sepsis ile ilişkili hipotansiyon; sistolik kan basıncı (SKB) <90 mm Hg veya ortalama arter basıncı (OAB) <70 mm Hg veya SKB’da > 40 mm Hg azalma veya başka bir neden olmadan kan basıncının yaşa göre normalin 2 standart sapmasından (SD) daha düşük olmasıdır. Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu enfeksiyon ile ilişkili hipotansiyon, yükselmiş laktat düzeyi veya oligüri olmasıdır. Laktik asidoz serum laktat düzeyinin >1 mmol/L olması, oligüri ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az iki saat idrar çıkışının < 0,5 ml/kg/saat olması olarak tanımlanır²⁵

2.4.5. Septik Şok

Septik şok, sepsis varlığında daha fazla mortalite riski oluşturan dolaşım sal, hücre sel ve metabolik değ iş iklikleri iç eren bir klinik tablodur. Sepsis bulgularına ek olarak, hipovolemi olmaksızın (en az 500 ml sıvı resusitasyonu yapılmış olmalı) ortalama arter basıncını OAB ≥ 65 mmHg tutmak iç in vazopressör ihtiyacının olması durumudur.²⁶ Bu duruma serum laktat düzeyi yüksekliğ i eklendiğ inde [> 2 mmol/L (> 18 mg/ dL)] hastane mortalitesinin %40'dan yüksek olduğu bildirilmiştir ⁶

2.4.6. Çoklu Organ Yetmezliđ i Sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS)

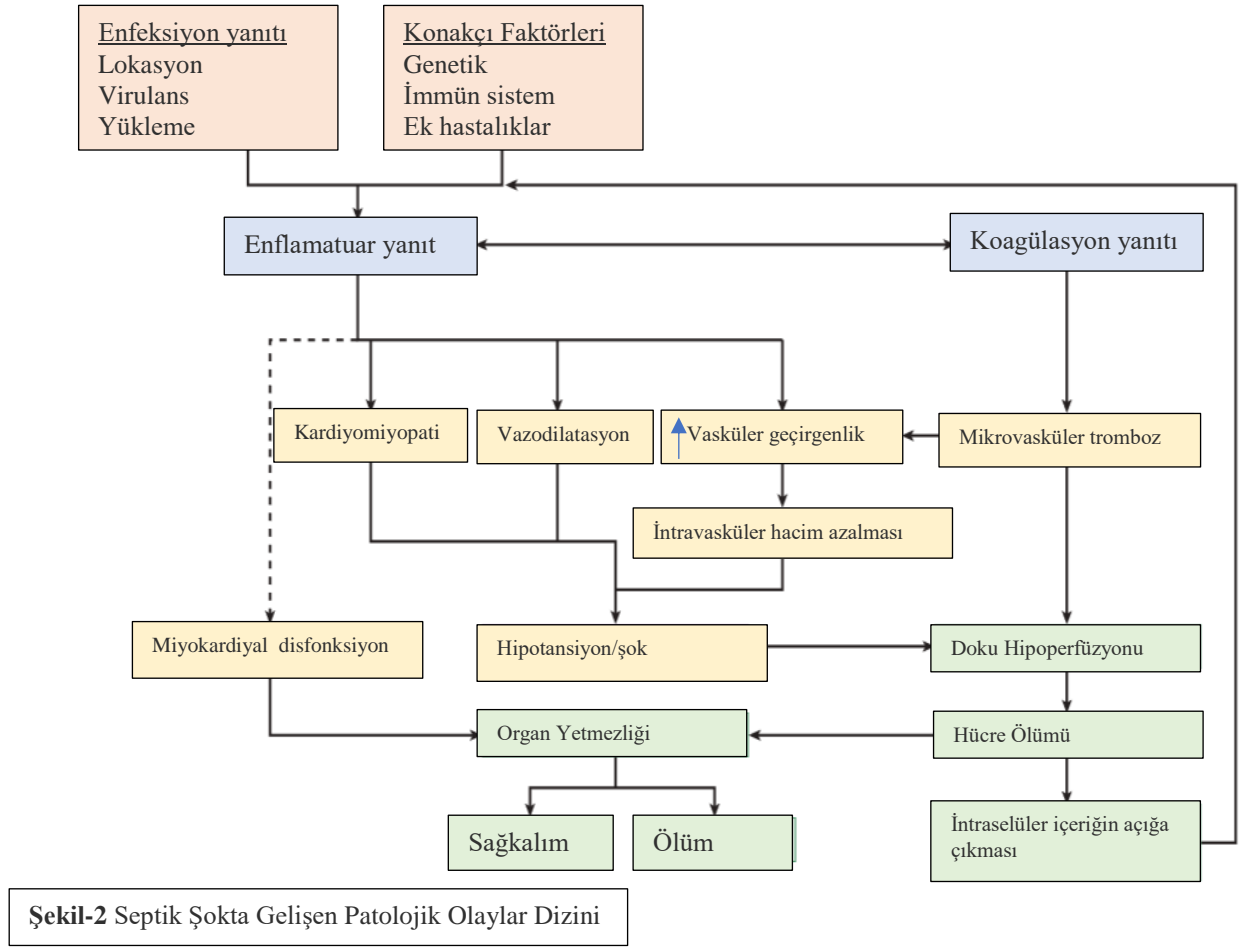
Sepsiste, enfeksiyonun ardından geliş en bakteriyemi, septik ř ok, çoklu organ yetmezliğ i sendromu (MODS) ve ölüm gibi olaylar birbiri ardına geliş ebilir. MODS, tedavi olmaksızın homeostaz sağ lanmasının mümkün olmadığ ı, iki veya daha fazla organ veya sistemin fonksiyonel yetersizliğ i ile karakterize bir sendromdur. Bu sendrom enfeksiyöz durumlarda görüldüğ ü gibi, enfeksiyöz olmayan durumlarda da ř iddetli seyredebilir. MODS birincil veya ikincil olarak sınıflandırılır:

- Birincil MODS herhangi bir organda akut olarak erken dönemde meydana gelir ve hasar o organın kendisini direkt olarak etkiler (örn. Rabdomiyolize bağ lı renal bozukluk).
- İkincil MODS ise hasarlı organın kendi yanıtı değ il, konak organizmanın yanıtının sonucudur (örn. Pankreatitli hastada ARDS).

Sepsiste, proinflatuar ve anti-inflatuar mediatör salınımının eş lik ettiğ i hücre sel hasar sıklıkla çoklu organ disfonksiyonuna ilerler (Ş ekil 2²⁷).

MODS da organ disfonksiyonunu gösterebilecek kabul edilmiş kriterler mevcut değ ildir. Ancak, özellikle YBÜ mortalite belirteci olarak bazı skorum sistemleri kullanılmaktadır. (örnek : SOFA, LODs vb).

- Solunumsal- arterial oksijenin parsiyel basıncı (PaO₂) / Fraksiyone oksijen oranı(FiO₂)
- Hematoloji- platelet sayımı
- Karaciğer- bilirübin
- Böbrek- serum kreatinini veya idrar çıkışı
- Beyin- glasgow koma skalası
- Kardiyovasküler- hipotansiyon ve vazopresör ihtiyacı



2.5. Sepsiste Belirti ve Bulgular

Sepsiste semptom ve bulgular spesifik olmamasına rağmen bazı ipuçları enfeksiyon ve sepsisi düşündürülebilir. **(Tablo-2)** Bunlarla ilgili her bir sistem ve özel durum kendi içinde ve sistemik olarak değerlendirilmelidir. Sepsisten şüphelenilen hastalarda kültür sonuçları tanıyı ve tedaviyi desteklemektedir ancak zorunlu görülmemektedir. Sepsis tanısı/ön tanısı ile değerlendirilen hastaların %50'sinde etken tespit edilemez ve bu hastalarda ampirik antibiyotik başlanması önerilir.²⁸

Tablo-2 Enfeksiyon Kaynağı, Semptom ve Bulguları²⁹

Şüphelenilen Alan	Semptom / Bulgu	Başlangıç mikrobiyolojik değerlendirme
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Faringeal inflamasyon artı eksudat +/- ödem ve lenfadenopati	Aerobik kültür için boğaz sürüntüsü
Alt solunum yolu enfeksiyonu	Öksürük, plöratik göğüs ağrısı, konsolidatif dinleme bulguları	Balgam örneği, hızlı influenza testi, üriner antijen testi (örn:pnömokok, lejyonella,; çocuklarda önerilmemektedir), fırça veya bronkoalveolar lavaj kültürü
İdrar yolu	Sıklık, dizüri, yan veya sırt ağrısı	İdrar kültürü ve piyürinin mikroskopik görünümü
Vasküler kateter: arterial, santral venöz	Giriş noktasında kızarıklık ve akıntı	Kan kültürü (kateter ve çevre dokudan), kateter ucunun kültürü (eğer çıkarılırsa)
Yerleştirilmiş plevral katater	Giriş noktasında kızarıklık ve akıntı	Plevral sıvının kültürü (kateter ve çevre dokudan), kateter ucunun kültürü (eğer çıkarılırsa)
Yara veya Yanık	Enflamasyon, ödem, eritem, iltihabın drene olması	Drene olmuş iltihabın kültürü ve gram boyaması, doku kültürü güvenilir değil
Deri/yumuşak doku	Eritem, ödem, lenfanjit	Blister sıvı ve drene olan iltihabın kültürü; doku aspiratının rolü kanıtlanmamıştır
Santral sinir sistemi	Meningeal irritasyon bulguları	Serebrospinal sıvı hücre sayımı, protein, glukoz, gram boyama ve kültür

Gastrointestinal	Abdominal ağrı, distansiyon, ishal ve kusma	Salmonella, şigella, kampilobakter ve klostridyum difisil için dışkı kültürü
İntra-abdominal	Spesifik abdominal semptom/bulgu	Perkütanöz ve operasyonel olarak drene olan abdominal sıvı koleksiyonunun aerobik ve anaerobik kültürü
Peritoneal dializ (PD) Katater	Bulanık PD sıvısı, abdominal ağrı	PD sıvısından hücre sayımı ve kültür
Genital yol	Kadın: alt abdominal bölgelerde ağrı, vajinal akıntı Erkek: dizüri, sıklık, <i>urgency</i> , idrarını tutamama, idrarda bulanıklaşma, prostatik hassasiyet	Kadın: endoservikal ve yüksek vajinal örnekleme Erkek: İdrar gram boyama ve kültürü
Kemik	Ağrı, sıcaklık artışı, şişlik, hareket kısıtlılığı	Kan kültürü, MRI, ameliyat ile kemik kültürü ve Xray
Eklem	Ağrı, sıcaklık artışı, şişlik, eklem hareketlerinde kısıtlılık	Artrosentez ile hücre sayımı, gram boyama ve kültürü

Laboratuvar sonuçları da klinik özellikler gibi spesifik özellikler göstermezler. Sepsis ve buna bağlı gelişen organ disfonksiyon ve hipoperfüzyona bağlı gelişen laboratuvar sonuçları elde edilebilmektedir.

Tablo 3 Sepsiste Olası Laboratuvar Bulguları

- Lökositoz (beyaz küre $> 12.000 \mu\text{L}^{-1}$) veya lökopeni (beyaz küre $< 4.000 \mu\text{L}^{-1}$)
Normal beyaz küre sayısı, %10'dan fazla immatür form
- Hiperglisemi- diyabet hastalığı olmaksızın (plazma glukoz $> 140 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L)
- Plazma C- reaktif protein; normal değer in iki standart sapma (SD) fazlası
- Plazma prokalsitonin; normal değer in iki standart sapma (SD) fazlası
- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Akut oligüri (yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen son iki saatte idrar çıkışı $< 0.5 \text{ ml/kg/saat}$)
- Kreatinin artışı $> 0,5 \text{ mg/dL}$ veya $44.2 \mu\text{mol/L}$
- Trombositopeni ($\text{Plt} < 100.000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Bilirubin yüksekliği (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)
- Koagülasyon anormalitesi ($\text{INR} > 1.5$ veya $\text{aPTT} > 60$ saniye)
- Laktat yüksekliği ($> 2 \text{ mmol/L}$) hipotansiyon olduğunda veya olmaksızın organ hipoperfüzyonunun önemli bir belirteçidir.
- Adrenal disfonksiyon ile seyreden elektrolit bozuklukları (örn. hipernatremi, hipokalemi) veya ötiroid hasta sendromu

Plt:platelet, PaO_2 : Arterial oksijenin parsiyel basıncı, FiO_2 : Fraksiyone oksijen oranı

Sepsis hastalarında biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik açıdan kullanımına ilişkin oldukça fazla çalışma bulunmaktadır ancak hiçbirinin sensitivitesi ve spesifisitesi istenen düzeyde değildir. Bu yüzden rutin kullanımı önerilmemekte ancak klinik semptom ve bulgularla tamamlayıcı olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Sepsiste sık kullanılan biyobelirteçler:

CRP: İlk olarak 1930 yılında hasta serumunda *S. Pneumoniae*'nin tipe özgü olmayan bir antijeni ile ilişkili protein bulunmuş ve CRP adı verilmiştir. İnflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 18-19 saat kadardır. İnflamasyon düzeldikten sonra 3-5 gün içinde normal değerlerine geriler.³⁰ Koroner arter hastalığı veya şüphesi olan hastalarda kullanılan yüksek hassasiyete sahip CRP (hs-CRP) adında bir türevi de vardır. CRP, klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımında, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır.³¹ Serum CRP değerlerinin bir biyobelirteç olarak kullanım kolaylığı, kolay erişimi ve düşük maliyeti avantajlarındandır ancak sepsis için spesifik değildir ve diğer inflamatuvar süreçlerde yükselme görülebilmektedir.³²

Prokalsitonin (PCT): Tiroid bezinden C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. Serum seviyesi normal şartlar altında çok düşüktür. Enfeksiyon ve inflamasyon durumları ile beraber karaciğer, pankreas, akciğer gibi dokulardan da sentezlenmektedir. Serum düzeyi enfeksiyonun ciddiyeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca viral enfeksiyonlar tarafından salgılanan interferon gama PCT üretimini baskılar. Böylece enfeksiyonun viral ve bakteriyel ayrımı açısından faydalıdır. PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar. 6 saat içinde tepe noktasına ulaşır. İnflamasyonun kontrol altına alınması sonrası hızla normal seviyelerine geriler.³³ PCT inflamasyonun enfeksiyöz olup olmadığının tespitinde, antibiyotik başlama, tedaviye devam etme, tedavi takibinde, konulan sepsis/septik şok tanılarının doğrulamasında kullanılabilir.

Laktat: Sirkülatuar şok şiddetini belilemede kullanılması 1960'lı yılların başında başlamıştır. Hipotansiyon olsun ya da olmasın organ hipoperfüzyonunun bir göstergesidir.²⁵ Organ disfonksiyonunun belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olması yanında SCCM/ESICIM 2016 tanımlamalarında septik şoklu hastaların tanımlanmasında kullanılmaktadır. Laktat yüksekliği şokta önemli bir kötü prognoz göstergesidir. İlk değerlendirmede önemli bir yer tutar. Bu nedenle SSC (*sepsis survuellince compaign*)

hipotansiyon ve laktat seviyesinin 4 mmol/L üzerinde olmasını ağır sepsis kriteri olarak kabul etmekte ve erken tedavi hedefleri açısından anlamlı kabul etmektedir²⁵

D-Dimer: D-dimer fibrinoliz sonucu gelişen bir yıkım ürünüdür. Hemostaz bozuklukları ve yaygın damar içi pıhtılaşma sepsiste görülebilmektedir. Septik hastalarda bakteriyemi tahmin etmede ve şiddetini belirlemede kullanımı 1990'lı yıllara kadar uzanmaktadır. PROWESS çalışması ile de sepsisli hastalarda yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Ancak tanı koydurucu özelliği oldukça düşüktür.³⁴

Miyokardiyal belirteçler: Sepsisli hastalarda miyokardiyal disfonksiyon görülebilmektedir. Sepsisli hastalarda troponin natriüretik peptid ve miyogloblin çalışılmıştır. Özellikle yüksek sensitif troponin ve pro-bazal natriüretik peptidin (pro-BNP) mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³⁵ Bu belirteçlerdeki değişimlerin laktat ve laktat klirensine göre prognostik açıdan daha anlamlı olduğu bulunmuştur. Miyogloblin ise kardiyak hasarda sensitif ancak spesifitesi düşüktür.³⁴

2.6. Sepsiste Tedavi

Sepsiste tedavi önerileri SSC 2016 klavuzunda yayınlanmıştır. Sepsis ve septik şok tıbbi olarak acil bir durumdur ve ivedilikle tedavi ve resüsitasyonun başlanması önerilmektedir.⁴ Sepsis tedavisinde sıvı resüstasyonu, antimikrobiyal tedavi, kaynak kontrolü yapılmalıdır. Klinik gereklilik halinde vazopressör başlanmalı, kortikosteroidler, kan ürünleri, renal replasman tedavisi, mekanik ventilasyon uygulanmalı, venöz tromboemboli profilaksisi, stres ülser profilaksisi yapılmalı, glukoz kontrol altına alınmalıdır.

2.6.1.Sıvı resüsitasyonu

Sepsisin sebep olduğu hipoperfüzyon için resüsitasyon önerisi PROCESS, ARİSE ve PROMİSE çalışmalarına dayanılarak ilk 3 saat içerisinde minimum 30 ml/kg intravenöz sıvı verilmesidir. İlk sıvı replasman tedavisi sonrasında dinamik testler ile değerlendirilen hemodinamik durumun doğrultusunda ek sıvı tedavilerinin düzenlenmesi önerilmektedir.³⁶ ³⁷Hemodinamik durum kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen saturasyonu, solunum hızı, ateş, idrar çıkışı invaziv ve noninvaziv testler tekrar tekrar değerlendirilmelidir. Sıvı durumunun ve yanıtının belirlenmesi için statik testler yerine dinamik testler tercih edilmelidir.³⁸ Özellikle vazopressör ihtiyacı olan hastalarda hedef ortalama arteriyel basıncı 65 mm/hg olarak tutulmalıdır.³⁹

Sepsis ve septik şoktaki hastalar için başlangıç resüsitasyonunda kristaloidler önerilmektedir. Yüksek miktarda kristaloid gereksinimi olan hastalarda damariçi volüm replasmanında kristaloidlere ek olarak albumin kullanılması da akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda, yapılan çalışmalar ışığında hidroksietil nişasta kullanılmamalıdır.⁴

Doku perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olan laktat seviyesinin normal aralığa getirilmesi hedeflenmelidir. Laktat, septik şok için önemli bir prognostik faktördür. Hastanın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılmasında önerilmektedir.⁴⁰

2.6.2. Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonra mümkünse en kısa sürede ve en geç bir saat içinde intravenöz antibiyotik başlanması önerilmektedir.⁴ Intravasküler ve intraosseöz erişimin kısıtlı olduğu durumlarda intramuskuler yol da alternatiftir.⁴¹ Sepsis ile gelen hastalarda muhtemel patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu bir antibiyoterapi planlaması yapılmalıdır. Enfeksiyon etkeni patojenin tespit edilmesinden sonra antimikrobiyal tedavi daraltılmalı ve hedefe yönelik olmalıdır. Enfeksiyöz kaynaklı olmayan inflamatuvar durumlarda ise rutin antibiyoterapi önerilmemektedir.^{42,43} Ciddi nekrotizan pankreatit ve yanık gibi durumlarda eski klavuzlarda antibiyotik profilaksisi önerilsede yeni yapılan çalışmalar ile bu yaklaşımın faydasının belirsiz olduğu tespit edilmiş ve güncel tedavi önerilerinden çıkarılmıştır^{44,4}

Septik şok başlangıç yönetiminde en olası bakteriyel patojene yönelik ampirik kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bakteriemi ve sepsis durumlarında (şok olmaksızın) rutin olarak kombinasyon tedavisi önerilmemektedir.⁴⁵ Sepsis ve septik şok ilişkili enfeksiyonların antibiyotik tedavisi 7 ila 10 gün sürmektedir. Ancak klinik yanıt hızlı olmayan, drene edilebilir enfeksiyon odağı olmayan, nötropeni gibi durumları olan veya gelişen hastalarda tedavi süresi uzayabilmektedir.^{46,47} Sepsis ve septik şok gelişen hastalarda doz ayarlaması ve azaltılması günlük değerlendirme ile yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi süresinin kısılmasının desteklenmesi veya enfeksiyon kanıtları sınırlı olan hastalarda tanıyı desteklemek/dışlamak için prokalsitonin de kullanılabilir.^{33,48}

2.6.3. Kaynak Kontrolü

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda kaynak kontrolü gerektiren enfeksiyon odağı belirlendiyse en hızlı şekilde medikal olarak kaynak kontrolünün sağlanması önerilir.⁴⁹ Hastanın sepsis nedeni olabilecek olan damar yollarının hızlı bir şekilde çıkarılması gerekmektedir.⁵⁰

2.6.4. Vazoaktif İlaçlar

Sepsis hastalarında endikasyon gelişmesi halinde vazopressör ajan olarak birinci seçenek norepinefrindir. Hedef MAP düzeyine ulaşmak amacıyla norepinefrine vazopressin veya epinefrin eklenmesi gerekir. Norepinefrin dozunu azaltmak için de vazopressin tavsiye edilir. Noradrenalin vazokonstrüktif etkileri ile MAP'ı yükseltir. Dopamin özellikle taşikardi riski düşük ve bradikardisi olan özellikli hastalarda tercih edilmektedir. Dopamin, strok volüm ve kalp hızında artışa bağlı olarak MAP ve kardiyak outputu artırır. Dobutamin ise yeterli sıvı replasmanı ve vazopressör ajana karşın devam eden hipotansiyon durumunda önerilmektedir. Vazopressör ajanlar hastanın perfüzyonu, tansiyonu ve ritmi gözetilerek titre edilmeli ve doz ayarlaması yapılmaktadır.^{51,52} Levosimendan kardiyak miyositlerde kalsiyum yanıtılığını artırır ve ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak hem inotrop hem de vazodilatör özellik gösterir. Sepsisin sebep olduğu miyokard depresyonu durumunda kullanılması önerilir. Ancak yapılan çalışmalarda levosimendanın dobutamine üstünlüğü gösterilememiştir. Özellikle sol ventrikül dolumu ve MAP değeri uygun, kardiyak outputu düşük olan hastalarda dobutamin ilk tercih edilecek inotropik ajandır.⁵³ Fenilefrin sepsiste kullanılması düşünülen bir pür alfa adrenerjik agonisttir. Ancak kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.⁴

2.6.5. Kortikosteroidler

Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedavisi ile stabilite sağlanan septik şoklu hastalarda rutin kullanımı önerilmemekte ancak hedef MAP değerlerine ulaşamadığında 200 mg/gün IV hidrokortizon tavsiye edilmektedir.⁵⁴

2.6.6. Kan Ürünleri

Miyokardial iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama gibi sebeplerin olmadığı erişkinlerde hemoglobin düzeyi 7.0 g/dl altında olan sepsisli hastalara eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. TRISS ve ProCESS çalışmalarında liberal kan transfüzyonunun kısıtlı kan transfüzyonuna üstünlüğü gösterilememiştir.⁵⁵ Sepsis ilişkili anemide eritropoietin kullanılmaması önerilmektedir. Pıhtılaşma anormallikleri gelişen hastalarda kanama veya invaziv gelişim planı yoksa rutin olarak taze donmuş plazma kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Sepsis ve septik şok hastalarında antitrombin veya IV immunglobulin kullanımı önerilmemektedir. Kılavuzlarda kan purifikasyonu, trombomodulin veya heparin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.⁴

2.6.7. Glukoz Kontrolü

Sepsis nedeniyle takip edilen hastalarda ardışık iki glukoz düzeyinin 180 mg/dl üzerinde olduğunda insülin bazlı parotokolün uygulanması uygundur. Glukoz üst sınırı 110 yerine 180 mg/dl olarak hedeflenmelidir. İnsülin infüzyonu uygulanan hastalarda glukoz değeri ve insülin infüzyonu stabil oluncaya kadar her 1-2 saatte bir, stabil olduktan sonra 4 saatte bir glukoz kontrolü yapılmalıdır.^{56,57, 4}

2.6.8. Renal replasman tedavisi

Akut böbrek yetmezliği gelişen sepsisli hastalarda devamlı (CRRT) veya aralıklı RRT uygulanması önerilmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sıvı dengesinin düzenlenmesi açısından CRRT tavsiye edilmektedir. Diyaliz için başka endikasyonu bulunmayan, kreatinin artışı ve oligüri gelişen sepsisli hastalarda RRT rutin olarak tavsiye edilmez.⁵⁸

Ph >7,15 olan, vazopressör ihtiyacını azaltmak, hipoperfüzyonun neden olduğu laktik asidemili hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi önerilmemektedir.^{59,60}

2.6.9. Venöz tromboemboli (VTE) Profilaksisi

Kontraendikasyon olmaması halinde VTE riskine karşılık farmakolojik profilaksi (anfranksiyone heparin-UFH- veya düşük molekül ağırlıklı heparin-DMAH-) önerilir. Profilaksi için DMAH, UFH'e tercih edilir.⁶¹ Eğer mümkün olursa da farmokolojik VTE profilaksisi ve mekanik profilaksi kombinasyonu önerilir. Farmokolojik VTE profilaksisi kontraendike olduğu durumda ise mekanik VTE profilaksisi önerilir.⁶²

2.6.10. Stres Ülser Profilaksisi

Sepsis veya septik şok gelişen hastaların gastrointestinal sistem kanaması için risk faktörleri olan hastalarda stres ülser profilaksisi önerilir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve histamin-2 reseptör antagonistleri endikasyon olması durumunda kullanılır. Eğer GİS kanama riski yoksa profilaksi rutin olarak önerilmemektedir.⁶³

2.6.11. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen sepsisli hastaların bakımı özellikli ve önemlidir. Tidal hacim hedefi sepsis nedeni ile gelişen ARDS'li erişkin hastalarda, 12ml/kg yerine 6ml/kg olarak ayarlanmalı; ve yüksek plato basıncı yerine 30 cm H₂O plato basıncı üst limit hedefi, yüksek PEEP olarak belirlenmelidir.⁶⁴ ARDS gelişen sepsisli hastalarda atelettazileri açma manevrası kullanılması tavsiye edilir, PaO₂/FiO₂ oranı <150 olan hastalarda supin pozisyon yerine yüzüstü pozisyon tercih edilmektedir.⁶⁵ Bu hastalarda yüksek frekanslı ossilatör ventilasyonu kullanılmaması önerilmektedir.⁶⁶

Sepsisin neden olduğu ARDSli hastalarda pulmoner kataterin rutin kullanılması önerilmemektedir. ARDS olmaksızın sepsisin neden olduğu solunum yetmezliği gelişen hastalarda yüksek tidal hacim yerine düşük tidal hacim kullanılması desteklenmektedir.^{67,68}

Aspirasyon riskini azaltmak ve ventilatör ilişkili pnömoni riskini önlemek için yatak başını 30-45 derece kadar yükseltmek gerekmektedir.⁶⁹

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sedasyon süresinin titrasyon yapılarak en az seviyeye indirilmesi önerilmektedir.^{70,71}

2.6.12. Beslenme

Sepsis ve septik şoktaki hastalar enteral olarak beslenebilecekse IV glukoz verilmemeli veya aç bırakılmamalıdır. Hastalarda hem erken trofik/hipokalorik hem de erken tam enteral beslenme tavsiye edilir. Başlangıç tedavisinde başlangıç beslenmesi trofik/hipokalorik beslenme, toleransına göre enteral beslenmeye geçilmelidir.⁷²

Sepsis/septik şok gelişen hastalarda beslenme intoleransı var ise prokinetik ajan kullanımı tavsiye edilir.⁷²

Sepsis ve septik şoklu hastalarda IV selenyum, omega-3, arjinin, glutamin kullanılmaması önerilmektedir. Karnitin kullanımı ile ilgili kılavuzda öneri bulunmamaktadır.⁴

2.7. SEPSİSTE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.7.1. Konak Cevabı

Hipotermi veya lökopeni gibi konak inflamatuvar cevabındaki anormallikler ağır sepsis ve mortaliteye yatkınlığı belirleyebilir.^{73,74} İleri yaş, olası komorbid hastalıklar, fonksiyonel bozulmuş sağlık durumu, bozulmuş immünolojik yanıt, malnütrisyon, dirençli patojenle karşılaşılabilir ortamlarda yaşamak/bulunmak, kalıcı katater ve venöz yollar mortalite için olası risk faktörlerinden bazılarıdır.^{19,22}

2.7.2. Enfeksiyon Odağı

Sepsis tanılı hastalarda enfeksiyon kaynağı da diğer bir prognostik faktördür. Üriner sistemden kaynaklanan sepsis genellikle en düşük mortalite oranına sahiptir (%30). Gastrointestinal ve pulmoner sistem kaynaklı sepsiste mortalite oranları ise %50-55 lere ulaşmaktadır.^{73,74}

2.7.3. Enfeksiyon Çeşidi

Nozokomial patojenlerle oluşan sepsisin mortalitesi toplum kaynaklı patojenlere göre daha yüksek seyretmektedir. Metisilin Dirençli S. Aureus (MRSA), Metisilin Duyarlı S. Aureus (MSSA), kandida ve kandida dışındaki mantar enfeksiyonları, Pseudomonas türleri ve polimikrobiyal enfeksiyonlara bağlı dolaşım sistem enfeksiyonlarının artmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁷⁴

2.7.4. Antimikrobiyal Tedavi Tercih

Uygun antibiyotik seçimi prognoz açısından çok önemlidir. Sepsise neden olan patojene uygun ve erken antibiyotik tedavisinin, patojene duyarlı olmayan antibiyotik tedavisine kıyasla mortalitede %50 azalma sağladığı gösterilmiştir.⁷³

2.7.5. Diğer Faktörler

Perfüzyonun erken ve agresif tedavisinde başarı sağlayamamak mortalite ile ilişkili olabilir. ProBNP, trombositopeni, mekanik ventilasyon, sepsis evreleri, hasar gören organ sayısı da prognozu etkileyebilmektedir.⁷⁵

2.8. SEPSİSTE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Sepsis ve septik şok tanısının konulması/kesinleştirilmesi, prognozun belirlenmesi amacıyla klinik bulgu ve laboratuvar inceleme sonuçları ile birlikte acil servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılmak üzere birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri erken dönemde tanıyı netleştirmek ve prognozun öngörülmesinde kullanılmaktadır.

2.8.1. SOFA- Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assesment)

SOFA 1994 yılında geliştirilen yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile hesaplanan, hastanın tıbbi durumunun ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. SOFA'nın çıkış noktası olan çalışma 16 ülkede 40 yoğun bakım ünitesinden 1449 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasıdır. Altı organ sisteminin fonksiyonu için 0 ile 4 arasında puanlama yapılarak MODS'ta mortalitenin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.⁷⁶

Yoğun bakım yatışı sonrası ilk 24 saat ve bundan sonraki her 48 saatte bir SOFA skoru hesaplanır. Ortalama değer ve en yüksek prediktif değer mortalitenin en prediktif değeridir. Bununla beraber SOFA skorunda %30 oranında bir artış mortalitede en az %50 oranında artış ile ilişkilidir. Yoğun Bakım Derneği (*Society of Critical Care Medicine -SCCM*) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (*European Society of Intensive Care Medicine-ESICM*) tarafından SOFA skorunun sepsiste mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla kullanılması onaylanmaktadır.^{6,77,78}

SSCM/ ESICM 2016 önerisinde hayati risk oluşturan organ disfonksiyonu için SOFA skorunda 2 puanlık artışın hastane mortalitesinde %10'luk bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Yine 2 ve üzerinde puan alan, yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen hipotansiyon sonrası vazopressör başlanması ve artmış laktat (>2 mmol/dL) düzeyinin de eklenmesiyle tahmin edilen mortalite oranı %40'lara ulaşmaktadır.⁷⁷

Tablo-4 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**Skoru**

	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var	≤100 MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin	Dopamin 5.1-15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin ≤0.1*	Dopamin>15 veya Adrenalin> 0.1 veya Noradrenalin >0.1*
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin. mg/dL veya idrar debisi	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 3.4	3.5- 4.9 ≤500 ml/gün	>5 idrar debisi ≤200 ml/gün
Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Toplam puan					

*Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı; GKS: Glaskov Koma Skoru

2.8.2. Hızlı Sofa (quick SOFA, qSOFA) puanı

YBÜ dışında sepsisli hastaları erken belirlemek ve prognoz belirlemek amacıyla 'The Third International Consensus Definitions For Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)' tarafından ortaya atılmıştır. ^{6,77,78} Bu skorum sisteminin en önemli özelliği, yatak başında hızlıca ve kolay bir şekilde yapılabilmesidir.

Solunum sayısı ≥22/dk., mental durumda bozulma (GKS ≤ 13) ve sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg olan belirlenmiş olan 3 kriterden 2 ve daha fazlasının olması kötü prognoz göstergesidir.

qSOFA kriterlerinde laboratuvar incelemesi olmaması, hızla ve sık tekrar edilebilmesi sayesinde kolaylıkla kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bunun yanında hastada öncelikle enfeksiyon düşünülüyorsa ve takip sırasında qSOFA kriterleri pozitifleşmişse hasta enfeksiyon kaynağı ve sepsis tanısı açısından tekrar değerlendirilmelidir. Ancak qSOFA enfeksiyon maruziyeti olan hastalar dışında hesaplanmamıştır. Her ne kadar enfeksiyon tanısı hızlı bir şekilde konularak tedavileri başlanıyor olsa da enfeksiyöz olan ve olmayan hastaların ayırımında kesin bir şekilde kullanılamamaktadır^{79,6} Kriterlere göre hastanın yakın monitorizasyonu yapılır, organ disfonksiyonu araştırılır, antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve/veya devam etmesine karar verilebilir, hastanın yoğun bakım takibine gerek olup olmadığı öngörüsünde bulunulabilir. Bununla birlikte yayınlandığı tarihten itibaren qSOFA'nın tanı koyma veya tarama aracı olamayacağı, sepsisli hastanın prognozunu öngörmede faydalı olacağı yönünde eleştiriler yapılmaktadır. Yoğun bakım dışında yeterince prospektif çalışma bulunmamakla birlikte tüm dünyada hızlı bir şekilde prospektif çalışmaları yapılmaya devam etmektedir.

Tablo-5 qSOFA Kriterleri

Solunum sayısı ≥ 22 /dk.	1
Mental durumda bozulma-GKS ≤ 13	1
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	1
TOPLAM	3

2.8.3. MEWS (Modifiye Erken Uyarı Skoru-*Modified Early Warning Score*)

Erken uyarı skorlamaları basit fizyolojik parametrelerin değerlendirildiği, yatak başında kolay bir şekilde hesaplanabilen skorlamalardır² MEWS klinik olarak kötüye gitme ihtimali olan hastaların erken dönemde farkedilmesi ve yoğun bakım yatışı veya kritik bakım ihtiyacı olan hastaların farkedilmesi için kullanılan bir skorlama sistemidir. Sistolik kan basıncı, dakikadaki kalp hızı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve bilinç durumunun değerlendirilmesi içerdiği parametrelerdir.²⁶ Skorun yüksek olması ölüm ve yoğun bakım yatışı ile doğrudan ilişkilidir.²

2.8.4. APACHE II- (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi skoru -*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)

APACHE skoru 1981’de geliştirilmiş olup tüm dünyada kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olup revize edilmiş versiyonu olan APACHE II; on iki fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı verileri kullanmaktadır. APACHE II skoru hastaları klinik durumunun önemini ve prognozu öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir sistemdir. Skor hesaplanırken ilk 24 saat içindeki en kötü değerler alınmalıdır. APACHE II skorunun 24 ve üzerinde olması mortalite ile kuvvetli bir ilişki içindedir.⁸⁰

2.8.5. Sepsis Ağrlık Skoru (*Sepsis Severity Score-SSS*)

Yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan skorlama sistemlerinin çelişkili ve eksik kaldığı noktalarda yardımcı olabilecek yeni rehberler oluşturulması amacıyla *Surviving Sepsis Campaign* kapsamında yıllardır pek çok ülkeden sepsisli hastaların verileri ve sonuçları toplanmaktadır. Bu verilerden yararlanarak Osborn ve arkadaşları tarafından 2014 yılında SSS- Sepsis Ağrlık Skorlaması tanımlanmıştır. Otuz altı değişken parametre içeren, sepsis veya septik şok tanılı hastaları 0 ile 244 puan arasında değerlendiren bir skorlama sistemidir. Bu sistemde, hastalar coğrafi bölgelere, sepsis kökenine, hemodinamik duruma, septik şok varlığına, organ disfonksiyonuna, enfeksiyon kaynağına, solunum yetmezliğine ve klinik durumlarına göre değerlendirilmektedir⁸¹

2.8.6. PIRO Skoru (*Predisposition / Insult-Infection / Response / Organ Dysfunction*)

Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı'nda (International Sepsis Definitions Conference) 2001 yılında hastalık şiddetini sınıflandırmak için daha gelişmiş bir sistemin gerekliliği ele alınmıştır.²³ Bu amaçla PIRO skoru geliştirilmiştir. P- predispozisyon; I-enfeksiyon/hasar; R- yanıt; O- organ disfonksiyonu

PIRO'nun septik hastalarda mortalite riskini değerlendirme, prognozu tahmin etme, klinik çalışmalarda hasta kayıtlarına yardımcı olma ve spesifik tedavi girişimlerine muhtemel hasta yanıtlarını değerlendirme konularında faydalı olabileceği düşünülmüştür.²³ Ancak ilerleyen zaman içinde yapılan çalışmalar sonucunda PIRO sisteminin sadece tedaviyi değerlendirmede değerli olduğu, sepsis ve septik şokta mortaliteyi öngörmeye işe yaramadığı anlaşılmıştır.⁸²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Dizaynı

Çalışmamız tek merkezli, prospektif, bir kohort çalışmasıdır. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (KÜ GOKAEK 2017/246). Araştırmaya katılan tüm hasta ve/veya hasta yakınlarından yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2 Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Araştırmanın yapıldığı merkez yıllık yaklaşık 60000 hastanın başvurduğu 720 yataklı üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisidir. Araştırma 01.10.2017 ile 31.03.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya; kendisini tedavi eden hekim tarafından enfeksiyon tanısı konulan veya enfeksiyon şüphesi olan hastalar dahil edilmiştir.

3.2.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Tedavi eden hekim tarafından enfeksiyon tanısı konulan veya enfeksiyon şüphesi olan hastalar

3.2.2 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Gebe hastalar
- Mahkum hastalar

3.3 Araştırma Protokolü

Acil servise 01.10.2017- 31.03.2018 tarihleri arasında başvuran hastalar içerisinde çalışmaya almaya uygun hastalar tespit edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek ve onam alınarak; bilinç durumunda değişiklik olan, bilgi verilip onam alınamayacak durumda olan hastaların da yakınlarından onam alınıp çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri ve ulaşılabilecek telefon numaraları, hastaların bilinç durumları, ateş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, nabız, SpO₂ ölçümleri ile daha önceden bilinen hastalıkları öğrenilip araştırma formuna kaydedildi. Hastalardan, muayene eden hekimin istedikleri dışında herhangi bir ek tetkik istenmedi. Eğer tetkik gönderilmiş ise laboratuvar değerlerinden beyaz hücre sayımı (BK), hemoglobin, platelet, kreatinin, bilirübin ve laktat değerleri kaydedildi.

Mortalite, hastane yatışı ve yoğun bakım ünitesine yatış sonuçlarından herhangi biri gerçekleştiğinde kötü sonuç olarak kabul edildi. Elde edilen bilgiler ve veriler doğrultusunda hastaların qSOFA ve SIRS skorları hesaplandı. Hastalar qSOFA \geq 2 olanlar ve/veya SIRS \geq 2 olanlar sepsis olarak kabul edildi.

Hastalar telefon ile bir ay sonra aranarak mortalite, hastane yatışı ve yoğun bakım yatışı öğrenildi.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Çalışmanın primer sonlanım ölçütü acil servis başvurusunda enfeksiyon tanısı alan veya enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, sepsis durumunu belirlemede kullanılan qSOFA ve SIRS skorlamalarının kötü sonlanımı (30 günlük mortalite, hastane yatışı ve yoğun bakım yatışı) öngörmedeki performanslarının değerlendirilmesidir.

3.5 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalaması +/- standart sapma ve median interquartil range (IQR), kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi. Verilerin normal dağılımı kolmogorov-smirnov testi ile test edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için spearman korelasyon testi yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmasında ki-kare testi, risk etkenlerinin sonuç üzerine etkisini belirlemede RR (Risk Ratio) kullanıldı. Test edilen skorların performansını belirlemek için sensitivite, spesifisite, pozitif olabirlik olasılığı(+LR), negatif olabirlik olasılığı(-LR), pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplandı. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS versiyon 25.0 (*SPSS for windows*, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanıldı. Spesifisite, sensitivite, pozitif olabirlik olasılığı, negatif olabirlik olasılığı, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri vassarstats.net sitesinde *clinical research calculators* sekmesinde *calculator 1* hesaplama aracı ile hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.Bulgular

Çalışmaya 568 hasta dahil edildi. Bu hastaların 42'sine(%7) ulaşılamadı. Analiz 526 hasta ile yapıldı.

Çalışmaya katılan erkek hastaların sayısı 274 (%48,2) iken kadın hastaların sayısı 294 (%51,8) olarak tespit edildi. Hastaların median yaşı 56 (IQR: 38) olarak tespit edildi.

Hastaların en sık bilinen ek hastalığı 163 hastada (%28,7) hipertansiyon olarak tespit edildi. Hipertansiyonun yanı sıra 117 (%20,6) hastada kanser, 110 (%19,4) hastada diyabetes mellitus, 53 (%9,3) hastada da diğer hastalıklar (astım, kronik arter hastalığı, KOAH) tespit edildi (**Tablo-6**).

Hastaların vital değerlerinin medianları, ateş 37,2 °C (IQR:1,9), nabız 98,93 atım/dk (IQR: 26), sistolik kan basıncı 126 mmHg (IQR:29), diastolik kan basıncı 76 mmHg (IQR:19), solunum sayısı 24/dk (IQR:6), SpO₂ %97 (IQR:4) olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların hesaplanan ortalama arter basıncı median 92,5 mmHg (IQR:19,83) olarak bulundu (**Tablo-6**).

Enfeksiyon odağı olarak 333 hastada (%63,3) solunum sistemi en sık görülen odaktır. (**Tablo-6**)

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo-6 da gösterildi.

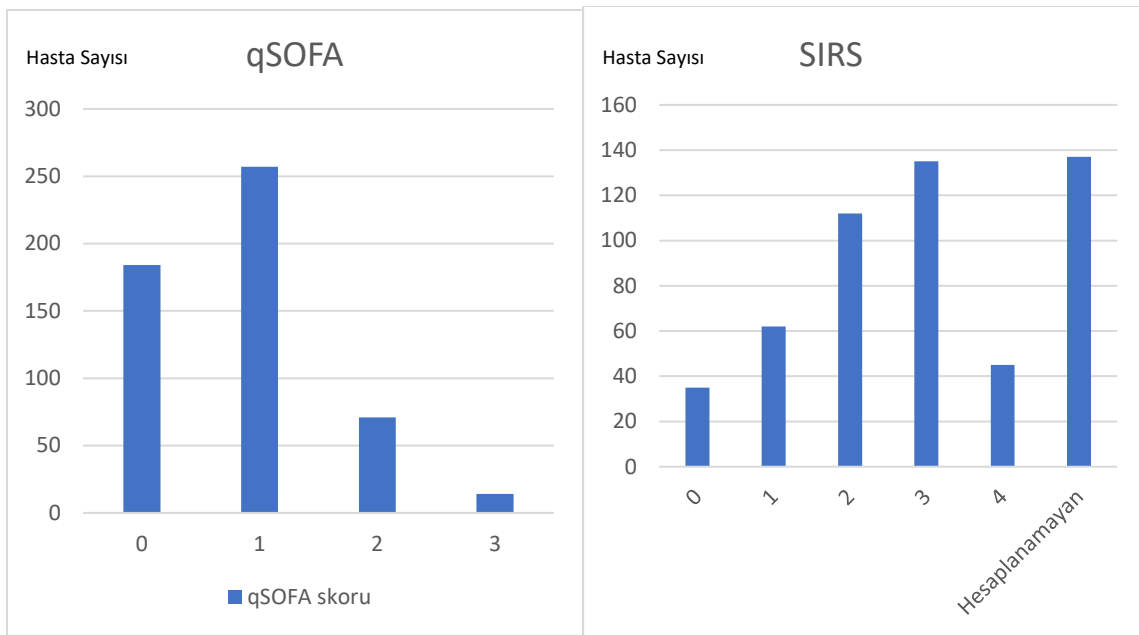
Tablo 6 – Demografik ve klinik özellikler

Demografik veriler	n	
Yaş, median (IQR), (yıl)		56 (38)
Erkek cinsiyet, n (%)		274 (%48,2)
Eşlik Eden Hastalıklar	n	
Hipertansiyon, n (%)		163 (28,7)
Kanser, n (%)		117 (20,6)
Diyabetes mellitus, n (%)		110 (19,4)
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)		28 (4,9)
Serebrovasküler olay, n (%)		24 (4,2)
Hiperlipidemi, n (%)		7 (1,2)
Diğer, n (%)		53 (9,3)
Enfeksiyon Odağı	n	
Solunum sistemi, n (%)		333 (63,3)
Üriner sistem, n (%)		90 (17,1)
Abdominal odak, n (%)		61 (11,6)
Kutanöz odak, n (%)		21 (4)
Nörolojik odak, n (%)		5 (1)
Kemik ve yumuşak doku, n (%)		2 (0,4)
Diğer, n (%)		14 (2,7)
Vital Bulgular (median,IQR)	n	
Ateş, °C		37,2 (1,9)
Nabız, atım/dk		98,6 (26)
Sistolik kan basıncı, mmHg		126 (29)
Diyastolik kan basıncı, mmHg		76 (19)
Solunum sayısı, /dk		24 (6)
SpO ₂ , %		97 (4)
Ortalama arter basıncı, mmHg		92,5 (19,83)
Laboratuvar Değerleri (median,IQR)	Hasta Sayısı(n)	
Hemoglobin g/dl	350	12,12 (3,2)
BK, x 10 ³ /µL	350	10,69 (6,63)
Kreatinin, mg/dl	342	0,81 (0,59)
Bilirubin, mg/dl	95	0,84 (1,2)
Platelet, x 10 ³ /µL	350	218,85 (114)
Laktat mg/dl	220	14,50 (12)

SpO₂: Oksijen Saturasyonu, IQR:Interquartile range ,BK: Beyaz kan hücresi

Hastaların qSOFA ve SIRS skorları hesaplandı. Bu hesaplamalara göre qSOFA puanı 0 olan 184 (%35), 1 olan 257 (%48,9), 2 olan 71 (%13,5) ve 3 olan 14 (%2,7) hasta bulundu. Hesaplanan SIRS puanlarında ise 0 olan 35 (%6,7) ,1 olan 62 (%11,8), 2 olan 112 (%21,3), 3 olan 135 (%25,7) ve 4 olan 45 (%8,6) hasta belirlendi. Tedavi eden hekim tarafından kan değerlerine bakılmasına gerek görülmediği için lökosit değerleri bilinmeyen 137 hastada SIRS hesaplanamadı ve bu hastaların hiçbirinde bir aylık süre içinde mortalite veya yoğun bakım yatışı gerçekleşmedi. **(Grafik-3)**

Grafik-3 qSOFA ve SIRS Skorlarına göre Hasta Dağılımları



Çalışmaya dahil edilen hastaların bir aylık süre içinde 84'ünde (%16) mortalite gerçekleşti, 78'inde (%14,8) yoğun bakım yatışı, 156'sında (%29,7) hastane yatışı tespit edildi.

Yaptığımız çalışmada qSOFA negatif ve SIRS negatif olan 86 (%28,1); qSOFA negatif ve SIRS pozitif olan 220 (%71,9); qSOFA pozitif ve SIRS negatif 11 (%13,3); qSOFA pozitif ve SIRS pozitif 72 hasta (%86,7) tespit edildi. **(Tablo-7)** SIRS ve qSOFA arasında korelasyon saptanmadı ($r = 0,14$; $p=0,006$).

Tablo-7 qSOFA ve SIRS Skorları Arasındaki İlişki

qSOFA	SIRS		
	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	72	11	83
Negatif	220	86	306
Toplam	292	97	389

r: 0,14 ; p=0,006

qSOFA: Hızlı 'Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği' SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu,

r: Korelasyon katsayısı

qSOFA skoru pozitif olan 85 hastanın 72'sinde(%84,7) , qSOFA skoru negatif tespit edilen 441 hastanın 141'inde(%32) kötü sonlanım tespit edildi. Kötü sonlanım gelişimi açısından qSOFA istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P<0,001) qSOFA pozitif olan hastalarda kötü sonlanım için RR: 2,65 (%95 GA; 2,25-3,12) olarak bulundu. (Tablo-8)

Tablo 8- qSOFA Skoru ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

qSOFA	Kötü Sonlanım		Mortalite		YBÜ Yatışı		Hastane Yatışı		Toplam
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Pozitif	72	13	46	39	47	38	36	49	85
Negatif	141	300	38	403	31	410	120	321	441
Toplam	213	313	84	442	78	448	156	370	526

qSOFA: Hızlı 'Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği' SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi RR: Risk Oranı

qSOFA ve kötü sonlanım için RR: 2,65(%95 GA; 2,25-3,12)

qSOFA ve Mortalite için RR:6,28 (%95 GA; 4,37-9,01)

qSOFA ve YBÜ yatışı için RR:7,86 (%95 GA; 5,33-11,61)

qSOFA ve Hastane Yatışı için RR:1,55 (%95 GA; 1,16-2,08)

qSOFA negatif tespit edilen 441 hastanın 38'inde (%8,6), qSOFA pozitif olarak tespit edilen 85 hastanın 46'sında (%54,1) mortalite gerçekleşti, gruplar arasında anlamlı farklılık vardır (p<0,001). qSOFA pozitif olan hastalarda mortalite için RR: 6,28 (%95 GA; 4,37-9,01) olarak tespit edildi.(Tablo-8)

qSOFA negatif tespit edilen 441 hastanın 31'i (%7), qSOFA pozitif tespit edilen 85 hastanın 47'si (%55,3) yoğun bakıma yatırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). qSOFA pozitif olan hastalarda YBÜ yatış için RR: 7,86 (%95 GA; 5,33-11,61) olarak bulundu. (**Tablo-8**)

qSOFA negatif tespit edilen 441 hastanın 120'si (%27,2), qSOFA pozitif tespit edilen 85 hastanın 36'sı (%42,4) hastaneye ilgili servise yatırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,008$) qSOFA pozitif olan hastalarda hastane yatışı için RR: 1,55 (%95 GA; 1,16-2,08) tespit edildi. (**Tablo-8**)

qSOFA skorunun kötü sonlanım için sensitivitesi %34, spesifisitesi %96 ,pozitif olabilirlik oranı (+LR) 8,14, negatif olabilirlik oranı (-LR) ise 0,69 olarak hesaplandı (**Tablo-11**). Mortalite için sensitivite %55, spesifisite %91, pozitif olabilirlik oranı 6,21, negatif olabilirlik oranı 0,50 hesaplandı (**Tablo-12**). YBÜ yatış için sensitivite %60, spesifisite %91, pozitif olabilirlik oranı 7,21, negatif olabilirlik oranı 1,9 hesaplandı (**Tablo-13**). Hastane yatışı için sensitivite %23, spesifisitesi %86, pozitif olabilirlik oranı 1,74, negatif olabilirlik oranı 0,88 olarak hesaplandı (**Tablo-14**).

SIRS puanları hesaplanmış olan 389 hastada SIRS negatif olan 97 (%18,4), SIRS pozitif olan 292 (%55,5) hasta tespit edildi. (**Tablo-9**)

Tablo 9- SIRS Skoru ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

SIRS	Kötü Sonlanım		Mortalite		YBÜ Yatış		Hastane Yatış		Toplam
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Pozitif	173	119	73	219	69	223	121	171	292
Negatif	40	57	11	86	9	88	35	62	97
Toplam	213	176	84	305	78	311	156	233	389

qSOFA: Hızlı 'Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği' SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi RR: Risk Oranı

SIRS ve kötü sonlanım için RR:1,43 (%95 GA; 1,11-1,85)

SIRS ve Mortalite için RR: 2,2 (%95 GA; 1,22-3,98)

SIRS ve YBÜ yatış için RR:2,54 (%95 GA; 1,32-4,90)

SIRS ve Hastane Yatış için RR:1,15 (%95 GA; 0,85-1,54)

SIRS skoru pozitif olan 292 hastanın 173'ünde (%59,2); negatif olan 97 hastanın 40'ında (%41,2) sinde kötü sonlanım gerçekleşti. Kötü sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (p=0,003). SIRS pozitif olan hastalarda kötü sonlanım için RR: 1,43 (%95 GA; 1,11-1,85) bulundu. (**Tablo-9**)

SIRS negatif tespit edilen 97 hastanın 11'inde (%11,3), SIRS pozitif olarak tespit edilen 292 hastanın 73'ünde (%25) mortalite gerçekleşti. İstatistiksel olarak mortalite açısından anlamlı fark tespit edildi. (p=0,007) SIRS skoru pozitif olan hastalarda mortalite için RR: 2,2 (%95 GA; 1,22-3,98)tespit edildi. (**Tablo-9**)

SIRS negatif tespit edilen 97 hastanın 9'u (%9,3), SIRS pozitif tespit edilen 292 hastanın 69'u (%23,6) YBÜ'ne yatırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (p=0,004) SIRS pozitif olan hastalarda YBÜ'ne yatış için RR:2,54 (%95 GA; 1,32-4,90) tespit edildi. (**Tablo-9**)

SIRS negatif tespit edilen 97 hastanın 35'i (s%36,1), SIRS pozitif tespit edilen 292 hastanın 121'i (%41,4) hastaneye ilgili servise yatırıldı. Hastane yatışları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p = 0,416$). SIRS skoru pozitif olan hastalarda hastane yatışı için RR:1,15 (%95 GA; 0,85-1,54) bulundu. (**Tablo-9**)

SIRS skorunun kötü sonlanım için sensitivitesi %81, spesifisitesi %32, pozitif olabilirlik oranı (+LR) 1,20 negatif olabilirlik oranı (-LR) ise 0,58 olarak hesaplandı (**Tablo-11**). Mortalite için sensitivite %87, spesifisite %28, pozitif olabilirlik oranı 1,21, negatif olabilirlik oranı 0,46 hesaplandı (**Tablo-12**). YBÜ yatış için sensitivite %88, spesifisite %0,28, pozitif olabilirlik oranı 1,23, negatif olabilirlik oranı 0,40 hesaplandı (**Tablo-13**). Hastane yatışı için sensitivite %77, spesifisitesi %0,27, pozitif olabilirlik oranı 1,74, negatif olabilirlik oranı 0,88 olarak hesaplandı. (**Tablo-14**)

qSOFA ve SIRS skorunun ikisinin de pozitif olduğu 72 hastanın 66'sı(%92), pozitif olmadığı 452 hastanın 147(%32) hastada kötü sonlanım gerçekleşti. Hastalarda qSOFA ve SIRS kombine kullanımının pozitifliğine göre gruplar arasında mortalite için istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi. ($p<0,001$) qSOFA ve SIRS kriterinin beraber kullanımında pozitif olan hastalarda kötü sonlanım için RR:2,82 (%95 GA; 2,42-3,27) tespit edildi. (**Tablo-10**)

Tablo 10- qSOFA ve SIRS Skorlarının Beraber Kullanımı ile Kötü Sonlanım, Mortalite, YBÜ'ne Yatış ve Hastane Yatışının Değerlendirilmesi

qSOFA+SIRS	Kötü Sonlanım		Mortalite		YBÜ Yatışı		Hastane Yatışı		Toplam
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Pozitif	66	6	41	31	45	27	34	38	72
Negatif	147	305	43	409	33	419	122	330	452
Toplam	213	311	84	440	78	446	156	368	524

qSOFA: Hızlı 'Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği' SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi RR: Risk Oranı

qSOFA+SIRS ve kötü sonlanım için RR: 2,82 (%95 GA; 2,42-3,27)

qSOFA+SIRS ve Mortalite için RR: 5,97 (%95 GA; 4,23-8,48)

qSOFA+SIRS ve YBÜ yatışı için RR: 8,65(%95 GA5,89-13,44)

qSOFA+SIRS ve Hastane Yatışı için RR: 1,75 (%95 GA; 1,31—2,33)

qSOFA ve SIRS skorunun ikisinin de pozitif olduğu 72 hastanın 41'i (%56,9), ikisinin de pozitif olmadığı 452 hastanın 43'ünde(%9,5) mortalite gerçekleşti. qSOFA ve SIRS pozitifliğine göre mortalite için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi.($p<0,001$) qSOFA ve SIRS skorları pozitif olan hastalarda mortalite için RR: 5,97 (%95 GA; 4,23-8,48) tespit edildi. **(Tablo-10)**

qSOFA ve SIRS skorunun ikisinin de pozitif olduğu 72 hastanın 45'i (%62,5) pozitif olmadığı 452 hastanın 33'ünde (%7,3) YBÜ'ne yatışı gerçekleşti. Hastaların YBÜ yatışı istatistiksel açıdan anlamlı olarak tespit edildi. ($p<0,001$) qSOFA ve SIRS kriteri pozitif olan hastaarda YBÜ yatışı için RR:8,65 (%95 GA:5,89-13,44) tespit edildi. **(Tablo-10)**

qSOFA ve SIRS skorunun ikisinin de pozitif olduğu 72 hastanın 34'ü (%47,2), pozitif olmadığı 452 hastanın 122'sinin (%27) hastane yatışı gerçekleşti. Hastane yatışı için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p:0,001$). qSOFA ve SIRS kriteri pozitif olan hastaların hastane yatışı için RR:1,75 (%95 GA; 1,31-2,33) tespit edildi. **(Tablo-10)**

qSOFA ve SIRS skorunun beraber kullanımının pozitif olmasının kötü sonlanım için sensitivitesi %31, spesifitesi %98 ,pozitif olabilirlik oranı(+LR) 16,6 , negatif olabilirlik oranı(-LR) ise 0,70 olarak hesaplandı **(Tablo-11)**. Mortalite için sensitivite %48, spesifisite %93, pozitif olabilirlik oranı 6,9, negatif olabilirlik oranı 0,55 olarak hesaplandı **(Tablo-12)**; YBÜ'ne yatış için sensitivite %58, spesifisite %94, pozitif olabilirlik oranı 9,5, negatif olabilirlik oranı 0,45 olarak hesaplandı **(Tablo-13)**. Hastane yatışı için sensitivite %21, spesifisite %90, pozitif olabilirlik oranı 2,11, negatif olabilirlik oranı 0,87 olarak hesaplandı **(Tablo-14)**.

Tablo 11- qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Kötü Sonlanım için Performans Değerlendirmesi

	Kötü Sonlanım					
	Sensitivite	Spesifisite	+LR	-LR	PPV	NPV
qSOFA (%95 GA)	0,34 (0,27-0,41)	0,96 (0,83-0,98)	8,14 (4,63-14,31)	0,69 (0,63-0,76)	0,85 (0,75-0,91)	0,68 (0,63-0,72)
SIRS (%95 GA)	0,81 (0,75-0,86)	0,32 (0,25-0,40)	1,20 (1,06-1,35)	0,58 (0,43-0,78)	0,59 (0,53-0,65)	0,59 (0,48-0,68)
qSOFA+SIRS (%95 GA)	0,31 (0,25-0,38)	0,98 (0,96-0,99)	16,6 (7,09- 36,3)	0,70 (0,64-0,77)	0,91 (0,82-0,96)	0,67 (0,63-0,72)

+LR: pozitif olabilirlik oranı, -LR: negatif olabilirlik oranı, PPV: pozitif prediktif değer, NPV:negatif prediktif değer, %95 GA: %95 güven aralığı

Tablo 12- qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Mortalite için Performans Değerlendirmesi

	Mortalite					
	Sensitivite	Spesifisite	+LR	-LR	PPV	NPV
qSOFA (%95 GA)	0,55 (0,43-0,65)	0,91 (0,88-0,93)	6,21 (4,34-8,87)	0,50 (0,39-0,63)	0,54 (0,43-0,65)	0,91 (0,88-0,93)
SIRS (%95 GA)	0,87 (0,77-0,92)	0,28 (0,23-0,34)	1,21 (1,08-1,35)	0,46 (0,26-0,41)	0,25 (0,20-0,30)	0,89 (0,80-0,94)
qSOFA+SIRS (%95 GA)	0,48 (0,39-0,60)	0,93 (0,90-0,95)	6,9 (4,6-10,37)	0,55 (0,44-0,68)	0,57 (0,45-0,68)	0,90 (0,87-0,93)

+LR: pozitif olabilirlik oranı, -LR: negatif olabilirlik oranı, PPV: pozitif prediktif değer, NPV:negatif prediktif değer, %95 GA: %95 güven aralığı

Tablo 13- qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı için Performans Değerlendirmesi

	Yoğun Bakım Ünitesi Yatışı					
	Sensitivite	Spesifisite	+LR	-LR	PPV	NPV
qSOFA (%95 GA)	0,60 (0,48-0,71)	0,91 (0,88-0,94)	7,1 (5,0-10,11)	1,9 (1,8-2,1)	0,55 (0,44-0,65)	0,93 (0,90-0,95)
SIRS (%95 GA)	0,88 (0,79-0,94)	0,28 (0,23-0,34)	1,23 (1,10-1,38)	0,40 (0,22-0,76)	0,24 (0,18-0,29)	0,91 (0,82-0,95)
qSOFA+SIRS (%95 GA)	0,58 (0,46-0,69)	0,94 (0,91-0,96)	9,5 (6,3-14,39)	0,45 (0,35-0,58)	0,62 (0,50-0,73)	0,93 (0,90-0,95)

+LR: pozitif olabilirlik oranı, -LR: negatif olabilirlik oranı, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, %95

GA: %95 güven aralığı

Tablo 14- qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS Skorlamalarının Kombinasyonunun Hastane Yatışı için Performans Değerlendirmesi

	Hastane Yatışı					
	Sensitivite	Spesifisite	+LR	-LR	PPV	NPV
qSOFA (%95 GA)	0,23 (0,17-0,30)	0,86 (0,83-0,90)	1,74 (1,18)	0,88 (0,81-0,97)	0,42 (0,32-0,53)	0,72 (0,68-0,77)
SIRS (%95 GA)	0,77 (0,70-0,84)	0,27 (0,21-0,33)	1,06 (0,94-1,18)	0,84 (0,61-1,15)	0,41 (0,35-0,47)	0,64 (0,53-0,73)
qSOFA+SIRS (%95 GA)	0,21 (0,16-0,29)	0,90 (0,86-0,92)	2,11 (1,38-3,22)	0,87 (0,80-0,95)	0,47 (0,35-0,59)	0,73 (0,68-0,77)

+LR: pozitif olabilirlik oranı, -LR: negatif olabilirlik oranı, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, %95

GA: %95 güven aralığı

5. TARTIŞMA

Sepsis yüksek oranda mortalite ve morbidite ile seyretmesi nedeniyle erken dönemde tanınması, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve prognozunun tahmin edilmesi sepsisle mücadelenin ilk ve en önemli basamağını oluşturmaktadır. Birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen sepsis tanı ve prognozu için kullanılacak bir altın standart bulunamamıştır.

2016 yılında yayınlanan “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*” konsensüs raporunda yüksek mortalite ile seyreden sepsisli hastaları tanımlamak ve prognozu belirlemek için sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri yerine qSOFA skorunun kullanılması önerilmektedir. Bir grup araştırmacı tarafından qSOFA hızlı ve pratik bir skorlama olarak görülmesine rağmen, tersi görüşte olan araştırmacılar yetersiz bilgi vermesi ve organ yetmezliğini tanımlayamaması sebebiyle yetersiz bulmuşlardır.⁸³

Bizim çalışmamızda araştırılan sonlanımlar için qSOFA skorunun spesifisitesi, SIRS skorunun ise sensitivitesinin daha yüksek olduğunu bulduk. Her iki skorun birlikte kullanılması spesifisitede %2 ila %4 arasında yükselme, sensitivitede ise %2 ila %7 arasında düşme gerçekleşmektedir.

Sepsisin erken tanı alması etkin tedavi planlamasının yapılması açısından çok önemlidir. Bunun için SIRS kriterlerinin yeterli duyarlılıkta ancak yeterince spesifik olmadığı vurgulanmaktadır. Seymour ve arkadaşlarının, 74.000'den fazla hastayı içeren bir veri tabanının analizi sonucu hazırladıkları son uzlaşma raporunda sepsis tanımında SIRS kriterlerinin yerinin olmadığı, qSOFA skorunun sepsis şüphesinde kullanılacak etkili bir model olduğu ve SOFA skorunun 2 ve daha fazla puan almasının tanı değeri olduğu vurgulanmıştır. qSOFA skorunun 2'nin üstünde olmasının, 2'nin altında olmasına göre hastane mortalitesinde 3-14 kat fazla artışa neden olduğu bildirilmiştir⁷. qSOFA skoru sepsis tanısı için klinik olarak anlamlı ancak kesin tanı için yetersiz bir belirteç olduğu savunuldu. qSOFA'nın sepsis şüphesini güçlendirmek ve tanıya yönelik ileri adımlar atmak için kullanıma uygun olduğu, SIRS'in yerine geçemeyeceği ve sepsis tanımının bir parçası olmadığı gerçeğini vurgulamışlardır⁸⁴.

Tablo 15- Literatürde qSOFA Skorunun Mortalite Performansı

	Hasta sayısı	Çalışma türü	Yapıldığı yer	Sensitivite	Spesifisite
Henning ve ark ⁸⁵ (2017)	7754	Retrospektif	AS	%52	%86
Wang ve ark ⁸⁶ (2016)	477	Retrospektif	AS	%42,9	%83,6
Park ve ark ⁸⁷ (2017)	1009	Retrospektif	AS	%42,9	%83,6
Freund ve ark ⁸³ (2017)	879	Prospektif	AS	%70	%79
Askim ve ark (2017)	1535	Prospektif	AS	%13	%96
Van der Woude ve ark ⁸⁸ (2018)	600	Retrospektif	AS	%33,3	%93,7
Akash Gupta ve ark ⁸⁹ (2017)	132704	Retrospektif	AS	%35	%85
April ve ark ⁹⁰ (2016)	214	Retrospektif	YBÜ ^a	%89,7	%27
Finkelstein ve ark ⁹¹ (2017)	151	Prospektif	YBÜ ^a	%90	%42
Churpek ve ark ⁹² (2017)	30677	Retrospektif	AS ve YS	%68,7	%63,5
Haydar ve ark ⁹³ (2017)	200	Retrospektif	AS	%90,9	%45,8

^a=Acil Servisten YBÜ'ne yatırılan, AS:Acil Servis, YS:Yataklı Servis, ark:Arkadaşları

Literatürdeki bazı çalışmalar tablo 15'-de yer almaktadır. Bu çalışmalardan acil serviste yapılmış çalışmalarda mortalite için qSOFA skorunun spesifisitesi yüksek, sensitivitesi düşük görülmektedir.^{85,86,87,94,88, 89} Bizim yaptığımız çalışmada da mortalite için qSOFA skorunun sensitivitesi %55 spesifisitesi %91 olarak görülmüştür. Çalışmalarımıza benzer sonuçları olan bu veriler bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Bu çalışmaların dışında bizim çalışmamızdan farklı olan bazı sonuçların elde edilmiştir. Acil serviste yapılan diğer bir çalışma olan Haydar ve arkadaşlarının olduğu çalışmada 1880 enfeksiyon şüpheli hastadan 200 hasta randomize olarak seçilmiş olup çalışmanın primer sonlanımı tanı süresi olarak belirlenmiş ancak hastane içi mortalite için yüksek sensitivite düşük spesifisite tespit edilmiştir. Bu farklılığın çalışma dizaynının bizim çalışmamızdan farklı olması, düşük örneklem büyüklüğü ve primer sonlanımının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 214 hastanın dahil edildiği April ve ark yaptığı çalışma ile 151 hastanın dahil edildiği Finkelstein ve ark yapmış olduğu çalışmalarda ise acil servisten YBÜ'e sevk

edilen hastalarda yapılmıştır. Bu hastalar için sensitivitesi yüksek spesifisitesi düşük seyretmiştir.⁹¹ Yataklı servislerinde dahil edildiği Churpek ve ark yaptığı çalışmada antibiyotik alan hastalar ve kültür çalışılan hastalar dahil edilmiş olup sensitivitesi ve spesifisitesi birbirine yakın değerlerde ancak performansı düşük olarak tespit edilmiştir.⁹² Bu çalışmalarda daha ağır hasta olanlar çalışmaya dahil edilmiş olduğu için seçim biası olabilir. Bizim çalışmamızdan farklı olmasında bu hasta seçiminin etkili olduğu düşünüldü. Maitra ve ark. tarafından yapılan meta-analiz’de mortalite için qSOFA skorunun sensitivitesi %56 spesifisitesi %78 olarak bulunmuş; yoğun bakım ünitesi dışındakiler de ise sensitivite %48 spesifisite %83 tespit edilmiştir. Bir başka meta-analizde ise mortalite için qSOFA skorunun sensitivitesi %51 spesifisitesi ise %83 bulunmuştur.⁹⁵ Bu meta-analizlerde de bizim çalışmamızla aynı doğrultuda sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 16-Literatürdeki SIRS Skorunun Mortalite Performansı

	Hasta sayısı	Çalışma türü	Yapıldığı yer	Sensitivite	Spesifisite
Henning ve ark ⁸⁵ (2017)	7754	Retrospektif	AS	%83	%50
Freund ve ark ⁸³ (2017)	879	Prospektif	AS	%93	%27
Van der Woude ve ark ⁸⁸ (2018)	600	Retrospektif	AS	%61,9	%56,9
Akash Gupta ve ark ⁸⁹ (2017)	132704	Retrospektif	AS	%64	%40
April ve ark ⁹⁰ (2016)	214	Retrospektif	YBÜ ^a	%97,4	%2,3
Finkelstein ve ark ⁹¹ (2017)	151	Prospektif	YBÜ ^a	%93	%12
Churpek ve ark ⁹² (2017)	30677	Retrospektif	AS ve YS	%93,8	%12,3
Haydar ve ark ⁹³ (2017)	200	Retrospektif	AS	%95,5	%5,6

^a=Acil Servisten YBÜ’ne yatırılan AS:Acil Servis YS:Yataklı Servis

SIRS skorunun mortalite performansı tablo-16'da gösterilmiştir. Bu çalışmalardan Van der Woude ve ark ile Akash Gupta ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada sensitivitesi diğer çalışmalardan düşük görülmektedir. Van der Woude ve ark yapmış olduğu çalışmada hastalar acil servise gelen ve dahiliye bölümüne konsülte edilen hastalar; Akash Gupta ve Ark'larının yapmış olduğu çalışmada ise tanı kodlarında birinci veya ikinci tanısı sepsis veya septik şok olan hastalar dahil edilmiştir. İki çalışma da görece kötü hastaların dahil edildiği çalışmalardır. Bizim çalışmamızdan farklı olmasında bu seçim biasının etkili olduğu düşünülmektedir. Diğer çalışmalarda bizim sonuçlarımızda benzer sensitivite ve spesifisite sonuçları elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite için SIRS skorunun sensitivitesi %87 spesifisitesi %28 olarak hesaplandı.

Maitra ve ark yaptığı meta-analizde mortalite için SIRS skorunun sensitivitesi %82 spesifisitesi %36 olarak bulunmuş; Song ve ark yaptığı başka bir meta-analizde ise mortalite için SIRS skorunun sensitivitesi %86 spesifisitesi %29 olarak tespit edildi.^{95,87} Her iki meta-analizde bizim sonuçlarımızla benzer değerlere sahip olup çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Literatürde iki kriterin beraber kullanımı ile ilgili Von der Woude ve ark yapmış olduğu çalışmada mortalite için sensitivitesi %42,9 spesifisitesi ise %87,4 olarak bulunmuştur.⁸⁸ Bizim çalışmamızda ise mortalite için qSOFA ve SIRS kriterlerinin ikisinin pozitif olduğu hastalarda sensitivite %48 spesifisite ise %93 olarak tespit edildi. Bu iki kriterin beraber kullanımı mortalite için en yüksek spesifisite performansını göstermektedir.

Hastaların YBÜ'ne kabul edilmesi hakkında literatürdeki çalışmalar da yer almaktadır. Bunlar arasında Wang ve ark çalışmasında qSOFA için sensitivite %33,3 spesifisite %84 olarak tespit edilmiştir. qSOFA pozitif olan hastalarda YBÜ'ne yatış 2,1 kat artmışken mortalite 2,5 kat artmıştır.⁸⁶ Goulden ve ark yapmış oldukları çalışmada YBÜ'ne yatış için qSOFA'nın sensitivitesi %36 spesifisitesi %77 İken SIRS skorunun sensitivitesi %85 spesifisitesi %21 olarak bulunmuştur.⁹⁶ Churpek ve ark'larının yapmış olduğu çalışmada ise YBÜ'ne yatış için qSOFA skorunun sensitivitesi %53,6 spesifisitesi %66,7 olarak tespit edilmiş; SIRS skorunun sensitivitesi %91 spesifisitesi %13 bulunmuştur.⁹²

Bizim çalışmamızda ise YBÜ'ne kabul yatış için qSOFA ve SIRS skorlarının beraber kullanımının sensitivitesi %58 spesifisitesi %94 tespit edildi. Spesifisite için en yüksek performans, iki skorun kombine kullanımınıdır. YBÜ'ne yatış için SIRS, %88 değeri ile en yüksek sensitif performansı gösterdi.

Literatürde hastane yatışı ile ilgili bilgiye rastlanmadı. Çalışmaların birçoğunun retrospektif olması, yoğun bakım ünitesinde veya yataklı servislerde yapılması ve dizaynının uygun olmaması sebebi ile 30 gün içindeki hastane yatışı ile yeterli veri bulunamadı. Bizim çalışmamızda hastane yatışında qSOFA ve SIRS skorlarının beraber kullanımı %90 oranıyla en yüksek spesifisiteye sahiptir. Onu %86 ile qSOFA skoru takip etmektedir. SIRS skorunun spesifisitesi ise %27 ile son sırada yer aldı. Hastane yatışı için SIRS skorunun sensitivitesi ise %77 olarak bulundu.



5.1. Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları mevcut. Gözlemsel bir çalışma olduğu için hasta yönetim sürecine müdahale edilmedi. Klinik açıdan gerekli kan alımlarında bütün yetki tedavi eden doktora bırakılmış olup; bu konuda bazı verilerde eksiklik olmasına sebep oldu. SIRS skorlamasının hesaplanabilmesi için beyaz kan hücresi değerinin bilinmesi gerekmekte ancak bazı hastalardan hekim gerek görmediği için kan gönderilmediği için 137 hastanın SIRS skoru hesaplanamadı. Bununla birlikte bu hastaların hiçbirinde belirlediğimiz kötü sonlanım kriterlerinden biri gerçekleşmedi. SIRS skoru hesaplanamamış 137 hastadan yalnızca 2 hastada qSOFA pozitif olarak tespit edildi.

Sonuçlar 3. basamak bir üniversite hastanesine başvuran, başka merkezlerde daha önce görülüp gönderilen ya da hastalıkları fazla olan, göreceli daha kötü hastalardan elde edilmiştir. Hastaların seçiminde bias yapılmış olabilir. 1. ve 2. Basamak hastanelerden daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Hastane yatışı için net bir kriter yoktur. YBÜ yatış için standart kriterler kullanılsa da lokal farklılıklar olabilir.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız prospektif gözlemsel çalışmada qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS skorlarının kombine kullanımının kötü sonlanım (bir aylık mortalite, hastane yatışı ve yoğun bakım yatışı) öngörmedeki performanslarının karşılaştırıldığında; qSOFA skorunun spesifisitesi yüksek olması sebebi ile tanı testi olarak kullanılabilmesi, SIRS skorunun yüksek sensitivitesi nedeni ile dışlama kriteri olarak kullanılabilmesini düşünmekteyiz. Bu iki skorun kombine kullanımı ise tek başına qSOFA veya SIRS skorunun kullanımına göre anlamlı bir katkı sağlamamaktadır. Triyaj kullanımı açısından SIRS skorunun kullanılabilmesi düşünülse de skorlamanın hesaplanabilmesi için laboratuvar tetkiki gerektiğinden triyaj kullanımı kısıtlanmaktadır. qSOFA ise düşük sensitivitesi sebebiyle tarama testi ve triyaj kullanımı için elverişli değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ENFEKSİYON ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS KRİTERLERİNİN BERABER KULLANIMININ KÖTÜ SONLANIM BELİRLEMEDE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

Giriş ve Amaç: Acil serviste sepsis tanısının erken konulması ve hastaların kötü sonlanımlarının belirlenmesi önemlidir. Bunun için önerilen güncel skorlama sistemi qSOFA skorudur. Bu çalışmadaki amacımız enfeksiyon tanısı alan veya enfeksiyon şüphesi olan hastalarda qSOFA ve SIRS kriterlerinin; kötü sonlanımı (30 günlük mortalite, yoğun bakım ünitesi yatışı ve hastane yatışı) öngörmedeki performanslarını kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya acil servise başvuran 18 yaş üstü enfeksiyon şüpheli hastalar dahil edildi. Hastaların başvurusunda qSOFA ve SIRS skorları hesaplandı. qSOFA ≥ 2 ve/veya SIRS ≥ 2 olan hastalar sepsis olarak kabul edildi. Hastaların acil başvurusundan sonraki bir ay içerisinde kötü sonlanım gerçekleşip gerçekleşmediği öğrenildi. Bu skorların tek tek ve birlikte kullanımının kötü sonlanımı öngörme başarısı için karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 526 hastanın median yaşı 56'dır ve hastaların 274'ü erkek (%48,2) cinsiyettir. Kötü sonlanım için qSOFA skorunun sensitivitesi %34, spesifisitesi %96; SIRS skorunun sensitivitesi %81, spesifisitesi %32; qSOFA ve SIRS skorunun beraber kullanımını pozitif olmasının sensitivitesi %31, spesifisitesi %98'dir.

Sonuç: Çalışmamızda qSOFA skorunun spesifisitesinin yüksek olması sebebi ile tanı testi olarak kullanılabilceği, SIRS skorunun yüksek sensitivitesi nedeni ile dışlama kriteri olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Bu iki skorun kombine kullanımı ise tek başına qSOFA veya SIRS skorunun kullanımına göre anlamlı bir katkı sağlamamaktadır.

Anahtar Sözcük: qSOFA, SIRS, enfeksiyon, sepsis, kötü sonlanım

8. SUMMARY

THE PREDICTIVE VOLUES of qSOFA, SIRS, COMBINATION of qSOFA and SIRS CRITERIA IN DETERMINING THE POOR OUTCOME OF PATIENT WITH SUSPECTED INFECTION

Introduction and Purpose: It is important to early diagnose the sepsis and and poor outcome of patients.in emergency department. Our aim in this study was to compare perception of poor outcome (30-day mortality, intensive care unit admission and hospital admission) of qSOFA and SIRS criteria in infected or suspicious infected patient.

Materials and Methods: Our study is a prospective observational cohort study. The patients who were over 18 years and applied the emergency department with suspected infection were included. qSOFA and SIRS scores were calculated for patients' referral. Patients with qSOFA ≥ 2 and / or SIRS ≥ 2 were considered sepsis. Patients were called in one month after the emergency application and were informed that a poor outcome had occurred. The comparison of these scores individually and in combination was used to predict poor outcome.

Results: Median age of the the 526 patients, was included, is 56 and 274(48,2%) patients were male. For poor outcomes, we calculated the sensitivity of qSOFA was 34% and spesificity was 96%, the sensitivity of SIRS score was 81% and spesificity was 32% and sensitivity of combination qSOFA and SIRS scores was 31%, specificity was 98%, respectively.

Conclusion: We think that the qSOFA score can be used as a diagnostic test because of its high specificity and the SIRS score can be used as an exclusion criterion for the reasons of high sensitivity. The combined use of qSOFA and SIRS scores does not make a significant contribution to the use of qSOFA or SIRS score alone.

Key words: qSOFA, SIRS, infection, sepsis, poor outcome

9. EKLER

EK-1 Olgu Rapor Formu

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ENFEKSİYON ŞÜPHESİ OLAN HASTALARDA qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS KRİTERLERİNİN BERABER KULLANIMININ KÖTÜ SONLANIM BELİRLEMEDE PREDİKTİF DEĞERLİLİKLERİ

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	DIŞLAMA KRİTERLERİ
Acil Servise başvurmuş klinisyen tarafından enfeksiyon kaynaklı hastalık şüphesi olan hastalar	Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
18 yaşından büyük olanlar	18 yaşından küçük olanlar
Çalışmaya katılmayı, aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalayarak kabul edenler	Gebe hastalar
Acil Servise başvuran ve acil hekimi tarafından enfeksiyon tanısı konulan hastalar.	Mahkum hastalar

qSOFA	
Bilinç durumunda değişiklik	
SKB < 100	
Solunum sayısı > 22	
TOPLAM	

SIRS	
Ateş > 38 C veya < 36 C	
Kalp hızı > 100	
Solunum sayısı > 20/dk veya PaCO ₂ < 32 mmHg	
WBC > 12000 veya < 4000/mm ³ veya immatür band > %10	
TOPLAM	

Adı	DM
Soyadı:.....	HT
Dosya No.....	HPL
Cep Telefonu:	KBH
Yaş:	SVO
Cinsiyet: E / K	Diğer.....
Başvuru Tarih / Saati:	

Ateş:C	Nabız:/dk	Art. tansiyon: mmHg	Sol. Sayısı:	SaO ₂ :
--------------	-----------------	---------------------------	--------------------	--------------------------

Enfeksiyon Odağı	
Solunum Sistemi	
Üriner sistem	
Abdominal	
Kutanöz	
Nörolojik	
Kemik ve eklem	
Diğer.....	

GKS:	
Hmg:	
Wbc:	
Kreatinin	
Bilirubin	
Plt	
Laktat	

Uygulama sonrası 1. ayın sonunda telefonla ulaşılan hastalarda değerlendirme

	(+)		(-)
Mortalite			
Yoğun Bakım Yatışı			
Hastane Yatışı			

KATILIMCI ONAM FORMU

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız....		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

Ek-2. Etik Kurul Onayı



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Acil Servise başvuran enfeksiyon şüphesi olan hastalarda qSOFA, SIRS ve qSOFA ile SIRS kriterlerinin beraber kullanımının kötü sonuçları belirlemede prediktif değerlilikleri			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2017/246			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Murat PEKDEMİR			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Acil Tıp			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi			
	Destekleyici	-			
	Araştırmacının Türü	Uzmanlık Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmacının Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
Onay formu	21.09.2016/KOGOEK01.1	1/2

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2017/12/16	Proje No: 2017/246	Tarih: 20/04/2017
	Prof. Dr. Murat PEKDEMİR sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input checked="" type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*		

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şemil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekçe ve öneriler:

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
Onay formu	21.09.2016/KOGOEK01.1	2/2

10. KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
3. 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;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
4. 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. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest.* Vol 101. ; 1992:1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
8. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: A population-based study. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1450-1457. doi:10.1097/CCM.0b013e31827caa89
9. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. In: *Chest.* Vol 151. ; 2017:278-285. doi:10.1016/j.chest.2016.07.010
10. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and

- Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;0(0). doi:10.1016/j.chest.2017.12.015
11. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410-415. doi:10.1097/01.CCM.0000253405.17038.43
 12. Vardar F. Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi ve tanımlamalar. 2009;23(Ek 2):254-257.
 13. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis” [1]. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077. doi:10.1007/s00134-006-0392-2
 14. Sands KE. Epidemiology of Sepsis Syndrome in 8 Academic Medical Centers. *JAMA J Am Med Assoc*. 1997;278(3):234. doi:10.1001/jama.1997.03550030074038
 15. 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(8):639-644. doi:10.1001/jama.1995.03530080055041
 16. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*. 1996;89(7):515-522. doi:10.1093/qjmed/89.7.515
 17. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006. doi:10.1097/01.CCM.0000194535.82812.BA
 18. Bow EJ. Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Crit Care Clin*. 2013. doi:10.1016/j.ccc.2013.03.002
 19. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-1440. doi:10.1378/chest.129.6.1432
 20. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: When does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*. 2006. doi:10.1378/chest.129.4.968

21. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(5):581-588. doi:10.1164/rccm.201503-0483OC
22. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and Genetic Defects of Pattern-Recognition Receptors. *N Engl J Med.* 2011;364(1):60-70. doi:10.1056/NEJMra1001976
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Medicine.* Vol 29. ; 2003:530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
24. Ayres SM. SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 1985;13(10):864-866. doi:10.1097/00003246-198510000-00020
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
26. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308. doi:10.1001/jama.2014.2637
27. Tintinelli JE. *Tintinalli's Emergency Medicine.* sepsis. American College of Emergency Physicians; 2016.
28. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):581-614. doi:10.1016/S1473-3099(15)70112-X
29. Vincent JL. Microbiological Requirements for Studies of Sepsis. In: *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis.* ; 1995:71-85.
30. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Mllmann H. Calcium and C-reactive protein: Hot enough to predict the future? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1465-1467. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.044
31. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002;4(3):250-255. doi:10.1007/s11912-002-0023-1
32. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Coagulation Biomarkers in Critically Ill Patients.

- Crit Care Clin.* 2011;27(2):281-297. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.009
33. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-1608. doi:10.1210/jcem.79.6.7989463
 34. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2016;460:203-210. doi:10.1016/j.cca.2016.07.002
 35. Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart.* 2011;97(11):940-946. doi:10.1136/hrt.2009.185751
 36. Mouncey. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-1311. doi:10.1056/NEJMoa1500896
 37. Peake S et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 2015;371:1496-1506. doi:10.1056/NEJMoa1404380
 38. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1935-1947. doi:10.1007/s00134-015-4134-1
 39. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z
 40. Levy B. Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4):315-321. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
 41. Romanelli G, Cravarezza P, Bariffi F, et al. Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:109-119. doi:10.1093/jac/36.suppl_A.109
 42. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749-1755. doi:10.1097/CCM.0000000000000330
 43. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of

- effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596.
doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
44. Guidelines WGIAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
 45. Green DL. Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med.* 2005;20(5):296-301. doi:10.1177/0885066605278650
 46. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med.* 2015;372(21):1996-2005. doi:10.1056/NEJMoa1411162
 47. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-2191. doi:10.1093/jac/dkt177
 48. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651-662. doi:10.1093/cid/cis464
 49. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S49-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307370>.
 50. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. doi:10.1086/599376
 51. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002;96(3):576-582. doi:10.1097/00000542-200203000-00011
 52. Day NPJ, Phu NH, Bethell DP, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet.*

- 1996;348(9022):219-223. doi:10.1016/S0140-6736(96)09096-4
53. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):638-644. doi:10.1007/s00134-005-2619-z
 54. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *Hydrocortisone Ther Patients With Septic Shock.* 2008.
 55. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381-1391. doi:10.1056/NEJMoa1406617
 56. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: A retrospective cohort study. *Crit Care.* 2010;14(6). doi:10.1186/cc9369
 57. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NKJ. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care.* 2010;14(5). doi:10.1186/cc9240
 58. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2002;28(1):29-37. doi:10.1007/s00134-001-1159-4
 59. Cooper D, Walley K. Bicarbonate Does Not Improve Hemodynamics in Critically Ill Patients Who Have Lactic Acidosis. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):492-498. doi:10.1097/00132586-199012000-00067
 60. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991;19(11):1352-1356. doi:10.1097/00003246-199111000-00008
 61. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1305-1314. doi:10.1056/NEJMoa1014475
 62. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined Intermittent Pneumatic Leg Compression and Pharmacological Prophylaxis

- for Prevention of Venous Thrombo-Embolism in High-Risk Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(3):364-365. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.033
63. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2016;44(7):e464-e469. doi:10.1097/CCM.0000000000001667
64. Brower RE Al. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
65. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(22):2521-2527. doi:10.1001/jama.2010.1752
66. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103
67. Iberti TJ. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA J Am Med Assoc*. 1990;264(22):2928-2932. doi:10.1001/jama.264.22.2928
68. Connors AF, Jr, Speroff T, Dawson N V., et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *Jama*. 1996;276(11):889-897. doi:10.1001/jama.1996.03540110043030
69. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9193):1851-1858. doi:10.1016/S0140-6736(98)12251-1
70. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-548. doi:10.1378/chest.114.2.541
71. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1326-1332. doi:10.1097/01.CCM.0000215513.63207.7F
72. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK. Gastric Residual Volume in Critically Ill Patients.

Nutr Clin Pract. 2015;30(1):59-71. doi:10.1177/0884533614562841

73. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med.* 1980;68(3):344-355. doi:10.1016/0002-9343(80)90102-3
74. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest.* 1992;101(6):1656-1662. doi:10.1378/chest.101.6.1656
75. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Early goal-directed Ther Treat Sev sepsis septic Shock.* 2001. doi:10.1056/NEJMoa010307
76. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-1800. doi:10.1097/00003246-199811000-00016
77. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
78. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31(3):670-675. doi:10.1097/01.CCM.0000054867.01688.D1
79. Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, et al. Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *Eur J Emerg Med.* 2014;21(4):254-259. doi:10.1097/MEJ.0000000000000075
80. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. *JAMA.* 1988;260(12):1739-1742. doi:10.1001/jama.1988.03410120085032
81. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Validation of the Sepsis Severity Score Compared with Updated Severity Scores in Predicting Hospital Mortality in Sepsis Patients. *Shock.* 2017;47(6):720-725. doi:10.1097/SHK.0000000000000818

82. Rubulotta F, Ramsay G. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock do not matter! PIRO is a score to treat severe septic and septic shock patients not to measure outcomes. *Crit Care Med.* 2012;40(2):706-707.
doi:10.1097/CCM.0b013e31823b8b03
83. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317(3):301. doi:10.1001/jama.2016.20329
84. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):1-4. doi:10.1186/s13054-016-1389-z
85. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Ann Emerg Med.* 2017;70(4):544-552.e5.
doi:10.1016/j.annemergmed.2017.01.008
86. Wang JY, Chen YX, Guo S Bin, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med.* 2016;34(9):1788-1793.
doi:10.1016/j.ajem.2016.06.015
87. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22(1):1-13. doi:10.1186/s13054-018-1952-x
88. Woude SW Van Der, Doormaal FF Van, Hutten BA, Nellen FJ, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS , qSOFA or MEWS. 2018;(4):158-166.
89. Gupta A, Liu T, Shepherd S, Paiva W. Using Statistical and Machine Learning Methods to Evaluate the Prognostic Accuracy of SIRS and qSOFA. *Healthc Inform Res.* 2018;24(2):139-147. doi:10.4258/hir.2018.24.2.139
90. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med.* 2016.
doi:10.1016/j.jemermed.2016.10.012

91. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1). doi:10.1186/s13054-017-1658-5
92. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016. doi:10.1164/rccm.201604-0854OC
93. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.001
94. Askim Å, Moser F, Gustad LT, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017. doi:10.1186/s13049-017-0399-4
95. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: A meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018. doi:10.1016/j.cmi.2018.03.032
96. Goulden R, Hoyle M-C, Monis J, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018:emermed-2017-207120. doi:10.1136/emermed-2017-207120