

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALAN HASTALARDA
BAŞVURU ANINDA ÖLÇÜLEN İYONİZE KALSİYUM
DÜZEYLERİNİN SEPTİK ŞOKU ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Samet BEKAR

TRABZON – 2024

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALAN HASTALARDA
BAŞVURU ANINDA ÖLÇÜLEN İYONİZE KALSİYUM
DÜZEYLERİNİN SEPTİK ŞOKU ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Melih İMAMOĞLU

TRABZON – 2024

ÖNSÖZ

Acil Tıp uzmanlık eğitimi boyu ve Şubat 2023 Maraş depremi boyunca hem hocam hem de bir abi yakınlığıyla çalışmaktan onur duyduğum, desteğini gördüğüm, çalışma düzeni ve disiplinini örnek aldığım kıymetli, saygıdeğer tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Melih İMAMOĞLU'na,

Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e, öğrencilik hayatımdan bu yana tanıdığım iki kıymetli hocam, Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ ve Doç. Dr. Özgür TATLI'ya, baba yürekli kıymetli hocamız Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e, abi samimiyetiyle bilgi birikimini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Sinan PASLI'ya, çok kıymetli hocam, bölümümüzün hem abla hem annesi Dr. Öğr. Üyesi Vildan ÖZER'e,

Asistanlığa başladığım günden bu yana bir arada çalışmaktan şeref duyduğum, eşkıdem meslektaşlarım, örnek insan ve hekimler Dr. İbrahim GÜNAYDIN ve anabilim dalının çehresini değiştiren, her yönden örnek bir insan olan Dr. Süleyman Cem AKIL'a, öğrencilik yıllarımdan bu yana dostluğumuzun sürdüğü ve süreceği, hem insan hem de iyi birer hekim olarak örnek karakterler olan kıymetli kardeşlerim, dostlarım Uzm. Dr. Mehmet Erdi YILMAZ ve Uzm. Dr. Emre KOÇ'a,

Dostluğumuzun ilelebet süreceği, yine örnek bir insan ve hekim olan, bir arada öğrencilik, ev arkadaşlığı, meslektaşlık yapmaktan onur duyduğum canım kardeşim Uzm. Dr. İbrahim Temizkan'a,

Hayatım boyunca, uzman doktorken dahi bana doktorluk yapan annem, bizden sevgisini, gölgesini eksik etmeyen babam ve iyi günümde, kötü günümde, her zorlukta yanımda çok sevdiğim kardeşim Aziz'e,

Varlığıyla bana güç veren, iyi günümde, kötü günümde fark etmeksizin bana her daim destek olan, hayatıma girdiği günden bu yana sevincim, güneşim olan, her şeyden çok sevdiğim eşim Ecren Nur BEKAR'a sonsuz teşekkürlerimiz sunuyorum. İyi ki varsınız.

Bugün Türkiye'de eğitim, ihtisas, uzmanlık yapabiliyor olmamızı sağlayan, ülkemizin kuruluşunun mimarı Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Sonsuz saygı ve şükranla.

ÖZET

ACİL SERVİSTE SEPSİS TANISI ALAN HASTALARDA BAŞVURU ANINDA ÖLÇÜLEN İYONİZE KALSIYUM DÜZEYLERİNİN SEPTİK ŞOKU ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Amaç: Çalışmamızda, acil servise enfektif klinikle başvuran 18 yaş üstündeki kişilerde, geliş anındaki iyonize kalsiyum düzeyinin sepsis ve septik şok arasındaki farkı analiz edilerek septik şokun erken tanınması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız prospektif, analitik ve kohort türünde bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırmaya, 3. basamak üniversite hastanesi acil servisine enfekte klinikle başvuran 223 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan geliş anında alınan kan örneklerinden kan gazı ve biyokimyasal analizler yapılmıştır. Sepsis tanısı alan hastalardan vazoaktif ajan ihtiyacı olmayanlar sepsis, olmayanlar ise septik şok grubunu oluşturmuştur. Hastaların acil serviste takibinde tanı ve tedavileri, güncel kılavuzlara göre ortaya konmuştur.

Bulgular: Ortalama iyonize kalsiyum düzeyleri düşük saptanmıştır. Gruplar arasında iyonize kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. İyonize kalsiyum ile 7 ve 28 günlük mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer parametrelerle mortalite arasında ilişki saptanmıştır.

Sonuç: İyonize kalsiyum düzeyiyle mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diğer bazı parametrelerle septik şok hastaları erken dönemde tespit edilebilir. Konu hakkında daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: iyonize kalsiyum, sepsis, septik şok, mortalite

SUMMARY

PREDICTIVE VALUE OF ADMISSION IONIZED CALCIUM LEVELS FOR IDENTIFYING SEPTIC SHOCK IN EMERGENCY DEPARTMENT PATIENTS DIAGNOSED WITH SEPSIS

Objective: In our study, we aimed to analyze the difference between sepsis and septic shock in the ionized calcium level at the time of arrival in people over 18 years of age who applied to the emergency department with an infectious clinical condition and to diagnose septic shock early.

Method: Our study was planned as a prospective, analytical and cohort study. 223 patients who applied to the emergency department of a tertiary university hospital with an infectious clinical condition were included in the study. Blood gas and biochemical analyses were performed on blood samples taken from all patients at the time of arrival. Among the patients diagnosed with sepsis, those who did not need vasoactive agents were in the sepsis group, and those who did not were in the septic shock group. The diagnosis and treatments of the patients were determined according to current guidelines during the follow-up in the emergency department.

Results: The mean ionized calcium levels were found to be low. No significant difference was found between the groups in terms of ionized calcium levels. No relationship was found between ionized calcium and 7- and 28-day mortality. No relationship was found between other parameters and mortality.

Conclusion No significant relationship was found between ionized calcium levels and mortality. Septic shock patients can be detected early with some other parameters. More comprehensive studies should be conducted on the subject.

Keywords: ionized calcium, sepsis, septic shock, mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
FİGÜRLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	20
2.1 Sepsis.....	20
2.1.1 Sepsis Tanımı.....	20
2.1.2 Sepsisin Uluslararası Düzeyde Önemi.....	21
2.1.3 Sepsiste Hücresel Düzeydeki Olaylar.....	23
2.1.4 Predispozan Faktörler	26
2.1.5 Etken Patojenler	28
2.1.6 Organ Sistemlerinin Etkilenimi	33
2.1.7 Dolaşım sisteminin etkilenimi, patofizyolojisi	37
2.1.8 Şok mekanizması	39
2.1.9 Tanı Süreci.....	41
2.2 Kalsiyum	44

2.2.1 Kalsiyum Döngüsü	45
2.2.2 Kalsiyumun Hücresel Düzeydeki Etkileri	47
2.2.3 Vasküler Düz Kastaki Görevi	48
2.2.4 Endoteldeki Görevi	49
2.2.5 Koagülasyon Üzerine Etkisi	51
2.2.6 Hücre Ölümündeki Rolü	52
2.2.7 Kardiyak Sinyalizasyon ve Kontraktilitedeki Görevi	53
2.2.8 Kritik Hastalıklarda Kalsiyum ve Replasman	54
2.3 İyonize Kalsiyum	57
2.3.1 Düzeltilmiş İyonize Kalsiyum	58
2.3.2 Albumine Göre Düzeltilmiş Kalsiyum	59
2.3.3 İyonize Hipokalsemi	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve İzni	63
3.2. Araştırmanın Evreni	63
3.3. Örneklem Seçimi	63
3.3.1. Çalışma için belirlenen dışlama kriterleri	65
3.4 Verilerin Niteliği ve Toplanması	65
3.5 İstatistiki Analiz	66
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA	87
5.1 Kısıtlılıklar	99
6. SONUÇLAR	101
7. KAYNAKLAR	103

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin difosfat
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrom
AKI	: Acute Kidney Injury
AP-1	: Activator Protein - 1
ATP	: Adenozin trifosfat
ATPaz	: ATP parçalayan enzim
Ca⁺² – ATPaz	: Kalsiyum bağımlı ATP parçalayan enzim
CAS	: Community acquired sepsis
CaSR	: Calsium sensing receptor
CaV	: Voltaj kapılı kalsiyum kanalı
CD14	: Cluster of differrantiation 14
CO₂	: Karbondioksit
Corr. Ca.	: Corrected calcium
CRP	: C reactive protein
Cx	: Connexin
DIC	: Dissemine intravascular coagulation
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EAA	: Eğri altındaki alan
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarize Factor

EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ER	: Endoplazmik retikulum
Ex – ex	: Exitus
FiO₂	: Fraction of inspired oxygen
GA	: Güven aralığı
GKS	: Glasgow koma skoru
HAS	: Hospital acquired sepsis
HIV	: Human immunodeficiency virus
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IP3	: Inositol trifosfat
IP3R	: Inositol trifosfat reseptörü
iCa	: İyonize kalsiyum
KC	: Karaciğer
L	: Litre
LBP	: LPS bağlayıcı protein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP	: Mean arterial preasure
MDS	: Myocardial depression factor
MEWS	: Modified Early Warning System
mg	: Miligram
Mg	: Magnezyum

μmol	: Mikromol
ml	: Mililitre
mM	: Milimol
mmHg	: milimetre cıva
mmol	: milimol
Na	: Sodyum
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Na-K-ATPaz	: Sodyum – Potasyum - ATPaz
NEWS	: National Early Warning System
NGAL	: Neutrophil gelatinase associated lipocalin
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NLR	: Neutrophil – Lymphocyte ratio
nM	: Nanomol
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
NPV	: Negatif prediktif değer
OAB	: Ortalama arter basıncı
P	: İnorganik fosfat
p	: İstatiksel anlamlılık değeri
PAMP	: Pathogen associated molecular patterns
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
pH	: Power of hydrogen
PMCA	: Protein misfolding cyclic amplification
PPV	: Pozitif prediktif değer

PRR	: Pattern recognition receptor
PTH	: Paratiroid hormonu
PTHrP	: Paratiroid hormon releasing peptid
qSOFA	: Quick SOFA
RANK	: Receptor activator of nuclear factor kappaß
RANKL	: RANK ligand
ROC	: Receiver operating characteristic curve
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
SERCA	: Sarkoendoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz
SIRS	: Systemic inflamatorry response syndrom
SOFA	: Sequential organ failure assessment
SPSS	: Statistical package for the social sciences
SSC	: Surviving Sepsis Campaing
TGF	: Transforming growth factor
TIMP2	: Tissue inhibitor of metalloproteinases
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
tPA	: Tissue plasminogen activator
TRP	: Transient Reseptor Potential
TRPC	: TRP kanonik
TRPM	: TRP melastatin
TRPV	: TRP vanilloid
µmol	: Mikromol

VCAM

: Vascular cell adhesion molecule

YBÜ

: Yoğun bakım ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sepsis ve enfeksiyon ilişkili risk faktörleri	28
Tablo 2. SOFA Skoru Değişkenleri	42
Tablo 3. Sepsiste Kullanılan Biyobelirteçler	43
Tablo 4. SOFA Skorlaması	64
Tablo 5. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	69
Tablo 6. Hastaların vital bulguları ve GKS	70
Tablo 7. Hastaların oksijen desteği ihtiyacı	71
Tablo 8. Hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımı	72
Tablo 9. İyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerin tanımlayıcı analizi	72
Tablo 10. Hastaların diğer laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı analizi	73
Tablo 11. Hastalarda vazopresör kullanımı	73
Tablo 12. Hastaların 7. ve 28. günler sonunda sağ kalım sonuçlarının tanımlayıcı analizi	74
Tablo 13. Sepsis ve septik şok hastalarının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması	75
Tablo 14. Sepsis ve septik şok hastalarının vital parametreleri ve Glasgow koma skorlarının karşılaştırılması	76
Tablo 15. İyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerin sepsis ve septik şok hasta grupları arasında karşılaştırılması	77
Tablo 16. Sepsis ve septik şok hastalarının diğer biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	78
Tablo 17. Hastaların genel sağ kalımları	78
Tablo 18. Sepsis ve septik şok grubundaki hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması	80

Tablo 19. 7 ve 28 günlük mortalite durumlarına göre iyonize kalsiyum ile kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili parametrelerin karşılaştırılması	80
Tablo 20. Sepsis hastalarının mortalite durumlarına göre iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerinin karşılaştırılması.....	81
Tablo 21. Septik şok hastalarının 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerinin karşılaştırılması	82
Tablo 22. İyonize kalsiyum ve kalsiyum ile metabolizması ilişkili parametrelerin 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılması	83
Tablo 23. Laktat, baz açığı ve prokalsitoninin 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması	84
Tablo 24. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin sepsis grubunda 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması	85
Tablo 25. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin sepsis grubunda 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması	85
Tablo 26. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılması.....	86
Tablo 27. Kalsiyum replasmanı ve klinik sonuçlarıyla ilgili bazı çalışmalar	91

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sepsis hastalarında klinik olarak gözlemlenebilen major organ sistemleri ve bulgular	34
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların genel sağ kalımları.....	79
--	----



FIGÜRLER DİZİNİ

Figür 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan hariç tutulan hastaların akış şeması. 67



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis ve septik şok, tüm dünyada her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen ve etkilenen 3 ila 6 kişiden birinin hayatını kaybetmesine neden olan, küresel bir sağlık sorunudur (1-3). Gelişmiş ülkelerde dahi, sepsis hastane içi ölümlerin en sık nedenidir. Bir takvim yılı içinde, onlarca milyar dolar sağlık harcamasına neden olmaktadır (4, 5). Görülme sıklığı üzerine hem yıllık hem de geçmişe yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında, her yıl öngörülen sayının yaklaşık 2 katı hasta saptanmaktadır. Bu oran günümüze kadar gelindiğinde de benzer şekilde, giderek artmaktadır (6-8). Gerek toplum, gerek hastane kökenli enfeksiyonların engellenmesine ve azaltılmasına yönelik alınacak tedbirler, sepsis sıklığını azaltabilir (9, 10). Mortal seyrine rağmen sepsis, erken tanınarak, odaklanmış ve hedefe yönelik hareket edilerek, sağkalımın ve kötü prognozun engellenebildiği bir klinik tablodur (11-13). Birçok ülkedeki çok sayıda organizasyon ve kuruluş klinik tablonun erken tanınmasına, tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile tedavinin erken başlanmasına, geliştirilebilecek noktalara yönelik çalışmalar yapmaktadır. Major bir sağlık problemi olmasının yanında, özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sağlık harcamalarının içindeki payı da göz ardı edilemez boyuttadır. Haliyle sepsis ve septik şokun erken tanınmasıyla sağkalım ve iyileşme artırılabilceği gibi, bu ciddi maddi yük de azaltılabilecektir.

Sepsis tanımında akut enfeksiyon ve buna sekonder yeni gelişen organ disfonksiyonu ibareleri bulunmaktadır (14). Geçmiş yıllarda, non-spesifik “septisemi” gibi tanımlar kullanılmıştır. Günümüzde, sırasıyla en sık bakteri, fungus, virüs ve parazitler kaynaklı enfeksiyonların neden olduğu sistemik bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Yönetimdeki amaç, yine tanımında yer aldığı üzere disregüle konak yanıtını ve altta yatan nedeni tedavi etmektir. Klinik tablonun, enfeksiyona sekonder ortaya çıktığı düşünüldüğünde, sepsis ne sebep ne de sonuç olarak kabul edilebilir. Sepsis, sağlık kaybının ara bir nedenidir. Sepsisin enfeksiyon-organ yetmezliği doğrusunda bulunduğu konum itibariyle, tanı ve yönetiminde eksiklikler olabilmektedir. Bu klinik durum bütüncül olarak değerlendirilip mortal seyri göz önüne alındığında, erken tanının ne kadar önemli olduğu bir daha ortaya çıkacaktır.

Tüm bu nedenler bir arada düşünüldüğünde, sepsis ve septik şok yönetiminde, enfeksiyonun kanıtlanması için yeterli süre olmadığı sonucuna varılabilir. Haliyle günümüzde, enfeksiyondan şüphelenmek dahi, hedefe yönelik tedavi modalitelerini aktifleştirmek adına yeterlidir (15).

Septik şokun 2016 yılında yayınlanan Sepsis-3 kılavuzundaki haliyle tanımı, “Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg üstünde tutmak için vazopresör ihtiyacı ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L (>18 mg/dL) olması” şeklindedir (14). Dolayısıyla hastalara septik şok tanısı koyabilmek için öncelikle hastalara uygun sıvı resüsitasyonu yapılmalı ve bu sıvı resüsitasyonuna olan yanıt değerlendirilmelidir. Ancak sepsis kliniğinde olan hastaların bir kısmı zaten başvuru anında septik şok tablosunda olabilir. Septik şok tanısını koyabilmek için kılavuzda önerildiği üzere 30 cc/kg dengeli solüsyon 2-3 saat içinde verilmesi ve buna yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu da başvuru anındaki septik şok tablosunda olan hastaların tanısını geciktirmektedir.

Kişilerin ateş yüksekliği, öksürük ve balgam, idrarda yanma vb. şikayetlerle başvurmaları, klinisyenleri enfeksiyon açısından şüphelendirebilir. Bunun yanında sepsis ve septik şokun immunsupresif kişilerde de görülme sıklığının arttığı göz önüne alındığında, bu kişilerin patojene vereceği yetersiz immun yanıt, enfekte klinik bulguların ortaya çıkmasının önüne geçebilir. Tüm bunlar düşünüldüğünde, yalnızca immunsupresif değil tüm hasta gruplarında, çalışmamızda da olduğu gibi, sepsis ve septik şokun erken tanınmasına yönelik marker, biyokimyasal tetkik, kimi zaman ultrasonografik ölçüm analizlerinin dahi tanıya yardımcı ve tanıyı hızlandırmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Sepsisin kendi başına %30, septik şokun ise %80’e varan mortalite oranı düşünüldüğünde, erken tanının ne kadar kıymetli olduğu anlaşılabacaktır (16). Bu çalışmada, iyonize kalsiyum seviyesinin sepsis tanısı alan hastalarda septik şoka ilerleme sürecinde öngörücü değeri araştırılmıştır. Bu sayede dağılımsal bir şok türü olan septik şok açısından tetikte olunması, tedavi sürecinin yeniden değerlendirilmesi sağlanabilecektir.

Kalsiyuma yaklaşık 1 kilogram ile insan vücudunda en çok bulunan mineraldir. %99’dan fazlası kalsiyum fosfat formunda, kemiklerde depolanmaktadır. Temel olarak 3 kontrol mekanizması ile seviyesi düzenlenir. Bunlar; Paratiroid Hormonu, Kalsitonin ve 1,25 Hidroksi vitamin D’dir (17). Hücre içi ve dışında

birçok önemli rolü ve etkileşimi vardır: Kalsiyum kanalları, reseptörler, tampon sistemler ve daha fazlası. Hücresel düzeydeki etkileri karşımıza kas kasılmasından intestinal hareketlere, hücre ölümünden kalp kasılmasına kadar geniş bir yelpazede çıkmaktadır. Kalsiyumun özellikle kalp ve dolaşım sisteminde majör bir fonksiyonu olduğu iyi bilinmektedir. Kalsiyum, hem sistolik hem de diastolik fonksiyon üzerinde etkilidir (18). Kalsiyum aynı zamanda, vasküler düz kas hücrelerinin kasılması üstüne de etkilidir (19). Vasküler düz kas kasılması, periferik vasküler direnci artırarak kan basıncının normal aralıkta tutulmasına, doku perfüzyonunun sağlanmasına yardımcı olmaktadır (20). Temel başka bir mekanizma ise, inflamasyon durumunda kalsiyumun hücre içi kompartmanda seviyesinin artmasıdır ki bu da ekstraselüler alana, proteinden zengin hücre içi sıvının kaçıışıyla sonuçlanacaktır (21). Yine oksijenizasyonu sağlanamayan dokularda, apoptoz sürecinin aktifleştirilmesinde de hücre içi kalsiyum rol oynamaktadır (22). Kalsiyumun, homeostatik dengeyi sağlamak amacıyla yoğun bir şekilde kullanıldığı sonucuna ulaşılabilir. İnflamatuvar süreçlerin başlamasıyla, hücre dışı kompartmandan hücre içine kalsiyum girişi gerçekleşir. Bu giriş, inflamasyonun ve hücresel bağlantıların gevşemesiyle birlikte vasküler tonusun azalmasına ve üçüncü boşluğa sıvı sızmasına yol açar. Bu sıvı kaybı, kan basıncında düşüğe neden olur ve bu durumun düzeltilmesi gerekmektedir. Kan basıncının normal aralığa geri döndürülmesi, vasküler düz kas hücrelerinin kalsiyum aracılığıyla kasılması sayesinde sağlanır. Sepsis ve septik şok gibi patolojik durumlarda, bu süreçlerin tamamı, intravasküler bölgedeki iyonize kalsiyum seviyelerinin azalmasına katkıda bulunabilir.

Sepsis mortalite oranı oldukça yüksek sistemik bir enfeksiyon tablosudur. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda, sepsis ve diğer kritik hastalıklarda iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüklük görülebileceği ortaya konmuştur (23). Bunun nedeninin, kritik hastalıklarda azalmış kalsitriol üretimiyle birlikte bozulmuş parathormon (PTH) salgılanmasının bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir.

Hipotezimize göre kalsiyum metabolizmasını etkileyen özellikle parathormon ve kalsitriol gibi hormonlar ile kalsiyum metabolizması üzerine etkili diğer mekanizmaların kritik hasta gruplarında daha fazla etkileneceği ve iyonize kalsiyum seviyesindeki düşüklüğün, hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterebileceği öngörülmüştür. Sepsis ve septik şokta vasküler direnç azalırken, damar geçirgenliği

artmaktadır. Doku ve organların yeterli oksijenizasyonunu sağlamak amacıyla, vasküler düz kaslar kasılarak kan basıncını normal aralığa döndürmeye çalışır. Bu süreçte iyonize kalsiyum, en kritik araçlardan biri olarak görev yapar. Vücut kan basıncını düzenlemeye çalışırken iyonize kalsiyuma ihtiyaç duyar. Kalsiyum metabolizmasını bozan ve seviyesinde düşüşe neden olan durumlarda, kan basıncı düzenlenmesi gibi hayati öneme sahip fonksiyonlar yeterince gerçekleştirilemeyebilir. Septik şokun daha ağır bir tablo olduğu düşünüldüğünde, septik şok tablosundaki hastalardaki kalsiyum düzeylerinin sepsisteki hastalardaki kalsiyum düzeylerine göre daha düşük olabileceği düşünülebilir. Sepsis tanısı alan hastalarda hastaneye başvuru anında ölçülen iyonize kalsiyum düzeyinin düşük olması bu hastaların ilk 2-3 saat içinde verilecek sıvı resüsitasyonuna yanıt veremeyebileceğini ve aslında başvuru anında bu hastaların septik şok tablosunda olabileceğini öngörebilir. Septik şok öngörülebildiği takdirde, klinisyen alarm durumunda olup, tedavi modalitelerini yeniden gözden geçirip vazodilatör ajan ihtiyacı, santral vasküler erişimin sağlanması, sıvı tedavilerinin erken dönemde doğru şekilde sağlanmasını daha yakından takip edip, değerlendirebilecektir. Bu da mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis

Sepsis, septik ya da önceki yıllardaki kullanımıyla sepsisemi, kökenini Eski Yunanca'da kokuşmuş, çürümüş anlamına gelen “sēptikós” ve kan anlamına gelen “aíma” kelimelerinden almaktadır. Geçmiş yıllarda yapılmış çeşitli tanımlamalar ve kelimeler, modern tıpta yerini tamamen “Sepsis” kelimesine bırakmıştır. Yüzlerce yıldır var olan bu tanımlama, durumun toplum nezdindeki ciddiyetini ortaya koymaktadır. Ciddi bir sağlık sorunu olan bu durumun önemi günümüzde de giderek artmaktadır.

2.1.1 Sepsis Tanımı

Sepsis, modern tıptaki en eski ve anlaşılması en zor sendromlardan birisidir (24). 1991 yılında düzenlenen ilk konsensusta “Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu” (SIRS) tanımı ortaya konmuştur. 2001 yılında sepsis ve septik şok tanımları ile organ yetmezlikleri için belirteçler ortaya konmuştur (25). Son olarak 2016 yılında sepsisin hala kullanılmakta olan tanımı belirlenmiştir. Modern tıpta sepsis, “Konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtına bağlı olarak ortaya çıkan, hayatı tehdit eder bir durum” olarak ifade edilmektedir (14). Geçmiş yıllarda kullanılan sepsisemi, septik durum gibi tanımlar artık kullanılmamaktadır. Daha önceki tüm kılavuzlarda, kanıtlanmış ya da şüpheli enfeksiyonun yanında vital bulgular ve laboratuvar tetkiklerinden oluşan bir grup parametre de değerlendirilmekteydi (26). Sepsis-3 kılavuzunda tedaviye başlamak için laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesinden vazgeçilmiştir. Laboratuvar tetkikleri, birçok ayırıcı tanıya sahip sepsis tanısının kesinleştirilmesinde kullanılmaktadır. Sepsis hayatı tehdit eder bir durumdur. Erken dönemde şüphelenilip tedaviye başlanması gerekmektedir. Laboratuvar tetkiklerinin sonuçlanmasıysa belli bir süre gerektirmektedir. Bunlar düşünüldüğünde, tedaviye başlamak için laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesinden vazgeçilmesinin nedeni anlaşılabilir. Sepsis-2 kılavuzunda kullanılan ciddi sepsis tanımı da artık kullanılmamaktadır.

Septik şok, sepsisin bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir. Septik şok, daha ciddi bir klinik durumdur ve daha ağır seyretmektedir. Mortalite ve morbidite oranları, sepsise göre daha yüksektir (16). 2001 yılında “akut dolaşım anormalliği”

olarak tanımlanmıştır (25). Durumun yalnızca kardiyak disfonksiyondan kaynaklanmaması nedeniyle, bu tanım da değiştirilmiştir. Hücresel düzeydeki bazı değişiklikler tanıma dahil edilmiştir. Sepsis – 3 kılavuzunda, hem sepsis ve septik şok tanımı değiştirilmiş, hem de yeni bazı tanımlamalar da yapılmıştır. Bunlar, “hipotansiyon”, “vazopresör ihtiyacı”, “artmış laktat” ve “uygun sıvı resüsitasyonu”dur. Uygun sıvı resüsitasyonu ve vazopresör ihtiyacının tanımı net olarak ortaya konamamıştır çünkü bunlar kişiden kişiye değişebilir. Hipotansiyon, ortalama arter basıncının 65 mmHg’nin altında olmasıdır. Net olarak belirlenebilmiş olan tek eşik değer budur. Artmış laktat değerlendirmesinde, $>2\text{mmol/L}$ ve $>4\text{mmol/L}$ değerleri gündeme gelmiştir. Septik şokun kabul gören son tanımı, “Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg üstünde tutmak için vazopresör ihtiyacı ve serum laktat düzeyinin $>2\text{mmol/L}$ ($>18\text{mg/dL}$) olması” şeklindedir (14). 2016 yılında ortaya konan bu tanımlar halen bu şekilde kullanılmaktadır.

2.1.2 Sepsisin Uluslararası Düzeyde Önemi

Sepsis, tüm dünyayı ilgilendiren ciddi bir sağlık sorunudur. Hasta bakımında ciddi ilerleme sağlanmıştır ancak modern tıptaki tüm olumlu ilerlemelere rağmen sepsis tüm ülkelerde ciddi bir yük olmaya devam etmektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yıllık toplam 19 milyonun üzerinde sepsis vakası görülmektedir. 5 milyonu aşkın sepsis ve ilişkili ölüm raporlanmaktadır (27). Bu ülkelerdeki bazı kısıtlılıklar, bu sayının olduğundan daha düşük saptanmasına neden olmaktadır. Tıbbi kayıtlardaki eksiklikler, kişilerin sosyoekonomik düzeyleri neticesinde hastane ulaşımının olmaması bunlardan bazılarıdır. Politik yaklaşım farklılıkları, coğrafi koşullar dahi bölgeler arasında heterojeniteye neden olabilmektedir. Türkiye özelinde, insidans gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sepsis tanısı için altın standart olmaması, epidemiyolojik çalışmalardaki kısıtlamalardan birisidir. Klinikler arasında sepsis tanısı konusunda farklılıklar olabilir. Geniş çaplı analizler neticesinde bazı veriler ortaya konmuş olsa da bu farklılıklar sonuçların karşılaştırılmasına engeldir.

Son yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) sepsis nedeniyle takip edilen hasta sayısı, miyokard infarktüs ve inme nedeniyle başvuran hasta sayısını geride bırakmıştır. Yıllık 100.000’de 535 sepsis vakası görülmektedir ve bu sayı

giderek artmaktadır (1). Sepsis ABD’de yıllık 24 milyar dolar sağlık harcamasına neden olmaktadır (5).

13 Eylül günü, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, “Dünya Sepsis ve Sepsis Farkındalık Günü” olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde ve tüm dünyada sepsis ve septik şokun tanı ve bakım sürecinin iyileştirilmesi, farkındalığın artırılmasına yönelik çalışan kurum ve kuruluşlar vardır. Ülkemizde, acil tıp derneklerinin de içinde bulunduğu birçok klinik branş tarafından sepsisle ilgili toplantılar düzenlenmektedir.

Kritik Bakım Derneği (Society of Critical Care Medicine) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği’nin (European Society of Intensive Care Medicine) bir arada yürüttüğü Sepsisten Kurtulma Kampanyası - Surviving Sepsis Campaign (SSC), sepsis ve septik şoktan kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik bir girişimdir. Son olarak 2021 yılında, “Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetim Kılavuzu” bu oluşum tarafından yayınlanmıştır. Sepsis ve septik şokun güncel tedavi yaklaşımları, bu kılavuza göre düzenlenmektedir. Hem ülkemizde hem dünyada bu oluşumların belli amaçları vardır. Bunlar, sepsis farkındalığı yaratmak, tanı algoritmalarının iyileştirilmesi, erken tedavi önlemlerine uyulmasını sağlamak, sağlık profesyonellerini eğitmek, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) sonrası bakımı iyileştirmek, bakım kılavuzları geliştirmek ve denetim – geri bildirim amacıyla veri toplamayı kolaylaştırmaktır.

2017 yılında DSÖ tarafından sepsisin küresel yükünün azaltılmasına yönelik bazı kararlar alınmıştır. Geçmişten günümüze dek öncelikli olarak sepsisin akut bakımına odaklanılmıştır. DSÖ tarafından bunlara ek olarak toplum ve sağlık bakımı temelli bazı çözüm önerileri sunulmuştur. Onlarca yıl öncesine gidildiğinde, miyokard infarktüs ve inme gibi durumların da akut, engellenemez ve ölümcül olduğu düşünülmekteydi. Günümüz itibarıyla, bu iki ölümcül durumun da altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılması ya da düzeltilmesiyle insidansının azaldığı bilinmektedir. Buna benzer olarak, sepsisle ilgili de benzer çalışmalar gündeme getirilmiştir.

Sepsisi engellemek adına en başta, tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi olayın ortaya çıkması engellenmeye çalışılabilir. İkincil olarak amaç, sepsisin erken

tanınması ve tedavisinin optimize edilmesidir. Üçüncül olarak ise, uzun vadeli sonuçları hafifletmek adına hastane içi ve sonrası bakımların iyileştirilmesi gelmektedir. Organizasyonlar, hala ikincil aşama üzerine yoğunlaşmış durumdadır, bu nedenle ilk ve son aşamalarla ilgili hala kat edilecek çok mesafe vardır.

İlk aşamada, bağışıklığın sağlanması, hijyen kurallarının topluma anlatılması, risk faktörlerinin yönetilmesi, toplumsak farkındalık ve immunsupresif kişiler gibi özel gruplarda antibiyotik profilaksileri düşünülebilir (28). Bu ve bunun gibi stratejiler sepsisin de dahil olduğu tüm enfektif durumlarda benzer şekilde yürütülmektedir. Bu stratejilerle birçok bulaşıcı hastalığın görülme sıklığı azaltılmış hatta bazı hastalıklar dünya üzerinden silinmiştir.

Bunlara ek olarak, farklı bir nedenle takip edilmekte olan hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar görülebilmekte ve yine bunlara bağlı sepsis ortaya çıkabilmektedir. Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar da önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Morbidite, mortalite ve hayat kalitesine ciddi etkileri vardır. Gelişmiş ülkelerde %7, gelişmekte olan ülkelerde %10'a kadar varan oranlarda görülmektedir. Bu durumun önüne geçebilmek adına DSÖ tarafından 2016 yılında enfeksiyonların engellenmesine yönelik kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuzda ulusal çaplı, hastane içi, sivil toplum kuruluşlarından bireysel düzeye kadar birçok öneride bulunulmuştur (29). Sağlık kuruluşları, sivil toplum örgütleri, organizasyonlar, bakanlıklar ve toplum nezdinde bu önlemler gerçekleştirildiği, kılavuz önerileri dikkate alındığı takdirde, sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda da azalma olacaktır. Bu durumda, sepsis insidansında da azalma olacaktır.

2.1.3 Sepsiste Hücresel Düzeydeki Olaylar

Enfeksiyon, konakta inflamatuvar süreci başlatan tetikleyicidir. Normalde bu süreç sıradan bir durumdur. Vücudun immun sistemi tarafından lokalize edilir, iyi kontrol edilir. Patojen ilişkili moleküler paternler süreçle ilişkilidir. Bunlar, mikroorganizmaların direkt kendileri ya da gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapıları, fungal beta-D-glukan yapılar gibi bileşenleri olabilir. Bu yapılar, hücre içi ve hücre dışı patern tanıma reseptörleri (PRRs) tarafından fark edilip daha alt seviyelerde inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur (30). Sepsiste, PRR'lerin aşırı aktivasyonu söz konusudur. Aşırı aktivasyon sonucu, zıt etkileri olan sitokinler,

hormonlar ve mediatörler aşırı üretilebilir ya da baskılanabilir. Bunun neticesinde, inflamasyon artabilir ya da baskılanabilir, koagülasyonun aktive olması ya da baskılanması söz konusu olabilir, mikrovasküler vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon olabilir (31-33). Hücresel düzeydeki yanıtın yanı sıra hasar görmüş konakçı hücreler; hücre içi protein, DNA ve mitokondri gibi bileşenlerini de interstisyel ve vasküler boşluğa salar. İmmun ve endotel hücrelerinde bulunan PRR'ler, aşağı yönlü sinyal iletim yollarını tetikleyerek, nükleus içinde işlevlerini yürüten Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ve Activator Protein – 1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu faktörler nükleusa girdiğinde, inflamatuvar yanıtı düzenleyen genlerin transkripsiyonunu artırabilir ya da baskılayabilirler (34). Buna verilen yanıtlardan biri örneğin, Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlekin-1 (IL-1) ve interferon-gamma gibi kemokinlerin ve diğer araçların üretilmesidir. IL-6 başta olmak üzere sitokinlerin aşırı üretimi, karaciğerin akut faz proteini üretimini arttırmaktadır (35). Sitokinler yanında, inflamasyon göstergelerinin de önemli biyolojik rolleri vardır. Prokalsitonin, sitokin üretimini indükler, nötrofil göçünü azaltır (36).

Vücudumuz, örneğin dinlenme haline geçip enerji tüketimini azaltmak adına halsizlik gibi bir yanıt oluşturur. Bakteriye ölümü sağlamak için ateş, sistemik hormonal ve akut stres yanıtını ortaya çıkarmak için karaciğerden akut faz proteinlerinin üretimi sağlanır. Bunlardan bazıları, C-reaktif protein (CRP), komplemanlar, ferritin ve fibrinojendir (35). CRP'ye bakacak olursak, hipotansiyon CRP tarafından tetiklenebilir. Hücre içi kalsiyum sinyalinin regülasyonu, sitokin üretimi, fagositoz ve kompleman aktivasyonundaki değişikliklerde rolü vardır (37). Tüm bunlar, immün yanıtı ortaya çıkartır. Patojenlerin yok edilmesine yardımcı olur, kemotaksi, koagülasyon ve vasküler permeabilityi artırır.

Endotel, E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve hücreler arası adezyon molekülü-1 gibi moleküllerin ekspresyon seviyelerinin artmasına tepki göstererek aktive olur, bu da bağışıklık hücrelerinin endotele yapışmasını sağlar (38). Endotel hücreleri arasındaki boşluk bağlantıları genişleyerek, lökositlerin ve plazmanın damar duvarından geçerek enfeksiyonun olduğu dokulara ulaşmasına izin verir. Endotel aktivasyonunun diğer bir etkisi, Von Willebrand faktörü, tromboksanlar ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin artmasıdır; ayrıca nitrik oksit

biyoyararlanımında da değişiklikler meydana gelir. Endotel hasarı, dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerini aktive eden subendotelyal doku faktörünü de açığa çıkarır. Bunun net sonucu, trombosit agregasyonu ve adezyonu, koagülasyon kaskadının uyarılması ve patojenin sistemik yayılımını önleyen mikrovasküler trombüsler oluşmasıdır.

Uzak organ hasarında, sitokin ve diğer mediatörlerin kan veya lenf yoluyla bu organlara ulaşması söz konusu olabilir. Barsak lümeninden kaynak alan mikroorganizmalar ve lipopolisakkaritlerin translokasyonu, doku makrofajları (Kupffer Hücreleri) ve Akut Faz Reaktanı (AFR) üretiminin merkezi olan karaciğeri aktive eder (39). Örneğin akciğer, vücuttan dolaşıma yeniden katılacak olan tüm kan ve lenfin uğradığı ilk duraktır (40).

Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengesizlik, inflamasyon ve immünitinin nöral kontrolünde olumsuzluğa neden olabilir (41). Hormonal değişiklikler; immun sistem, metabolik, kardiyovasküler ve davranışsal tepkilerde de düzensizliğe yol açar. Gen transkripsiyonu etkilenir.

Normal şartlarda doğuştan var olan immun yanıt; makrofajlar, monositler, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler gibi fagositik hücreler aracılığıyla aktifleştirilir. Ek olarak, dentritik ve diğer hücreler aracılığıyla B ve T lenfositlere antijen sunulmasıyla adaptif bağışıklık sistemi de tetiklenir. Böylece gerekli antikör üretimi sağlanır ve aynı patojene karşı tekrar gelişebilecek bir enfeksiyona karşı hafıza oluşturulur (31).

Bu yanıtların oluşmasında, patojen türünün de etkisi vardır. Patojen türüne göre konağın lokal tepkisi ve doku hasarı değişebilir. SARS-Cov-2 örneğini vermek gerekirse, bu virüs alveolar tip 2 hücreleri hedef alıp, diğer tip 2 hücrelere yayılarak apoptoza neden olur. Bunun sonucunda fibrin açısından zengin hyalin membran ve çok çekirdekli dev hücrelerin aracılık ettiği yaygın alveolar hasar meydana gelir (42). Stafilokokus aureusun bazı suşlarına bakacak olursak, bunlar yalnızca doku nekrozuna neden olmaz. Panton-Valentine denen ekzotoksin salgısıyla, lökositleri de yok edip nekrotizan pnömoniye neden olur (43).

Konağın direncini, aslen inflamasyon sayesinde patojen yükünü sınırlandırabilme oluşturur. Tolerans ve dayanıklılığını ise, inflamasyonun zararlı

sonuçlarını sınırlayabilme, bir düzeye kadar patojen yükünü tolere edebilme oluşturur (44). Meningokok gibi son derece patojen bir organizmanın neden olduğu asemptomatik bakteriyemi, toleransa iyi bir örnektir. Direnç ve tolerans çoğunlukla birbirleriyle zıt ilerler. Bu iki ters strateji arasında bir denge olmalıdır. Denge biri lehine bozulduğunda, istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Bakteriyel sepsisin genel mekanizması, etken ne olursa olsun genel olarak benzerdir. Lipopolisakkarit (LPS) veya bakteriyel patojen ilişkili moleküler modeller (PAMP) gibi yüzey toksinleri, konak hücreleri üzerindeki Toll benzeri reseptörleri (TLR) ve bazı diğer hücre yüzey reseptörlerini uyarır (45). Hücre içi sinyalleşme sonucunda, proinflatuar süreçler başlatılır. Bölgeye inflamatuvar hücre göçü tetiklenir. Organ hasarına, koagülasyon bozukluğuna, bilinç bulanıklığı gibi karakteristik sepsis kliniğine neden olan süreç yalnızca bakteriyemi değil, bu sürecin direkt kendisidir (46).

Özellikle sepsis sırasında, birçok gen yukarı değil aşağı yönde regüler edilir. Bu regülasyon, sepsis boyunca dalgalı seyrededir. Sağ kalanlarla mortal seyredenler arasında metabolizmanın seyri, protein üretiminin kontrolü genellikle benzerdir ancak yukarı-aşağı yönlü gen regülasyonları arasında ciddi farklar vardır (47). Bahsedilen tüm bu düzensizliklerin net etkisi, vücutta birçok organı etkileyen işlev bozukluğuyla sonlanan, birçok yolağın sürece dahil olduğu uyarılma ya da baskılanmadır. Geniş çaplı bu hücresel ve klinik çalışmalara rağmen, her hasta özelinde neden bazı organların diğerinden fazla etkilendiği açıklanamamıştır.

2.1.4 Predispozan Faktörler

Sepsisteki disregüle yanıtın nedeni günümüzde hala net olarak ortaya konamamıştır. Karmaşık da olsa bir düzen içinde yürüyen inflamatuvar ve immun süreçler, sepsiste düzensiz hale gelir. Etkilenen organ da diğer uzak organlar da tehlikeye girer. Sonucunda fonksiyonel anormallikler ve hayatı tehdit eden klinik ortaya çıkar. Bu durumun temelinde fazlaca değişken bulunur. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, yaş, komorbidite, beslenme durumu, immunsupresanlar gibi ilaç kullanımı, patojen yükü, enfeksiyon bölgesi bu faktörler arasında yer alır (48).

Sepsis kliniğinin temelinde yatan risk faktörleri çeşitlidir ve genellikle enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkla ilişkilidir. Yenidoğanlar ve çok yaşlı kişiler,

bağışıklık sistemini etkileyen hastalıklar veya ilaçlar, ciltle ilişkili kalıcı cihazlar gibi durumlar enfeksiyon riskini artırabilir ve dolayısıyla sepsis gelişme riskini artırabilir. (26, 49, 50). Sedanter hayat sürüyor olmak dahi sepsis riskini artırabilir (51). Yaş, yalnızca ilerleyen yıllara bağlı immun sistemin düşmesi nedeniyle kolaylaştırıcı faktör değildir. Erişkin sepsis vakalarındaki %56'lık orana karşın, ileri yaş grubundaki hastaların %70'inde eşlik eden diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbid durumlar mevcuttur (52, 53). Kardiyovasküler hastalık, steroid tedavisi alıyor olmak, organ nakli öyküsü, maligniteler ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil olmak üzere birçok durum da duyarlılığa katkıda bulunmaktadır (54, 55). Etkenlerden bağımsız, immunsupresif durumlar da sepsise yatkınlık oluşturmaktadır. HIV/AIDS hastalarında, yoğun bakım ünitesinde bulunduklarında diğer hasta gruplarına göre daha sık sepsis gelişir ve ölüm oranları %42'ye kadar çıkabilir. Ayrıca, etken patojenlerde antibiyotik direnci daha yaygındır (56). Yatkınlığı olan hasta gruplarında basit bir enfeksiyon değil de sepsis gelişmesine neden olan faktörler net olarak saptanmamıştır. Konakçı genetiğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Sepsis makro düzeyde de kompleks bir durumdur. Haliyle tek bir gen üzerinden açıklanması beklenemez. TNF- α , TLR polimorfizmleri başta olmak üzere, tek nükleotid polimorfizmleri üstüne yapılan çalışmalar mevcuttur (57-60). Gen polimorfizminin etkili olduğu ortadadır ancak gen çevre etkileşimi de etkili bir faktördür. Yapılan çalışmalarla, kişisel bazlı gen özel tedaviler günümüz tıbbı ile mümkün değildir. İlerleyen yıllarda buna yönelik çalışmaların artması beklenmektedir. Tablo 1'de, sepsis ve enfeksiyon ilişkili bazı kolaylaştırıcı faktörler sıralanmıştır.

Tablo 1. Sepsis ve enfeksiyon ilişkili risk faktörleri

Genel enfeksiyöz durumlar	Konağın genetik özellikleri Çok genç – çok ileri yaş Genetik immunsupresyon Epidemik nedenler Kazanılmış immunsupresyon ya da immun disregülasyon
Dolaşım ilişkili enfeksiyonlar	Kalıcı kateterizasyon Parenteral nutrisyon
Akciğer enfeksiyonları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Uzamış entübasyon Geçirilmiş torasik cerrahi Aspirasyon
İdrar yolu enfeksiyonları	Kalıcı kateterizasyon Azalmış mobilizasyon (Evde bakım hastaları) Kadın Cinsiyet
Sepsis gelişimi için risk faktörleri	Enfeksiyon risk faktörleri Konak genetiği

2.1.5 Etken Patojenler

Bakteriler, sepsisin en sık nedenidir. %62,2 oranında Gram-negatif, %46,8 oranında Gram-pozitif etkenler izole edilmektedir (56). Örtüşmenin nedeni ise sepsisin polimikrobiyal bir klinik olmasıdır (61, 62). *Escherichia coli* ile çok sık karşılaşılmaktadır. Giderek artan antibiyoterapi kullanımı nedeniyle, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi gram pozitif patojenlere de daha sık rastlanmaktadır (63).

Solunum sistemi, bakteriyel etkenlerin saptandığı vakalarda en sık kolonizasyon görülen bölgedir. Vakaların yaklaşık %40'ında primer enfeksiyon pnömoni olarak ortaya çıkar. Bunun yanı sıra, batın içi enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve yara ilişkili enfeksiyonlar da sık görülür (56). Hastane kökenli bakteriyel sepsis (HAS), özellikle yoğun bakım hastalarında, toplum kökenli sepsis (CAS) hastalarına göre daha kötü seyir gösterir. Bu nedenle hastane kaynaklı sepsis, toplum kökenli sepsise göre yaklaşık 5 kat daha fazla maliyet getirir ve ölüm oranı

da yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Hastane içi ölüm oranları, %8.6'ya karşın %19.2'dir (54, 64, 65). Hastane kaynaklı sepsiste organizmalar, toplum kökenliden farklıdır ve genellikle fırsatçı patojenlerdir. Bu patojenler, normalde kendilerine karşı kullanılan birinci basamak antibiyotiklerin bir kısmı veya tamamına karşı dirençlidir. Patojen gram negatif bakteriler, sepsis vakalarının büyük bir bölümünden sorumludur. Hastane kökenli sepsiste ise çeşitli mikroorganizmaların bir araya geldiği heterojen bir topluluk bulunur. Ancak bazı vakalar yalnızca bir, örneğin *Pseudomonas* türlerine bağlanabilir (66). *E. Coli*, *Klebsiella* ve *Enterobakter* gibi diğer yaygın Gram negatif türleri de etken patojenler arasındadır (67). AIDS gibi bazı kazanılmış immün yetmezlik durumlarında, günümüz itibariyle mantar enfeksiyonlarından ziyade, mikst tip ya da fırsatçı Gram-negatif patojenler sıklıkla sepsis etkeni olarak rol oynamaktadır (56, 68). Bakteriyel sepsis, tüm etkenler içinde bakıldığında mekanizma seyir ve tedavi açısından klasik sepsise en yakın durumdur.

Viral ve bakteriyel sepsisin pro-inflamatuar mekanizmaları benzerdir. Şiddetli viral enfeksiyonlar, bakteriyel sepsisle benzer septik tablolara yol açabilir (46, 69). Konakçının antiviral yanıtı antibakteriyel yanıttan farklıdır. Buna rağmen ortak pro-inflamatuar süreçler vardır ve bu süreç belli bazı popülasyonlarda sepsise yol açabilir. Birinci basamak antiviral sinyalizasyon, Tip I α/β interferonun (IFN) yanı sıra pro-inflamatuar sitokin ve kemokin sinyallemeinden sorumlu bir Tip II IFN olan IFN- γ 'nın aktivasyonu ile meydana gelir (70, 71). Bu aktivasyon sonrasında öncelikle protein fosforilasyonu yoluyla pro-inflamatuar reaksiyonlar başlar, bunu takiben daha fazla IFN üretilir (72). Sitokin bağımlı sinyalleme bu sürecin yanında işliyor olsa da, asıl antiviral mekanizma IFN sistemidir. IFN'ler aynı zamanda bakteriyel endotoksinlerin neden olduğu sepsise karşı da koruyucudur (72). Savunma mekanizmasındaki bu rolüne rağmen, IFN'lerin sepsisi engelleme gibi bir işlevi yoktur. Bazı virüsler IFN down-regülasyonuna neden olur ve sonuç olarak viral olmayan patojenlerin dahi neden olabileceği, septik durumlara benzeyen klinik tablolar ortaya çıkarmasına neden olabilir. Ancak, uç yaş grupları için ciddi bir tehdit olabilen Influenza virüsünü örnek verecek olursak, sitokinlerin up-regülasyonu sonucunda inflamasyon ortaya çıkar (73). Çeşitli hemorajik ateşlerin belirtilerinden sorumlu koagülopatiler de diğer sepsis türlerine neden olan vasküler hasar mekanizmalarına dayanır (70). Bu, normal vasküler sıvı dinamiklerinin kaybına neden olan bakteriyel sepsis tarafından indüklenen kayıpla etkisi açısından aynıdır

(74). Bakteriyel sepsiste olduğu gibi viral sepsise de büyük ölçüde proinflamatuvar sitokinler aracılık eder; sonraki doku ve damar hasarı mekanizmaları işlevsel olarak aynıdır (70). Tüm bunlara karşın, viral sepsis nadir görülmektedir. Sepsis olduğu kanıtlanmış vakaların %5'inden daha az bir kısmında ne bakteri ne de mantar izole edilebilmektedir (56). Tüm patojen gruplarında pro-inflamatuvar yolların ortak olmasına rağmen, viral kaynaklı sepsis açısından en riskli grup çok erken ve çok geç yaştır. Latent virüslerin septik reaktivasyonu ve bunların ortaya çıkardığı komplikasyonlar nedeniyle, saf viral sepsis epidemiyolojisine dair veriler ortaya koymak epey zordur. Ancak yine de, RSV'nin belli yaş gruplarında sistemik viral enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri olduğu söylenebilir (75-77). Sepsisle ilişkili diğer patojenlerde olduğu gibi ölüm nedeni, viral yüke karşın yetersiz bağışıklık nedeniyle ortaya çıkan ikincil enfeksiyonlardır. Mevcut immün yetmezlik ve yetersiz tıbbi bakım, RSV açısından mortaliteye katkıda bulunan risk faktörleridir (78). Virüsler, doğası gereği antibiyotiklere yanıt vermez. Haliyle viral sepsisin ana tedavisi destekleyici bakımdır. Antiviral deneysel tedavinin fare ve insan deneklerde bazı olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (79, 80). Sağlıklı popülasyonda viral sepsis nadir görülmesine rağmen, daha önceki bazı influenza pandemilerinde artmış oranda viral sepsisin tarihsel örnekleri de mevcuttur (81-83). Aslen sitokin fırtınasına dayanan inflamasyonun neden olduğu benzer mekanizmalar da, viral hemorajik ateş salgınlarında görülen şiddetli sepsisten sorumludur (84). Tüm bu istisnalara karşın, mevsimsel gribin mortal seyrettiği hasta gruplarındaki ölüm oranıyla viral sepsis hasta grubundaki ölüm oranı aynıdır. Viral sepsis tanısıyla takip edilen hasta gruplarında kullanılacak antibiyotikler, yalnızca bu hasta grubuna değil, hastanın bulunduğu klinikteki diğer hastalara dahi zarar verecek sonuçlar doğurabilir (63).

Fungal sepsis, bakteriyel sepsis ile ortak mekanizmalara sahiptir ancak çok daha hızlı ilerleyip sıklıkla mortal seyreden bir alt tiptir (85, 86). Sepsise %17 oranında Candida türleri, %2-3 Aspergillus ve diğer mantar türleri neden olmaktadır (56, 87). Mantarlar, sağlıklı insanlar dahil, vücudun birçok bölgesinde normal flora elemanlarından biridir (88). Ancak sepsiste etkenin fungus olduğu invazyon durumlarında, fungal sepsis %40-60 arasında mortal seyretmektedir (87, 89). Bakteriyel ve viral sepsiste %30, hastane kaynaklı ve antibiyotik dirençli vakalarda %45'e varan ölüm oranlarına kıyaslandığında, bunun dikkate alınması gereken bir oran olduğu açıkça ortadadır (56, 65). Morbidite ve mortalitedeki bu ciddi farkın asıl

nedeni iki faktördür: Mekanizma ve edinim şekli. Bakteriyel sepsis çoğunlukla hücre yüzeyi antijenlerine karşı oluşan bağışıklık tepkisinin bir sonucuyken, fungal sepsis sıklıkla mantarlara özgü toksin ve metabolitlere karşı ortaya çıkan reaksiyonlardan kaynaklanır. Deneysel hücre modellerinde gösterilmiştir ki, bir fungal metabolit olan gliotoksin, sepsise özgü proteinleri indükler, bağırsak dokusunun tahribatı ile in-vivo sepsisi tetikleyebilir (88). Bunun yanında, immun sistemde nötr etkiye sahip veya fark edilmemiş varyasyonların da sağlıklı hastalarda aşırı fungal üremeye, tedaviye dirençli sepsise yol açabildiği düşünülmektedir. Bakteriyel ve fungal sepsisteki ölüm oranlarının farkı bu durumlarla nispeten açıklanabilir (87). Bakteriyel ve viral sepsise aynı antijen algılama ve sitokin üretim mekanizmaları aracılık ederken, fungal sepsiste farklı mekanizmalar da mevcuttur. Klasik sepsiste kimyasal sıralama bakteriyel ve fungal sepsiste benzerlik göstermektedir ancak fungal sepsiste IL-17 (interlökin) gibi daha yaygın ve bakteriyel sepsisten farklı sinyal iletim yolları da mevcuttur (90). Tabii ki fungal sepsisten tek başına bu molekül sorumlu değildir. Hatta fungal sepsise yönelik tedavi araştırmalarında terapötik hedef bile olmayabilir. IL-17 yanında, karbohidrat reseptörleri dahil pek çok farklı hücre yüzeyi reseptörü, bakteriyel ve viral hücre yüzey belirteçlerinden farklı olarak mantar antijenlerinin algılanmasında rol oynar. Patojenin algılanmasında ve sinyal yollarındaki farklılık, benzer semptomlara yol açabilir. Bunu farklı sitokin profilleri ile ortaya çıkarır (90-92). Bu yollar aynı zamanda IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin de up-regülasyonuna neden olur, bu nedenle immun sistem nispeten baskılanır. Bu da yüksek mortalitenin bir diğer nedeni olabilir. Mantarlara özel bazı sinyaller, ağır böbrek hasarına neden olabilir, bu yolla organ hasarı ortaya çıkabilir (90). Daha önce belirtildiği üzere hiçbir sitokin -mantara ait olsun olmasın- sepsisin semptomlarından tek başına sorumlu tutulamaz. Yine de fungal türler ile diğer etkenler arasında fark olduğu kabul edilmelidir. Fungal sepsis ile ilgili en önemli noktalardan bir diğeri, bunun neredeyse tamamının sağlık bakımı ilişkili olmasıdır. Kan dolaşımında saptanan *Candida*'ların %93'ü hastane kaynaklıdır. Fungal sepsis hastaların %80 ve üstü, ampirik antibiyoterapiye maruz kalmıştır. Fungal sepsis oranı giderek artmaktadır, mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır ancak bu durumun da ciddi bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (93). Doğumu sırasında, maternal genital yolla mantar enfeksiyonuna yakalanan yenidoğanlar dahi ancak doğduktan bir süre sonra ciddi kliniğe ulaşırlar (91). Mantarlar genellikle kalıcı kateterler yoluyla,

dolaşım sisteminin cilt florasına uzun süre maruz kalması sonucunda dolaşıma katılır. Bu maruziyet sonucunda dahi fungal sepsis ortaya çıkabilir (94). Mantar sepsisinin yüksek mortalite oranında, komplikasyonlarının daha şiddetli olmasının da etkisi vardır. Örneğin viral enfeksiyonlar çocuklarda ensefalit ve menenjitte neden olabilirken, viral enfeksiyonların doğası gereği bunlar genellikle kendini sınırlayan durumlardır (70). Tam zıttı şekilde, fungal kaynaklı santral sinir sistemi enfeksiyonları, asendan yolla ilerleyerek şiddetli klinikle sonuçlanabilir. İmmüsupresif, zellikle HIV/AIDS hastaları gibi gruplarda Cryptococcus türlerinin neden olduğu fungal menenjit, Amfoterisin B gibi toksik bazı antifungal ilaçların yüksek dozlarıyla tedavi gerektirir (93). Amfoterisin B ciddi derecede nefrotoksiktir. DM gibi ek hastalıkları olan kişiler için kullanımı bir risk faktörüdür (95). Amfoterisin B, günümüzde fungemi için birinci basamak tedavi olmasa da oral veya intravenöz (IV) olarak verilen Azol türevi ilaçlar, önceki profilaktik kullanımlar nedeniyle etkisiz olabilir. Bu ilaçlara karşı direnç gelişmiş olabilir. Bu bile ilaca dirençli fungal sepsis için başlı başına bir risk faktörüdür (13). Menenjit ve ensefalit, fungal sepsisin sekel bırakma potansiyeli olan komplikasyonlarından yalnızca ikisidir. Özellikle Candida ve Aspergillus türleri, yaygın/granülomatöz geniş akciğer infiltrasyonlarına yol açabilir. Halihazırda var olan astım ve KOAH gibi patolojileri kötüleştirebilir. Aspergillus'un bizzat kendisi akciğer patolojisine neden olup ciddi alerjik reaksiyonlarla komplikasyonlarını ortaya çıkarabilir (93). Mantarlara karşı çeşitli nedenlerden zayıf kalmış kişilerde fungal enfeksiyonlar çok daha ciddi seyredebilir. Benzer mekanizmalar göz önüne alındığında, bakteriyel ve fungal sepsis hastalarının benzer kişilerde ortaya çıkabileceği, benzer sonuçlar doğurabileceği düşünülebilir. Ancak ikisinin de oldukça farklı sekellerinin olması, iki farklı organizma türünün çok farklı mekanizmalar ile etkilerini ortaya çıkardığını göstermektedir.

Her bir sepsis türü, kendi başına gözden geçirilmeli, hastalar arasındaki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Mantar sepsisi, hastane ve hatta yoğun bakım üniteleri dışında bile nadiren görülürken, bakteriyel sepsis sıklıkla ayaktan başvuran hastalarda saptanır (54, 64, 65, 93). Organa özgü semptomların iyi bilinmesi, sağlık çalışanlarının kan kültürlerinin alınması öncesinde tedavi konusunda karar vermelerine yardımcı olabilir. Bu da muhtemelen daha iyi prognozla sonuçlanacaktır (95).

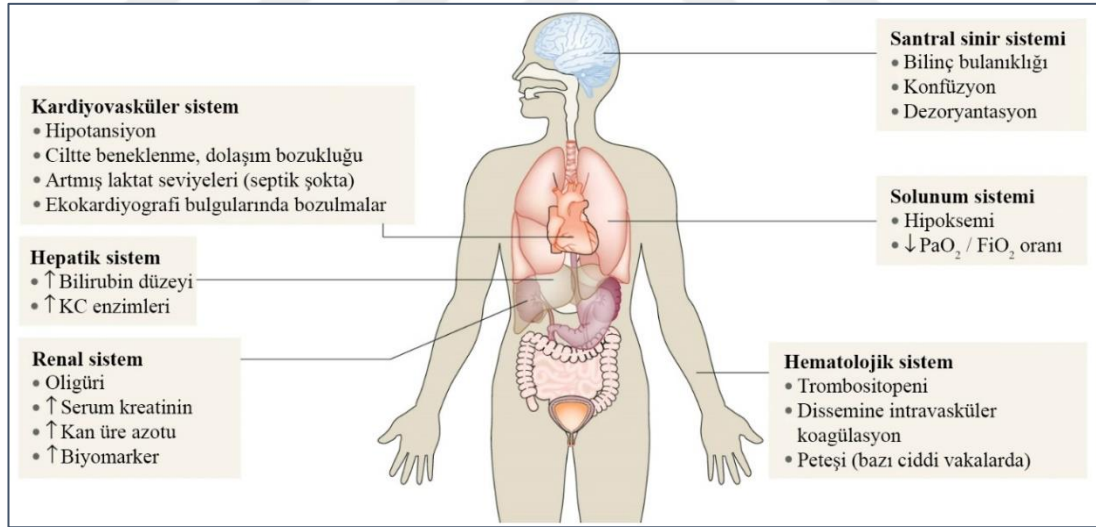
2.1.6 Organ Sistemlerinin Etkilenimi

Klinik pratikte, teorik olarak altı major sistem direkt olarak incelenebilir. Bunlar, mikrosirkülasyon dahil kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, böbrek dahil üriner sistem, santral sinir sistemi, hematolojik sistem ve hepatobiliyer sistemdir. Sindirim sistemi gibi değerlendirmesi ve erişimi zor organ sistemleri daha az sıklıkla değerlendirilir. Bu sistemlerde gelişen organ yetmezliği patofizyolojisinin bilinmesi, hasta yönetimi ve tedavisini de optimize hale getirmek açısından kritiktir. Özellikle son 25 yılda, inflamatuvar yolların regülasyonu, sepsis sırasındaki immunsupresyon mekanizması da dahil olmak üzere, patofizyolojiyi aydınlatmak adına çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, hücre ölüm mekanizmaları üstüne yapılan çalışmalarda edinilen bilgilerin organ disfonksiyonuna etkileri de giderek aydınlatılmaktadır. Sepsis sırasında örneğin böbrek gibi hayati öneme sahip organlar hakkında bilgiler edinildiği gibi, organlar arası etkileşime dair de bilgiler edinilmiştir. Major organ sistemleri yanında, mikrosirkülasyonun sepsisteki rolü üstüne de çalışmalar mevcuttur. Bu sayede de mikrosirkülasyonun sepsisteki rolünün daha önemli, daha belirgin olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle, mikrosirkülasyonun yatak başında değerlendirilebilmesini mümkün kılan bazı teknikler geliştirilmiştir. Bu konuda çalışmalara devam edilmektedir.

Sepsiste organ disfonksiyonu, olmazsa olmaz bir bileşendir. Ani gelişen bir patolojisi olup, açıklanamayan organ disfonksiyonu varlığında ilk akla gelmesi gereken tanılardan biri sepsistir. Tanı ve tedaviye yönelik uygun adımlar hızla atılmalıdır. Organ disfonksiyonunun patofizyolojisi, hemen hemen her organ için benzerdir. Bu süreç karmaşık hemodinamik ve hücrel mekanizmalar sonucunda meydana gelir. Organ disfonksiyonun önlenmesindeki temel ve ilk hedef, hücrel düzeyde oksijen sunumunu ve bunun devamlılığını sağlamaktır. Sepsiste, tek organ disfonksiyonu nadirdir. Genellikle birden fazla organ etkilenir ve etkilenen organ sayısı arttıkça, mortalite de artmaktadır. Tüm bu olumsuz senaryolara rağmen, sepsisteki organ disfonksiyonları geri döndürülebilir. Mevcut tedavi stratejilerimiz, organ fonksiyonlarının daha iyi hale getirilmesini ve kötüleşmesini engellemeye yöneliktir. Bu amaçla enfeksiyon kontrolü, hemodinamik stabilizasyon ile fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi sınırlandırılmaya çalışılmaktadır.

Sepsisle ilgili ilk çalışmalar ve konsensusların yapıldığı yıllardan bu yana, organ disfonksiyonunun önemi üstünde durulmuştur. Geçmişten günümüze dek yaşanan süreçte, mikro düzeydeki etkilenim ve değişiklikler üstünde daha yoğun çalışılmaya başlanmıştır. Patofizyoloji üstüne yapılan çalışmalar, hedefe yönelik tedavilerin ana başlığını oluşturmaktadır. Mikrosirkülasyonun, sepsisteki organ disfonksiyonundaki rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve hücre ölüm mekanizmalarının (netozis, apoptoz, piroptoz) sürece olan etkisi giderek daha anlaşılır hale gelmiştir (96). Sepsis sırasında takibi nadiren yapılıyor olsa da sindirim sisteminin sürece katkısı farkedilmiştir. Sindirim sistemi bozukluklarının, bağırsak mikrobiyatasının organ disfonksiyonuna etkileriyle alakalı gün geçtikçe daha fazla bilgi edinilmektedir (97).

Sepsiste, klinik değerlendirmenin pratikliğinden ötürü sıklıkla bahsedilen altı organ sistemi değerlendirilmektedir. Ancak bunlar dışında da etkilenen organ sistemleri mutlaka olabilmektedir. Resim 1’de, daha sık etkilenen major organ sistemleri gösterilmiştir.



Resim 1. Sepsis hastalarında klinik olarak gözlemlenebilen major organ sistemleri ve bulgular

Sistemlerdeki etkilenimler, hafif fonksiyon bozukluğundan tam organ yetmezliğine kadar değişebilir. Herhangi bir organda yetmezlik gelişebilir ancak “yetmezlik” demek, organ fonksiyonunun geri döndürülemeyeceği anlamına gelmez. Bu nedenle örneğin “Akut böbrek yetmezliği” yerine “Akut böbrek hasarı” (Acute kidney injury – AKI) tanımının kullanılması giderek sıklaşmıştır.

Yine bahsedildiği üzere, tek bir organın işlev bozukluğu pek nadirdir. Organ-organ etkileşimleri, bulguların yanlış-eksik yorumlanabilmesi söz konusu olabilir. Bunların yanında, bir organ disfonksiyonu, başka bir organdaki işlev bozukluğuyla saptanabilir. Etkilenen organ sayısı ne kadar fazla ise, mortalite de o kadar yüksek olmaktadır (50, 98). Organ yetmezliğini objektif olarak ölçmek için SOFA kullanılabilir (99). SOFA skoru, organ fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini ortaya koymak – ölçmek için geliştirilmiştir. Bunun yanında, prognostik değeri de vardır ve bu amaçla kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. SOFA puanının hesaplanması için gerekli laboratuvar değerlerine bilgisayar ortamından neredeyse her klinikte kolayca ulaşılabilir. Bununla birlikte bu puanlandırma, mobil cihazlar üstünden kolaylıkla yapılabilir (100). SOFA skoru bu anlamda ciddi derecede kullanışlıdır ancak yine de kimi hasta gruplarında, SOFA skorunun çeşitli unsurlarının hesaplanması şart değildir (101).

Hipoksemi ve arteriyel parsiyel oksijen basıncında (PaO_2) azalma, sepsisli hastalarda solunum sistem bozukluğunun bir işaretidir. Klinik olarak hiperventilasyon olarak karşımıza çıkabilir. Bu da düşük arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) ile sonuçlanabilir. Ortaya çıkan solunumsal alkaloz eğer aynı zamanda metabolik (laktik veya renal) asidoz da varsa daha da derinleşebilir. Hipoksemi tedavisi bilindiği üzere oksijen desteği, gerekli durumlarda mekanik ventilasyonla yapılmalıdır.

Sepsisteki böbrek fonksiyon bozukluğu kimi zaman hipovolemiye sekonder olarak sepsis durumlarında ortaya çıkabileceği gibi, genellikle septik şokta ortaya çıkar. Kendini en başta oligüri olarak gösterir. Aminoglikozid gibi nefrotoksik antibiyotiklerin olumsuz etkileri, görüntüleme amaçlı kullanılan kontrast maddeler de fonksiyon bozukluğunu kötüleştirir (102). Laboratuvar tetkiklerinde serum üre – kan üre nitrojeni ve kreatinin düzeylerinde yükselişler görülür. Kreatinin seviyesindeki minimal bir artış bile kötü sonuçlarla ilişkilidir (103). Geçtiğimiz 15 yılda, sepsis ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğunun erken tanısı için veya prognostik amaçlı çeşitli idrar ve plazma biyo-belirteçleri kullanılmıştır. Bunlardan bazıları sistatin C, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) ve Tissue inhibitor of metalloprotease-2 (TIMP2)'dir. Potansiyel olarak umutlandırıcı olsa da

bu belirteçlerin klinik etkinliği, sepsis ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu tanısındaki yeterlilikleri belirsizdir ve kullanılabilirlikleri sınırlıdır (102, 104).

Sepsisteki serebral disfonksiyon, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon da dahil olmak üzere değişken bir aralıktaki bilinç anormallikleri ile kendini gösterebilir. Genellikle fokal nörolojik belirtiler bulunmaz. Buna karşın, sıklıkla EEG anormallikleri saptanır (105). Daha ciddi klinik durumlarda, sepsis ilişkili serebral disfonksiyona sekonder koma gelişebilir. Karaciğer, böbrek yetmezliği gibi durumlara bağlı olarak hepatik ensefalopati, üremik ensefalopati sonucunda bilinç bozukluğu gelişebileceği gibi bunların hiçbiri olmaksızın da disfonksiyon ortaya çıkabilir. Sepsis ilişkili serebral disfonksiyon durumunda mortalite artmaktadır ve çoğu zaman uzun süreli bilişsel, fonksiyonel sekeller kalmaktadır (106).

Sepsis hastalarında koagülasyon bozuklukları da mevcuttur. Hastalarda hafif, subklinik pıhtılaşma bozukluklarından, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanındaki uzamaya kadar geniş bir aralıktaki etkiler gözlemlenebilir. Bunların yanında, düşük trombosit sayıları ve yüksek D-dimer düzeyleri sıklıkla saptanır. Meningokoksemi veya splenektomi sonrası ciddi enfektif durumu olan hastalarda, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ortaya çıkabilir. DIC, küçük ve orta büyüklükteki damalarda yaygın tromboz ve kimi bölgelerde kanama ile karakterizedir. Sepsis hastalarında DIC gelişmesi, kliniğin kötü seyredeceğinin bir göstergesidir (107, 108).

Sepsiste, yapısal bir hepatobiliyer anormallik olmaksızın karaciğer fonksiyonlarında bozulma sıklıktır. Bu durum, patojenlere, toksinlere ve/veya sitokinlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları, bilirubin ve transaminaz düzeylerindeki artışla ortaya konabilir. Ancak bunların bazıları kas gibi dokulardan da salınabildiği için değeri kısıtlıdır. Sepsis kaynaklı karaciğer hasarı sepsis sonucunu önemli ölçüde etkiler. Bu etki, genellikle bakteri veya LPS klirensine, distal organların işlev bozukluğuna neden olan pro-inflamatuar sitokinlerin artan salınımına ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin artan salınımına bağlıdır (109).

2.1.7 Dolaşım sisteminin etkilenimi, patofizyolojisi

Sepsisli birçok hastada dolaşım sorunları vardır. Bu dolaşım sorunları, hücresel oksijen metabolizmasının yetersizliğiyle sonuçlanır (110). Yetmezliğin önemli nedenleri arasında, dış kayıplar, 3. boşluklara sıvı kaçışı (ödem) ile bunlara bağlı hipovolemi vardır. Yine artan nitrik oksit ve peroksinitrit seviyelerine bağlı vasküler tonus azalmaktadır (111). Sepsis kaynaklı miyokard depresyonu, sepsis mediatörlerinin kardiyomiyositlere direkt toksisitesinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (112). Sistemik düzeyde bu değişiklikler kendini hipotansiyon, doku perfüzyonunda değişiklik ve vazopresör ajan ihtiyacı olarak gösterir. Perfüzyon bozuklukları, ciltte soluklaşma, idrar çıkışında azalma ile kendini gösteren böbrek perfüzyon yetersizlikleri, konfüzyon, bilinç durumunda değişiklik gibi serebral perfüzyon yetersizlikleri ile karakterizedir. Cilt, idrar çıkış ve mental durum, perfüzyonun tespit edilmesini sağlayan vücudun 3 klinik “penceresi” olarak kabul edilebilir (110). Hücresel oksijen metabolizmasındaki bozukluklar, kan laktat düzeylerinde, tipik olarak >2 mmol/L olarak kendini gösterir. Yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen minimum ortalama arter basıncını korumak için vazopresörlere ihtiyaç duyulması, kan laktat düzeylerinde yükselmenin devam etmesi durumunda klinik olarak septik şok tanısı konulur (14).

Arteriyel hipotansiyon, sepsisli hastalarda kardiyovasküler disfonksiyonun en sık görülen bulgusudur. Patofizyolojisinde hipovolemi, azalmış vasküler tonus ve miyokardiyal depresyon bulunmaktadır. Bu durumlar çeşitli şiddette olabilir. Genellikle hem sağ hem sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda azalmalarla ilişkilidir (112). Sepsiste, ortalama arteriyel basınç ve santral venöz basınç hedeflerine ulaşmak için sıvı uygulamaları yapılmaktadır. Kardiyovasküler disfonksiyonu olan hastalarda baskın klinik tablo, bu sıvı uygulamasına karşı zayıf tolerans şeklindedir.

Hacim resüsitasyonu ve vazopresörlerin başlatılmasından sonra, venöz dönüş artar, hastalar yüksek kalp debisi ve düşük sistemik vasküler direnç ile karakterize hiperdinamik bir profile girerler (113). Bu yanıtta, miyokardiyal fonksiyonun azalması da eşlik eder. IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, kardiyomiyosit kontraktilitesini baskılar. Koroner endotelde bu duruma aracılık eden vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu indükler. Bu da nötrofillerin

miyokardiyuma infiltrasyonuna aracılık eder (114, 115). Daha da önemlisi NO, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirir, miyokardiyal oksijen kullanımı azalır, proinflatuar sitokinlerin salınımı artar ve β -adrenerjik reseptörler down-regüle olur (115, 116).

Sonuç olarak, sepsisli hastaların neredeyse 3'te 1'inde hipokinezi, ejeksiyon fraksiyonunda azalmanın neden olduğu, sağkalım üstüne etkisi net olmayan ve geri dönüşümlü sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişir (117). Diğer taraftan, sol diastolik fonksiyon bozukluğu, her 2 hastadan 1'inde mevcuttur ve ölüm riskinde %80 artışla ilişkilidir (118). Benzer şekilde, sepsisli yaklaşık 2 hastadan 1'inde sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu vardır, buna bağlı olarak da ölüm riskinde %60 artış olmaktadır (119). Ayrıca kronotropik yanıt, yani kalbin hızını sistemik gereksinimlere göre regüle etme yeteneği de sepsiste sıklıkla bozulur (120). Bir araştırmada, kalp atış hızı değişkenliği düşük olanların, yaklaşık 6 kat daha fazla mortaliteyle karşı karşıya olduğu ortaya konmuştur (121). Sepsis, akut kalp yetmezliği, miyokard infarktüs ve non-iskemik miyokard hasarı gibi kardiyak patolojilerle de ilişkilidir (122-125).

Sistemik dolaşım bozukluklarının tanımlanması oldukça kolaydır. Major yansımaların yanında, kapiller dansite azalması, perfüzyonda heterojenite (oksijen difüzyon mesafesinin artması) dahil olmak üzere, mikrovasküler patolojiler de tipik olarak sepsiste görülmektedir. Arter basıncı, oksijen transferinin sağlanması gibi global sistemik değişkenler normale dönse dahi mikrovasküler patolojiler devam edebilir (126). Dolaşımdaki medyatörlerin direkt etkileri, vazodilatasyon, ödem oluşumu ve mikrotrombüsler, sepsis ilişkili mikrosirkülasyon bozukluklarının altında yatan nedenler olabilir (127, 128). Bu mikrosirkülasyon bozukluklarını değerlendirmenin bazı yolları vardır ancak klinik pratikte uygulanması çok uygun değildir. Örneğin sublingual bölgedeki mikrosirkülasyonu gerçek zamanlı olarak görselleştirmek için küçük bir el mikroskobuyla karanlık alan incelemesi yapılabilir. Bu sayede yatak başı görüntüleme yapılabilir. Bu teknik kullanılarak, bir dizi kılcal perfüzyon değerlendirme indeksi geliştirilmiştir. Bu indeksler, tedavinin mikrosirkülasyon üstündeki etkisini göstermek için kullanılabilir (129, 130). In-vivo mikrodializ gibi hasta başı teknikler de sepsis sırasında dokudaki metabolik

değişiklikleri (örneğin laktat, pirüvat, gliserol düzeylerindeki değişiklikler) izlemek ve bu değişikliklerin prognostik değerini ortaya koymak için geliştirilmiştir (131).

2.1.8 Şok mekanizması

Son 30 yılda yapılan birçok çalışmada, daha önce de bahsedildiği üzere Gram-negatif bakterilerin sepsisteki en sık etken oldukları gösterilmiştir (132). Geçmiş yıllarda *E. Coli* en sık izole edilen etken olarak bilinmekteydi. Günümüzde, artan antibiyotik kullanımı ve bakterilerde gelişen direnç sonucunda, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) çok sık görülmeye başlanmıştır. Bunun yanında, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) da görülebilmektedir (133). Enfeksiyöz sürecin her safhası, enfektif durumun bulunduğu evreye bağlı olarak farklı virülans faktörlerle ilişkilidir.

Virülansın en önemli faktörlerinden bazıları toksinler aracılığıyla gerçekleşir. Bunların bazıları, Gram-negatif bakterilerin dış tabakasında bulunan endotoksin ve lipopolisakkaritlerdir. Yine kimi bakteriler tarafından salgılanan ekzotoksinler de virülans rol oynar (134-136).

Bakteriyel toksinler, mekanizmalarına göre 3 büyük sınıfa ayrılır. Tip 1 toksinler: *S. aureus* ve *S. pyogenes* tarafından üretilen süperantijenler, konakçı hücreye nüfuz etmeden yok edebilirler. Tip 2 toksinler: Konakçı hücre zarını tahrip eden, hücreye nüfuz ederek konakçı hücrenin hücresel savunma süreçlerine müdahale eden, bunları inhibe eden toksinler. Hemolizinler ve fosfolipazlar bunlara örnektir. Tip 3 toksinler: A/B toksinleri olarak bilinen bu toksinler, hücresel savunma sistemlerini yok ederek, toksinlerin farklı organlara da yayılmasını sağlarlar. B bileşenleri konakçı yüzeyine bağlanmakla, A bileşeni ise litik enzim aktivitesine sahiptir (137).

Bakteri duvarının bir lipopolisakkarit yapıdaki bir bileşeni olan endotoksin, inflamatuvar yanıtı belirleyen tetikleyici faktördür. 3 bileşeni vardır. Antijen reaksiyonundan sorumlu bir oligosakkarit, bağlanmadan sorumlu bir ko-lipopolisakkarit ve toksik etkiden sorumlu bir lipid bu bileşenlerdir. Monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin aktivasyonu, ardından proinflamatuvar mediyatörlerin salınması, buna bağlı olarak pıhtılaşmanın aktivasyonu, şok patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Mikroorganizmalara karşı bir savunma olan inflamatuvar yanıt

kontrolden çıkar, bunun sonucunda ciddi hemodinamik bozukluklar ortaya çıkar. Endotoksin, hücresel düzeyde oksijenin arz-talep dengesinin bozulmasına neden olur. Oksijen sunumu, oksijen ekstraksiyon kapasitesi azalır, buna karşın ihtiyaç artar. Bunun sonucunda aerobik hücre metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkar. Tüm süreç, hücrenin ölümüyle sonuçlanır (138).

Septik şok mekanizmasında, aslen iki patolojik olay gerçekleşmektedir. Dolaşım ciddi bir şekilde dekompanse olur ve geri dönüşümsüz metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Bu patolojik fenomenler, şokun iki aşamasını belirler: geri döndürülebilir, erken dönem bunlardan ilkidir. Bu dönem, hiperdinamik süreç olarak bahsedilen kısımdır. İkinci aşama ise, artık geri döndürülemez, dekompanzasyonun ortaya çıktığı, gecikmiş şok dönemidir. Bu dönem artık, hipodinamik seyretmektedir. Dolaşıma salınan mediyatörler, hiperdinamik aşamada kalp hızında artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya neden olur. Bu mekanizma, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamak için ortaya çıkar. Süreç ilerledikçe vazodilatasyon, bunun da sonucunda hipotansiyon ortaya çıkar. Pulmoner vasküler direncin artmasıyla, kardiyak etkilenim ortaya çıkar ve pompa fonksiyonu giderek bozulur. Miyokard, proinflatuar bir sitokin olan miyokardiyal depresyon faktörü (MDS) tarafından baskılanır. Tüm bunların sonucu olarak pompa fonksiyonu iyice geriler, periferik vazokonstriksiyon ortadan kalkar. Başından sonuna dek, dekompanse hiperdinamik duruma ilerleme kaçınılmazdır. Buna bağlı olarak da hücre ölümü ve dolayısıyla çoklu organ yetmezliği ortaya çıkar (139). Böylece solunum yetmezliği, hipotansiyon, kalp yetmezliği, DIC, karaciğer ve böbrek yetmezliği, laktik asidoz ve koma ile çoklu organ yetmezliğinin polimorfik yönü tamamlanır. Şok mekanizmasında, monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri tarafından aktivasyonu da yer almaktadır. Bu endotoksin, bakteriyel bir 'sinyal molekülü' olarak işlev görür. Özellikle lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) adlı akut faz glikoproteini ile bağlantılıdır. Bu bağlantı, endotoksinin monositler, nötrofiller ve makrofajların zarındaki CD14 ve TLR4 reseptörlerine iletilmesini sağlar. Sonuç olarak, inflammatuar mediatörlerin yani sitokinlerin serbest bırakılmasıyla sonuçlanan bir inflammatuar kaskadının başlatılmasına neden olur (140-143). Çözünür CD14, bu lipopolisakkariti de bağlar ve onu membran seviyesinde gerekli bağlanma reseptörleri olmayan endotel hücrelerine taşır (140).

2.1.9 Tanı Süreci

Sepsis performans geliştirme programları genel olarak, sepsisin tanınması-taranması, sepsise yönelik eğitimler, sepsis yönetim performansının ölçülmesi ve hasta sonuçlarının değerlendirilmesine yönelik programlardır (144, 145). Performans geliştirme programlarının ortaya çıkardığı sonuçlara dair 50 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi yapılmıştır. Analizde bu programların, sepsis yönetim paketlerine daha iyi uyum sağlamanın, sepsis ve septik şok hastalarında mortalitenin daha düşük seyretmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (146).

Sepsis tarama araçları, sepsisin erken tanınmasını, tanımlanmasını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Manuel yöntemlerden, elektronik sağlık kayıtlarının kullanımından oluşurlar. Araçların tanınma doğrulukları arasında ciddi farklar vardır ve genelde prediktif değerleri düşüktür. Buna rağmen içlerinden bazılarının kullanımı, hasta yönetim sürecinin daha iyi seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir (147-150). Sepsisin taranması için SIRS, vital bulgular, enfeksiyon belirtileri, qSOFA, SOFA, Modified Early Warning System (MEWS), National Early Warning System (NEWS) tarama araçları kullanılmıştır, kullanılmaktadır (145, 151). Bunların yanında makine öğrenimi, yapay zekâ gibi güncel teknolojilerin kullanımı da tarama ve tanımanın yanında, yönetim performansını iyileştirebilir. Hastane kaynaklı sepsisi öngörmeye yönelik 7 çalışmadan 42.623 hastanın incelendiği bir meta-analizde, makine öğreniminin duyarlılık ve spesifitesi, MEWS ve SOFA'ya göre daha yüksek olarak saptanmıştır (151). Tarama araçlarıyla yataklı servisler, yoğun bakım üniteleri ve acil servisler hedef alınabilir (147, 149-151). Bunlar gibi tarama araçları kullanılarak sepsis ve septik şokun erken tanınması, tedavi sürecinin erken başlatılmasına olanak sağlayarak morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunacaktır.

Günümüzde sepsis ve septik şokta, Erken Hedefe Yönelik Tedavi uygulamaları, giderek “rutin-olağan bakım”a doğru evrilmiştir. Sepsisin olağan bakım paketi, erken teşhis, laktat ölçümü, kan kültürleri, antibiyotikler ve sıvıları içermektedir (152). Amerika Birleşik Devletleri'nin New York eyaletindeki 509 hastaneye yapılan 1.012.410 sepsis hastasının yönetimini retrospektif inceleyen bir kohort çalışması, olağan bakım düzenlemeleri öncesindeki 27 ve sonrasındaki 30 ay

karşılaştırmıştır. Sepsis yönetim şemalarına daha yüksek uyum sağlayan hastanelerde mortalitenin daha düşük olduğu saptanmıştır (153).

Sepsisin tanısında, geçmiş yıllarda SIRS kriterleri kullanılmaktaydı. Bu kriterlerde ateş, nabız hızı, solunum sayısı, PaCO₂, beyaz kan hücresi sayımı kullanılmaktaydı. Günümüz itibarıyla sepsis, enfektif durumdan şüphelenilmesi durumunda, SOFA skorlaması yapılarak ortaya konmaktadır. Sepsis-3'te tanımı, enfeksiyona disregüle yanıtın neden olduğu, hayatı tehdit eder organ disfonksiyonu şeklindedir. SOFA kriterlerinde kullanılan parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. SOFA Skoru Değişkenleri

PaO ₂ /FiO ₂ oranı
Glasgow Koma Skalası skoru
Ortalama arteriyel basınç
Vazopresör uygulaması, tipi ve infüzyon hızı
Serum kreatinin düzeyi ya da idrar çıkışı
Bilirubin düzeyleri
Platelet sayısı

SOFA skorlamasında kullanılan parametrelerin yanında, sepsis şüpheli hastalarda laktat düzeyinin ölçülmesi ve takibi de önerilmektedir. Enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda, laktat düzeyi ile mortalite arasında ilişki vardır (154, 155). Laktat düzeyinin ölçümü, Surviving Sepsis Campaign (SSC) 1 – Saat sepsis paketinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (156, 157). Yükselmiş laktat seviyeleri, Sepsis-3 kılavuzunda septik şok tanımının da bir parçasıdır (158). Önceki yıllarda, laktatın klinik olarak sepsis şüphesi olan ancak doğrulanmamış bireylerde sepsis tanısını doğrulamak için de kullanılabileceği öne sürülmüştür (159-161). Yüksek veya normal laktat seviyesi, sepsis şüphesi olan hastalarda sepsis tanı olasılığını önemli ölçüde artırır ve azaltır. Ancak laktat tek başına tanıyı ekarte edecek, dışlayacak kadar duyarlı ya spesifik değildir. Laktat ölçümüne ulaşımın dünyanın her yerinde aynı kolaylıkta olmaması nedeniyle, sepsis olasılığını değerlendirmede laktat kullanımına yönelik zayıf bir öneri kılavuzda mevcuttur (162). Sepsiste kullanılabilen biyobelirteçler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Sepsiste Kullanılan Biyobelirteçler

Biyobelirteç	Açıklama
PCT (Procalsitonin)	Tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanan, kalsitonin hormonunun öncüsü
CRP (C-Reactif Protein)	Patojen veya doku hasarına yanıt olarak hepatositler tarafından salgılanan akut faz proteini
IL-6 (Interleukin-6)	Enfeksiyona yanıt olarak esasen makrofaj ve lenfositler tarafından üretilen, B ve T lenfosit aktivasyonunu etkileyen bir sitokin
suPAR (Soluble urokinase plasminogen activator receptor)	Hücre hasarına bağlı olarak açığa çıkan ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün parçalanıp salınmasından açığa çıkan bir protein
sTREM1 (Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1)	Polimorfonükleer hücrelerin ve olgun monositlerin yüzeyinde eksprese olan bir reseptör
Presepsin (sCD14-ST – Soluble CD14 Subtype)	sCD14'ün inflamatuvar yanıt sırasında N terminal fragmanını oluşturmak üzere parçalanan sCD14 bileşeni
Adrenomedullin	İlk olarak feokromositomada izole edilen 52 aminoasit içeren bir peptit. Hipoksi, anjiyotensin 2, TNA- α , IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinler dahil çeşitli uyarılara yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanır
MR-proADM (Mid regional Proadrenomedullin)	Mikrosirkülasyonu stabilize etmek ve endotel permeabilitesini azaltmak için birçok doku tarafından salgılanan bir peptit

2.2 Kalsiyum

Kalsiyum, yer kabuğunda ve insan vücudunda en çok bulunan 5. mineraldir. Bunun yanında insan vücudunda en çok bulunan metaldir. İnsan vücudunda yaklaşık 1 kilogram kalsiyum bulunur. Bunun %99'undan fazlası kemiklerde kalsiyum fosfat formunda yer almaktadır (17). Farklı hücresel komponentlere dağılmış çok sayıda proteinle etkileşime girer. Kas kasılması, enzim aktivasyonu, hücre farklılaşması, immün yanıt, programlı hücre ölümü, nöronal aktivite, intestinal hareketler, hücre vasküler ve endotelial permeabilite dahil çok geniş bir spektrumda görevi vardır (17, 163). Tüm bu işlevler, hücre dışı sıvıda ve hücre kompartmanlarda sıkı bir şekilde denetlenen kalsiyum seviyeleriyle mümkündür. Kan ve hücre dışı sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonları genellikle 1-2 mmol/L'de tutulurken, dinlenme durumunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu; plazma membranı ve endoplazmik retikulum membranında bulunan kalsiyum ATPaz, kanallar ve değiştiriciler ile 100 nmol/L ve altında tutulmaktadır (164, 165). Sinyalizasyon sırasında hücre içi kalsiyum düzeyi çok yükselir. Kalsiyum bağlayıcı proteinler aktive ya da deaktive olur ve sonucunda sinyalizasyon sürer. Bunun yanında bakteri ve virüsler gibi patojenler invazyon, replikasyon gibi kendi yaşam döngülerinde kullanmak üzere kalsiyum sinyalizasyonunu ele geçirebilir (166, 167). Paratiroid bezinde bulunan ve kalsiyumu algılayan reseptörler sayesinde hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu da korunur. Bu reseptör aracılığıyla bağırsaklardan kalsiyum emilimi, böbrekten reabsorpsiyon ve kemiklerde rezorpsiyonu düzenlenir. Önerilen kalsiyum tüketimiyle karşılaştırıldığında, tüm yaş gruplarında insanda yetersiz kalsiyum alımı olduğu gösterilmiştir (168). Bunun sonucunda da en sıklıkla osteoporoz gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Rol oynadığı kritik süreçler göz önüne alındığında, kalsiyum seviyesindeki düşüklüğün sepsis ve septik şok prognozunu kötü etkileyebileceği düşünülebilir.

Vücuttaki kalsiyumun tamamına yakını (%98) kemiklerde bulunmaktadır. İnsan vücudu kalsiyum dengesini korumak ve sağlamak için kemikleri rezervuar olarak kullanır (169). Toplamda kalsiyumun %99'dan fazlası kemiklerde, dişlerde depolanan kalsiyum ve fosfatla bağ yapmış halde bulunan hidroksiapatit formundadır (169-171). Dişlerin aksine kemik sürekli olarak yeniden şekillenir, kalsiyum sürekli olarak yemi kemikte depolanır (170).

Kalsiyum fizyolojik olarak hücre içi ve hücre dışı olarak sınıflandırılır. Hücre içi kalsiyum kas kasılması, hormon salgılanması, glikojen metabolizması, hücre bölünmesi, sinyalizasyon ve hücre ölümü dahil birçok fizyolojik işlevde anahtar rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak serbest kalsiyum ayrıca protein kinazları aktive eder, enzim fosforilasyonunda rol alır. Epinefrin, vazopressin, glukagon gibi sepsis – septik şok durumunda vücudun kimi zaman ekzojen olarak ihtiyaç duyduğu enzimlerin üretiminde rol oynar. Sekretin ve kolesistokinin gibi hormonların hücre tepkisine aracılık eder (172-174). Uyarılmamış hücrelerin hücre içi sıvısında kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 0,1 $\mu\text{mol/L}$ 'dir ki bu da hücre dışı sıvının 1/20.000'inden azdır (175). Hücre dışı kalsiyum ise hücre içi kalsiyumu düzenleme, kemik mineralizasyonu, pıhtılaşma sürecinin düzenlenmesi ve plazma membran potansiyelinin korunması dahil görevlere sahiptir (176). Plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, nöromusküler uyarılabilirliğin artmasına neden olarak tetaniye yol açabilir, artmış konsantrasyonlar ise nöromusküler uyarılabilirliği azaltabilir (177). Burada bahsedilen muskuler kompartman, iskelet kasını ifade etmektedir.

2.2.1 Kalsiyum Döngüsü

Ekstraselüler kalsiyum homeostazı aslen bağırsaklardan ve böbreklerden kalsiyum geri Emilimi ile kemik oluşumu/yenilenmesi olmak üzere 3 fizyolojik süreç tarafından kontrol edilir (178). Bu süreç de esasen parathormon (PTH), kalsitonin ve 1,25 dihidroksivitamin D3 salgılanmasının modülasyonu yoluyla Calcium Sensing Reseptor (CaSR) tarafından denetlenir (179-181)

Bağırsak, kalsiyumun Emiliminden sorumlu başlıca organdır. Genel olarak, diyetlerdeki kalsiyum bağırsak tarafından transselüler Emilim ve paraselüler kalsiyum taşınmasıyla iki yolla Emilir. Düşük kalsiyum içerikli beslenme durumlarında Emilimin %80'i, yüksek içerikli durumlarda ise %10'u duodenumda gerçekleştirilir. (182).

Böbrekler, kalsiyum seviyesine duyarlılığı olan ve geri Emilimi açısından önemi olan bir diğer organdır. Kalsiyum, proksimal tübüllerde Emilir (178). Bağırsaklardan farklı olarak böbreklerde kalsiyumun Emilimi paraselüler ve transepitelyal şekilde gerçekleşir. Bu 2 farklı organ sisteminde görev alan kanalların

esas olanları Transient receptor potential vanilloid type 5-6 (TRPV5 ve TRPV6) olarak bilinmektedir (183, 184).

Bağırsaktan ve böbreklerden geri emilimin yanı sıra, kemik rezorpsiyonu da kandaki kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde rol alan önemli bir mekanizmadır. Kemik, osteoblast ve osteoklastlar tarafından sürekli olarak yeniden şekillendirilir. Osteoblastlar kemik oluşumunu sağlar. Osteoklastlar ise kemik dokusunu parçalayarak kalsiyumu serbest bırakarak dolaşıma girmesini sağlar. Osteoklastların gelişimi ve aktivasyonu, Receptor activator of NF- κ B (RANK) ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü tarafından düzenlenir. RANKL ekspresyonu D3 vitamini, PTH, PTHrP, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11 ve IL-17 tarafından artırılırken, TGF- β tarafından inhibe edilir (185-190). Daha önce bahsedildiği üzere, bu döngüde görevli interlökinler ve TNF- α , sepsis durumlarında da üretimi artan moleküllerdir. Osteoklast aktivitesi ve sepsiste bunların üretimini sağlayan genlerin up-regülasyonu bir arada düşünülürse, sepsiste dolaşımda artmış kalsiyum ihtiyacından bahsedilebilir. Kritik önemi ve ihtiyaç duyulduğu birçok mikro-makro sistem nedeniyle sepsiste kalsiyum sürekli tüketilmektedir.

Tüm bunların düzenlenmesi aslen paratiroid bezinin görevidir. Bu işlevini PTH sentezleyip salgılama yoluyla sağlar. Neredeyse tek görevi kalsiyum homeostazını sağlamaktır. Öncesinde bahsedilenler özetlenecek olursa; PTH osteoblast aktivitesini inhibe edip osteoklast aktivitesini artırır. Kemik yıkımına ve kalsiyumun kana salınmasına aracı olur. Böbreklerde reabsorpsiyonu artırır, fosfat reabsorpsiyonunu engeller. Yine böbrekler aracılığıyla D vitamini oluşumunu uyarır. Gastrointestinal sistem üstüne de etkileri vardır.

PTH, iskelet sisteminde osteoklastları uyararak dolaylı olarak hücresel düzeyde aktivitesini gösterir. Osteoblastlara bağlanarak NF- κ B Ligand Reseptör Aktivatörü (RANKL) salınımını uyarır. RANKL, osteoklast öncüllerindeki reseptörlerine bağlanarak bunların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar, böylece kemikten kalsiyum emilimi artar.

PTH böbrekte 2 esas işleve sahiptir. Henle'nin kalın çıkan kulbunda, distal kıvrımlı tübülde ve toplayıcı kanallarda etkisini gösterir. Bu bölgelerde TRPV5'i up-regüle ederek kalsiyumun emilimini artırır. Proksimal tübüllerde fosfat emilimini

engellemek üzere ilgili bölgesine bağlanır. Haliyle net etkisi kalsiyum atılımını azaltmak ve idrarla fosfat atılımını artırmaktır. Yine böbreklerde PTH, proksimal tübüllerdeki aktif D vitamini formunu üretmekten sorumlu olan enzim alfa-1-hidroksilazın up-regülasyonunu sağlar.

Gastrointestinal sistemde ise PTH'nın direkt bir etkisi yoktur. PTH bu bölgede D vitamini sentezine etki eder. D vitamini ise bağırsaklarda kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Bağırsak epitelinin tamamında D vitamin reseptörleri bulunur. D vitamini; TRPV6, kalbindin ve ATP bağlı kalsiyum pompaları dahil olmak üzere kalsiyum taşıma proteinlerinin transkripsiyonunu ve translasyonunu artırır.

Dolaşım sisteminde kalsiyum döngüsüne bakılacak olursa, bu denge başta albümin olmak üzere serum proteinleri tarafından sağlanır. Albumin, kalsiyum tamponu görevi görmektedir ve kısa süreli dengesinin sağlanmasında rolü vardır. İyonize kalsiyum, proteine bağlı kalsiyumla denge halindedir. İyonize kalsiyum konsantrasyonlarındaki bir düşüş, albümin üstünde yaklaşık 30 adet bulunan kalsiyum bağlanma noktasından birinden kalsiyum salınmasıyla kompanse edilebilir. Albumin-kalsiyum tamponlama sistemi de tüm diğer kalsiyum tampon sistemleri gibi pH'a karşı oldukça duyarlıdır. pH'taki değişiklikler albümin üstündeki yüklü asidik amino asit kalıntı oranını ve haliyle bağlı kalsiyum iyon sayısını değiştirir. Bunun sonucunda serbest kalsiyum oranında değişiklikler ortaya çıkar. Örneğin solunumsal alkalozun neden olduğu pH artışı iyonize kalsiyumun düşmesine neden olurken, pH düşüşleri tam tersine iyonize kalsiyumun yükselmesine neden olur (191). In vitro ortamda gösterilmiştir ki, pH'ta meydana gelen her 0,1 birimlik değişiklik, iyonize kalsiyum konsantrasyonunda 0,2 mg/dL yani 0,05 mmol/L aksi yönde değişikliğe neden olur (192).

2.2.2 Kalsiyumun Hücresel Düzeydeki Etkileri

Kalsiyum iyonları, kasılma ve salgılama aktiviteleri dahil çok sayıda hücresel sürecin düzenlenmesinde rol alır. Kalsiyum bir ikinci habercidir. Bu nedenle hem endotel hem de düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyumun dengede tutulması, vasküler tonus açısından çok önemlidir. Vazoaktif faktörleri sentezleme ve serbest bırakma özellikleri dahil endotel hücrelerinin aktivitesi, büyük ölçüde hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlıdır. İstirahat potansiyeli sırasında

her 2 hücre tipinde de kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür. Kalsiyum iyonları, başta sarkoplazmik retikulum ve mitokondri olmak üzere belirli bölgelerde depolanır. Gerekli durumlarda hücre dışı boşluğa salınır. Hücre içi kalsiyum, hücre dışı boşluktan kalsiyum alımı ve hücre içi organellerden kalsiyum salınımı yoluyla yükseltilebilir. Membran potansiyeli seviyesi ve çeşitli iyon pompaları ile kanal aktivitesi, kalsiyum homeostazının kontrolünde temel unsurlardır.

2.2.3 Vasküler Düz Kastaki Görevi

Kalsiyum dengesi, kasılma da dahil olmak üzere vasküler düz kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Vasküler düz kas hücrelerinin kasılması, vazokonstriktör agonistler, hücre zarının depolarizasyonu veya mekanik uyarım -örneğin basınçla uyarılan miyojenik tonus- ile sağlanabilir. Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonundaki bir artışla başlatılır ve az ölçüde sürdürülür. İyonize kalsiyumdaki artış, kalsiyum girişi ve kalsiyum salınımı ile sağlanır. Basınç, germe gibi fiziksel kuvvetlere yanıt olarak voltaj kapılı kalsiyum kanalının (CaV) depolarizasyonla uyarılan aktivasyonuna yol açan geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanallarının aktivasyonu, bu sürecin ana yürütücüsüdür. Nörohumoral araçlar ile aktive edilen vasküler düz kas kasılmaları hem ekstraselüler boşluktan kalsiyum girişi hem de hücre içi depolardan kalsiyum salınımı ile sağlanır. Her yolun etkisi, vasküler yatağın bulunduğu bölge ve vasküler düz kasın türüne göre değişiklik gösterir (193, 194). Bu hücrelerde de bulunan sarkoplazmik retikulum, kalsiyum iyonlarını içine alabilen, depolayabilen ve salabilen ana organelidir. Mitokondri de özellikle hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda kalsiyumun dengelenmesinde önemli bir rol oynar (195). Vasküler düz kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulum, genellikle plazmalemma ile yakından ilişkilidir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki bölgesel farklılıklara izin veren yüzeysel bir tampon bariyer oluşturur (196). Bunun yanında bazı sarkoplazmik retikulum bölmeleri, Na⁺/K⁺ATPaz, Na⁺/Ca²⁺ değiştirici, TRP, CaV ve Orai kanalları vb. yapıları içeren plazma membranının hemen altında yer alır. Genellikle kaveolalarla ilişkili olan ve plazmerezom olarak adlandırılan bu mikro bölgeler, düz kas hücrelerindeki sinyalleme rolü üstünde belirgin etkiye sahiptir. Bu bölgelerin temel işlevi de yine kalsiyumun düzenlenmesidir (197-200). Özelleşmiş kalsiyum pompaları -örneğin sarkoendoplazmik retikulum Ca²⁺ATPaz (SERCA)- sarkoplazmik

retikulumun içi ve çevresi ile sitoplazma arasındaki kalsiyum gradyanını oluşturur ve korur. Üç farklı gen, SERCA pompalarını kodlamaktadır. Düz kas hücrelerinde genellikle SERCA2 ve SERCA3 bulunmaktadır (201). Sarkoplazmik retikulum içindeki kalsiyum, kalsekstrin gibi özel proteinlere bağlanarak depolanır (202).

Daha önce de bahsedilen TRP'ler, böbrek ve gastrointestinal sistem epiteli haricinde birçok bölgede yer almaktadır. Bunlardan biri de ifade edildiği üzere vasküler düz kas hücreleridir. Vasküler yatağın bulunduğu bölge ve türüne göre kanal şekilleri değişmektedir. Bu kanallar vasküler hipertrofi ve hiperplazinin yanında, vasküler tonusu da sağlamaktadır. TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPV2 örneklerine bakılacak olursa, bu kanallar aktivasyonunu takiben doğrudan kalsiyum girişi veya CaV (TRPC3, TRPC6, TRPM4) depolarizasyonuna bağlı olarak vasküler düz kas tonusunu düzenler (203-206). Arteryel düz kas hücrelerinde bulunan inositol trifosfat (IP3), sarkoplazmik retikulumun kalsiyum salınımından bağımsız olarak, IP3 reseptörü (IP3R) ile komşu zar yerleşik TRPC3 arasındaki doğrudan bağlantıyla uyarılır, bu durum da kalsiyum girişini ve vazokonstriksiyonu sağlar (207, 208).

2.2.4 Endoteldeki Görevi

Sepsiste üçüncü boşluğa sıvı kaçışında rolü olan bir diğer kompartman endoteldir. Endotel hücreleri TRPC, TRPV1-2-4 ve tüm TRPM'ler dahil 20'den fazla kanal izoformunu barındırır. Bu kanallar sayesinde kalsiyum seviyelerini ve membran potansiyelini düzenler. Endotel hücrelerinde TRPC4-6, TRPV1 ve TRPA1 aştı olmak üzere bazı kanallar, vasküler tonus kontrolünde de rol oynar (209-212).

Endotel hücreleri genel olarak hızlı aktive olan tetrodotoksin duyarlı Na⁺ kanalları ya da CaV içermezler. Bununla birlikte uyarılamaz hücreler olarak kabul edilirler. Kalsiyumun ise endotel hücrelerinde bu durumun karşısında hayati önemi vardır. Sitoplazmik kalsiyum, nitrit oksit (NO), prostasiklin, endotel kaynaklı kasılma faktörleri, von Willebrand faktörü ve doku plasminojen aktivatörü (tPA) sentezi ve salınımı, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) aracılı yanıtların oluşumu, vasküler geçirgenliğin, hücre çoğalmasının ve anjiyogenezin kontrolü dahil endotel fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir (209, 213, 214). Kalsiyum düzeyindeki değişiklikler reseptör aktivasyonu ve mekanik uyaranlara yanıt olarak üretilir. Diğer kompartmanlarda olduğu gibi, kalsiyumdaki yükselme endotel hücrelerinde de iki

fazlıdır. Ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ve buna ek olarak hücre dışı sıvıdan kalsiyum girişi gerçekleşir. Örneğin asetilkolin hem IP3 ve ryanodin reseptörlerini içeren hücre içi depolardan kalsiyum salınımını hem de hücre dışı boşluktan kalsiyum girişini aktive eder ve hücre içi kalsiyum düzeylerini artırır (215, 216). IP3'e ek olarak iki diğer önemli hücre içi haberci de kalsiyum salınımını tetikleyebilir. Bunlar pridin nükleotidlerinin metabolitleri olup ryanodin reseptörünün endojen aktivatörü olan siklik ADP-riboz ve NADP'dir (214). Kalsiyumun endotel hücreleri üstündeki uyarısı sonlandığında, TRP kanalları inaktive olur ve hücre içine kalsiyum girişi azalır. Kalsiyum iyonları, PMCA tarafından hücreden dışarı pompalanır veya SERCA tarafından endoplazmik retikuluma geri pompalanır. Endotel hücrelerinde bulunan PMCA1,2 ve 4 kalsiyum homeostazında rol oynaması muhtemel diğer proteinlerdir. Bu proteinler, direkt olarak endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ile etkileşime girer, NO üretimini inhibe edebilir (217). Bu bilgiler ışığında şu sonuca varılabilir: Kalsiyum, endotel hücrelerinin vasküler tonusa olan katkısında direkt etkilidir. Kalsiyum aracılı çalışan bazı proteinler, NO üretimini engelleyerek vazodilatasyonu engelleyebilir. Bu sayede vazokonstriksiyon yani uygun arter basıncı oluşturulabilir.

Aynı türden hücreler arasındaki bağlantılar, vasküler düz kas hücrelerini birbirine, endotel hücrelerini de birbirine bağlar. Büyük atardamarların vasküler düz kas hücrelerinde Cx43 ve Cx45 baskın olarak eksprese edilir. Bu bağlantılar, bitişik hücreler arasındaki membran potansiyeli ve kalsiyum seviyesindeki değişikliklere, dolayısıyla da agonist uyarılara karşı kasılma tepkisini kontrol ederek önemli bir rol oynar (218). Büyük damarlarda, endotel hücreleri arasında sıkı bir bağlantı vardır. Bu bölgelerde Cx40 ve Cx37 baskın olarak eksprese edilen bağlantı elemanlarıdır. Cx43, dallanma noktalarındaki türbülanslı akış alanlarında eksprese edilir ve muhtemelen bu alanlarda yüksek kayma stresi ile karakterize edilen endotel hücre çoğalmasını ve apoptozu düzenler. Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan Cx43 ve Cx45 gibi, Cx40 ve Cx37 de kalsiyum ile ilişkili bir elemandır (219). Vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyumun aktive etmesiyle çalışan bu elemanlar da, tonusun sağlanması amacıyla kalsiyum tüketerek, seviyesinin düşmesine katkıda bulunuyor olabilir.

2.2.5 Koagülasyon Üzerine Etkisi

Normal hemostaz, erken dönemdeki trombosit tıkaçı oluşumu ve pıhtılaşma sürecindeki çoğu olay için iyonize kalsiyum gereklidir. Normal trombosit aktivitesi için von Willebrand faktörün yanında kalsiyum da zaruridir. Von Willebrand faktör direkt olarak trombositlerle etkileşime girmediğinden, bu faktörün subentodelyal tabakaya bağlanması kalsiyum bağımlıdır. Kalsiyum von Willebrand faktör üstüne trombosit bağlanma alanını ortaya çıkaran konformasyonel bir değişiklik yapmaktadır (220). Von Willebrand faktörün trombositlere bağlanması olayı bizzat kendisi hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırmaktadır (221). Trombositlerdeki bazı hücre içi olay da kalsiyum iyon konsantrasyonundaki değişikliklerle modüle edilir (222). Trombositlerin uyarılması üzerine hücre içi kalsiyum seviyelerinin artması, trombosit metabolizmasını ve birçok aktif maddenin salgılanmasını düzenleyen bir dizi kalsiyum bağımlı enzim ve organizasyonun aktivasyonuna yol açar. Kalsiyum tüm bu işlevlerinin yanında birçok pıhtılaşma faktörünün protein konformasyonu için de gereklidir. Pıhtılaşma sürecindeki çeşitli enzimatik olaylarda bağlayıcı ve yardımcı faktör olarak görev yapar. Membran yüzeyindeki tenaz ve protrombinaz enzim komplekslerinin bir araya gelmesi bir bağlayıcı olarak kalsiyuma ihtiyaç duyar (223-225). K vitamin bağımlı enzimler dahi, kalsiyum bağlı stabilize formlarında olmadıkları sürece asidik fosfolipitlerle etkileşime giremez (226). Kalsiyum, faktör VII - doku tromboplastin kompleksine benzer bir işleve sahiptir. Faktör X'u ekstrinsik yolla ve faktör IX'u Joso yoluyla aktive eder (227). Faktör IX ve faktör XIII'ün aktivasyonu, membrandan bağımsız ancak kalsiyum gerektiren süreçlerdir (228, 229). Son olarak, antitrombin ve diğer inhibitörlerin yanı sıra aktive edilmiş protein C de dahil birçok düzenleyici mekanizma üstüne kalsiyumun etkisi vardır.

Sepsis patofizyolojisinde, dolaşımdaki medyatörlerin direkt etkileri, vazodilatasyon, ödem oluşumu ve mikrotrombüsler, sepsis ilişkili mikrosirkülasyon bozukluklarının altında yatan nedenler olabilir (127, 128). Mikrotrombüs oluşumu ise kalsiyum tüketilmesine yol açan bir süreçtir. Hastaların gelişinde bakılan iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüklük olması, kalsiyumun mikrotrombüs oluşumu sırasında koagülasyon kaskadında tüketildiğinin bir işareti olabilir.

2.2.6 Hücre Ölümündeki Rolü

Hücresel yaşamın dört ana temel, birbirine bağımlı ve yine birbiriyle son derece ilişkili süreci vardır. Bunlar; hayatta kalma, çoğalma, farklılaşma ve ölümdür. Kalsiyum iyonlarının bu süreçlerin tamamında rolü vardır ancak hücre ölüm mekanizmalarında kalsiyum homeostazının daha belirgin görevleri vardır (230-232). Kalsiyum sinyalizasyonunun hücre ölüm yollarını başlatması, sürdürülmesi ve yayılmasındaki rolleri önceki yıllarda ortaya konmuştur (233). Çoğu hücre, gelişimi sırasında düzenli hücre dönüşümünü sürdürmek için gerekli olan programlanmış hücre ölümü adı verilen fizyolojik bir sürece maruz kalır. Diğer durumlarda hücreler bütünlüklerini bozan ve zararlı içeriğin düzensiz bir şekilde salınmasını tetikleyen süreçlere maruz kalabilir. Alternatif olarak hücreler, metabolik stres şiddetlendiğinde uyku haline benzer sitoprotektif bir sürece girebilir (231). Kalsiyum sinyali, farklı ölüm mekanizmaları tarafından paylaşılan yollarda görevlidir. Kalsiyum, programlanmış ya da programlanmamış olsun, hem yaşam hem de ölüm kararları için vazgeçilmezdir (234-236).

İstirahat halindeyken hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 1mM iken, sitozolik kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 100nM düzeyindedir. Hücrelerin uyarılması durumunda kalsiyum konsantrasyonu mikromolar aralığa kadar yükselebilir ve mitokondri ilişkili zarlar gibi mikro alanlarda 10 μ M ve daha üstü değerlere ulaşabilir. Kalsiyum seviyesindeki artışlar hem büyük miktarda kalsiyum depolayan hücre içi rezervuardan hem de plazma zarında bulunan kanallar vasıtasıyla hücre dışından alınımına sağlanır. Öncesinde bahsedildiği üzere endoplazmik retikulum, sarko-endoplazmik retikulumun yanında, golgi ve lizozomlar da kalsiyum deposu olarak işlev görür (237). Hücre dışı ya da hücre içi kalsiyumun hangisinin yüksek oranda kullanılacağı, uyaran ve hücre tipine bağlıdır.

Hücrenin nasıl bir sürece gireceği, ER-mitokondri arasındaki kalsiyum transferine bağlıdır. Aslında ER'den hızlı bir şekilde kalsiyum salınımı hayatta kalmayı amaçlayan geçici sitoplazmik ve mitokondriyal dalgalar üretir. Mitokondriyal kalsiyumda uzun süreli artışa neden olan salınımlar ise apoptoz ve nekrotik hücre ölümünden sorumludur (238).

Sepsis ve septik şok durumlarında doku oksijenizasyonunun bozulması, end-organ hasarı gelişmesi ve bu dokularda hücre ölümü kaçınılmazdır. Apoptoz ve nekroz dahil hücre ölümlerinde kalsiyumun ana sinyalcisi olarak kullanılması, kalsiyumun bu süreçte de tüketildiği anlamına gelmektedir. Hastane başvurusu anında iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüklük saptanan hastalarda daha şiddetli bir apoptoz-nekroz sürecinden bahsedilebilir.

2.2.7 Kardiyak Sinyalizasyon ve Kontraktilitedeki Görevi

Kalbin kasılabilmesi için ana olarak iki kalsiyum kaynağı vardır. Bunlardan ilki L tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kalsiyumun ana kaynağı değildir ancak görevi, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını tetiklemektir. Kalsiyum, ryanodin reseptörü isimli kanal vasıtasıyla sarkoplazmik retikulumdan salınır. Ryanodin açılması ve haliyle SR'den kalsiyum salınımını sağlayabilmesi hem sitoplazmik kalsiyum düzeyi hem de SR'de bulunan kalsiyum miktarının artmasıyla tetiklenir (239).

Kalbin gevşeyebilmesi için kalsiyum düzeyinin dinlenme seviyesine düşürülmesi gerekir. Bu da yine SR'nin içinde bulunduğu bir süreçtir. SERCA aracılığıyla kalsiyum sitozolden içeri alınır. Buna ek olarak Ca^{+2}/ATP az pompası ve $Na^{+}-Ca^{+2}$ değiştirici pompa ile hücreden dışarı kalsiyum pompalanır. SERCA'nın aktivitesi protein fosfolambanın yanında kalsiyuma da bağımlıdır. Özetle, sistol sırasında kalsiyum düzeyindeki değişiklikler kalbin ana kontrol mekanizmasıdır. Her atım sırasında kalsiyum bir dengede olmalı; yani hücreye giren ve dışarı pompalanan kalsiyum ile SR'den salınan ve SR'ye geri alınan kalsiyum miktarı eşit olmalıdır. Tüm bu denklemde kalsiyum seviyesinin esas olarak değişebileceği tek yer, hücre dışı sıvı yani kalsiyumun bulunduğu plazmadır (240)

Günümüz dünyasında kalp yetmezliği üst sıralardaki ölüm nedenlerinden biridir. Kalp kası disfonksiyonunun altında yatan mekanizmalardan birisi de hem sistolik hem diastolik disfonksiyona neden olduğu düşünülen bozulmuş kalsiyum salınımıdır. Bunun altına yatan patoloji, SR'den kalsiyum salınımının düzensizleşmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu hipotezi ortaya atan çalışmalarda ölçümlerin in-vivo yapılmış olması, üstüne çalışılması gereken bir konu olduğunu bizlere göstermektedir. Kalp kası dahil, kas hücrelerinin aktive olması için

gereken kalsiyum, kaynağı SR ya da hücre dışı sıvı olsun, bir şekilde karşılanmalıdır. SR'den yapılan salınımın bozulması durumunda, plazmadan hücre içine kalsiyum geçişinin artışına ihtiyaç duyulabilir. Sepsis ve septik şoklu hastalarda hiperdinamik evrede, doku perfüzyonunu sağlamak için miyokard kontraktilitesinde artış görülmektedir. Doku ve organlara bir şekilde ulaştırılması gereken oksijenin sağlanması için, kalsiyumun bu amaçla tüketiliyor olması mümkündür. Yine diğer başlıklarda olduğu gibi, bu durum da şoka ilerleyen hastalarda iyonize kalsiyum seviyelerinin düşük olmasına işaret edebilir.

2.2.8 Kritik Hastalıklarda Kalsiyum ve Replasman

Kalsiyum, farklılaşma, kasılma, mitoz ve hücre ölümü gibi karmaşık hücresel süreçlerde rol oynayan çok yönlü bir hücre içi ikinci haberci olarak görev yapar (241). Sağlıklı ve dinlenme durumlarındaki hücrelerde, plazma membran taşıyıcıları ve mitokondri dışındaki organellere depolanma sayesinde, sitoplazma ve mitokondri matriksindeki kalsiyum seviyeleri, hücre dışı ortama kıyasla yaklaşık 20.000 kat daha düşük seviyede tutulur (242-244). Membran depolarizasyonu ya da hücre dışı sinyal molekülleri gibi dışsal stres faktörleri veya hücre uyarıcıları, hücre dışından kalsiyum girişi ya da hücre içi depolardan kalsiyum salınımı yoluyla sitoplazmik kalsiyumun geçici bir artış göstermesine neden olabilir (242-244). Sitoplazmadaki bu geçici kalsiyum artışı sırasında mitokondriler, enerji talebini karşılamak için kalsiyumu bir sinyal olarak kullanır, ATP sentazı aktif hale getirir ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini düzenlemek amacıyla elektron taşıma zincirini uyarır (245-247). Ancak hücre hasarı, oksidatif stres veya inflamasyon gibi ciddi dışsal stres faktörleri, aşırı sitozolik kalsiyuma yol açar ve bu da hücrenin mitokondrilerinde tamponlanır. Mitokondride biriken aşırı kalsiyum, organelin hasar görmesine ve mitokondriyal bileşenlerin dolaşıma sızmasına neden olarak kontrolsüz otofajiye ve ek hücre hasarına yol açar . Bu süreç, hücre içine daha fazla kalsiyum girişine neden olarak, sonuçta kalsiyumla aktive olan kalpainler ve kaspaz proteinleri aracılığıyla apoptoza yol açar (244, 246). Hücre hasarına bağlı kalsiyum artışının yanı sıra, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu da yüksek hücre içi kalsiyumun altında yatan bir neden olabilir, çünkü sitozolik kalsiyum seviyeleri kalsiyum-ATPaz pompaları tarafından düşük tutulur (244, 247). Kritik hastalığa bağlı mitokondriyal işlev bozukluğu, enerji eksikliğine yol açarak sitozolik kalsiyum fazlalığına katkıda

bulunabilir(244, 248). Çeşitli hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, özellikle aşırı inflamasyon durumunda, ciddi hastalıklarda hücre içi kalsiyumun arttığını göstermektedir (249-253).

Hücre dışı kalsiyum seviyeleri, büyük ölçüde PTH ve D vitamini etkisiyle, daha az ölçüde ise kalsitonin aracılığıyla dengede tutulur. Bu durum, kalsiyum dengesini fosfat ve magnezyum ile yakından ilişkili hale getirir (191, 254-256). Serum kalsiyum seviyelerinde düşüş, PTH salgısını ve etkisini azaltarak hipomagnezemi ya da hiperfosfatemi ile tetiklenebilir (255). Hücre dışı kalsiyum, serumda ölçülür ve sağlıklı bir bireyde kalsiyumun yarısından daha azı, albümin ve globulin gibi negatif yüklü amino asitler tarafından tamponlanırken, küçük bir kısmı ise komplekslerin bir parçası olarak bulunur (191). Hücre dışı kalsiyumun yaklaşık yarısı iCa şeklindedir ve bu form, birçok fizyolojik fonksiyonun biyolojik olarak aktif halidir (191, 254, 257). iCa, asit-baz dengesi değişikliklerine duyarlıdır, çünkü hidrojen iyonları albümin üzerindeki bağlanma noktaları için kalsiyumla yarışır (191, 254). Asidik bir pH, iCa seviyesini artırırken, alkaloz ise ters etki gösterir. Bu nedenle, serum kalsiyumu kritik hastalarda sıkça gözlenen dolaşım proteinlerindeki, asit-baz dengelerindeki ve elektrolit seviyelerindeki değişimlere göre dalgalanabilir. Bu yüzden yoğun bakım ünitelerinde total kalsiyum düzeltilmesi yapmak için formüller yerine doğrudan iCa ölçümü yapılması önerilmektedir (257).

Kritik hastalarda sistemik inflamasyon ve bozulmuş organ fonksiyonları nedeniyle hücre dışı kalsiyum dengesinde de değişiklikler görülür (254, 257). Dolaşımdaki sitokinler, kalsitonin salgısında artışa ve PTH duyarlılığında azalmaya yol açar (254, 257-259). Bunun yanında, böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk, tübüllerde kalsiyum geri emilimini azaltabilir, D vitamini aktivasyonunu düşürebilir ve fosfat atılımını engelleyebilir, bu da doğrudan ya da dolaylı olarak hücre dışı kalsiyum seviyelerinin azalmasına neden olur (254, 257). Gastrointestinal disfonksiyon ise kritik hastalarda sık karşılaşılan bir durum olup, kalsiyum ve 25-hidroksivitamin D gibi besinlerin emiliminde bozulmalara yol açabilir (260). YBÜ yatış sırasında hipokalsemiye yol açan iyatrojenik faktörler arasında diüretikler ve katekolaminler gibi ilaçlar ile fosfat ve sitrat içeren infüzyonlar (örneğin, sitrat içeren kan ürünleri veya sürekli böbrek replasman tedavisi (CRRT) sırasında antikoagülasyon olarak kullanılan sitrat) yer alır (254, 257, 261). Tüm bu

mekanizmalar, kritik hastaların iyonize hipokalsemiye yatkın hale gelmesine neden olur (Şekil 2).

Şu anda, hiçbir kritik bakım rehberi, asemptomatik ve hafif hipokalsemi varlığında YBÜ hastalarında hipokalsemi takviyesini önermemektedir. Ayrıca, kanıta dayalı bir eşik seviyesi bulunmamaktadır (257). 2008 yılına ait en son sistematik inceleme, parenteral kalsiyum takviyesinin kritik hastaların sonuçlarını etkilediğine dair net bir kanıt bulunmadığını belirtmiştir (262). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, YBÜ hastalarında kalsiyum takviyesine verilen optimal serum iCa yanıtına odaklanmış ve gelecekteki çalışmaların kalsiyumun optimal dozajına odaklanması gerektiğini öne sürmüştür, ancak düzeltmenin sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur (263). Diğer çalışmalar, kritik hastalarda parenteral kalsiyumun iyonize kalsiyum seviyelerini yeterince iyileştirmedikçe dahi rapor etmiştir (264-267). Kanıta dayalı bir kalsiyum takviyesi eşiği olmamasına ve serum kalsiyum seviyelerini geri kazandırmadaki etkisizliğine rağmen, kalsiyum uygulaması YBÜ'de sıkça yapılmaktadır. Gözlemsel çalışmalara dahil edilen YBÜ hastalarının %18-79'unda kalsiyum verilmiştir (243, 264, 268-271). Bu çalışmalardaki geniş kalsiyum uygulama ölçeği göz önüne alındığında, çoğu hastada hipokalsemiyi düzeltmek için verilmiş olması muhtemeldir. Bu durum, kalsiyumun ventriküler kasılmayı ve damar tonusunu artırarak kritik hastaların hemodinamik durumunu iyileştirebileceğini öne süren eski çalışmalardan etkilenmiş olabilir (272, 273). Ancak, kalsiyum uygulamasının kardiyak output üzerinde kalıcı bir etkisi tarif edilmemiştir ve hatta kardiyak β -adrenerjik yanıtlarda azalma olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (273). Ayrıca, YBÜ'de yapılan gözlemsel çalışmalar, kalsiyum uygulamasının yeni şok gelişimiyle ilişkili olduğunu ve şokun çözülme süresinin uzadığını göstermiştir, kalsiyum seviyelerini takviye sonrası normale döndüren hastalarda ise daha fazla inotropik kullanım oranları görülmüştür (263, 273). Septik farelerde kalsiyum uygulamasının ardından kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz sinyalleme yoluyla vasküler permeabilitenin arttığını ve bunun organ yetmezliği ve ölüm riskini artırabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, permeabilitedeki en büyük artışın akciğerlerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışma, insan YBÜ kohortlarında kalsiyum uygulaması ile ventilatörden bağımsız günlerin azalması arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (243). Septik hayvan modellerini inceleyen diğer çalışmalar da parenteral kalsiyum uygulamasının hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak iltihabı,

hücre hasarını ve organ yetmezliğini kötüleştirdiğini ortaya koymuştur (249, 250, 252, 274).

Kritik hipokalsemili hastalarda kalsiyum takviyesinin riskleri ve faydalarını değerlendiren bir RCT henüz yapılmamıştır. Ancak birçok gözlemsel çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalardan en geniş kapsamlısı, herhenagi bir nedenle yatmakta olan YBÜ hastalarında yapılan çalışma olup, kalsiyum takviyesinin 28 günlük sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuştur (270). Ancak, sepsis hastalarının oranı ve kalsiyum takviyesi yöntemi rapor edilmemiştir. Bu kohortun bir alt grubunda, kalsiyum takviyesi sonrası YBÜ ve hastane yatış süresinin uzadığı bulunmuştur (268). Ayrıca, iCa 1.01–1.20 mmol/l olan hastalarda kalsiyum uygulaması sonrası 90 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu, ancak iCa seviyesi 1.01 mmol/l'nin altında olan hastalarda faydalı olabileceği bulunmuştur (268). Bazı çalışmalarda, bu olumsuz ilişkinin kalsiyum takviyesi arttıkça daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir (271, 275).

Kalsiyum takviyesinin yanı sıra, YBÜ'ye kabul edilen hastalarda D vitamini takviyesi üzerine artan bir ilgi bulunmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan ve 16 RCT'yi içeren bir sistematik derleme, D vitamini takviyesinin kritik hastalarda klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkiler yapabileceğini, ancak bu bulguların daha kapsamlı bir çalışma ile doğrulanması gerektiğini belirtmiştir (276). D vitamini takviyesinin etkinliği, parenteral olarak uygulandığında ve ciddi eksikliği olan hastalarda daha belirgin gibi görünmektedir (276, 277). Ancak bu etkilerin, kritik hastalarda kalsiyum dengesini yeniden sağlamaktan ziyade, D vitamininin bağışıklık düzenleyici işlevlerine atfedilmesi daha olasıdır. VITdAL-ICU çalışmasında, D vitamini takviyesi yapılan grup ile plasebo grubu arasında sadece 6 aylık takipte iCa seviyelerinde bir fark bulunmuştur, buna karşın 3., 7. ve 28. günlerde serum iCa seviyelerinde bir fark saptanmamıştır (277).

2.3 İyonize Kalsiyum

Kalsiyum başlığında anlatıldığı üzere, vücuttaki kalsiyumun tamamına yakını (%98) kemiklerde bulunmaktadır. Kemik yapıdaki bir diğer eleman olan dişler de hesaba katıldığında bu oran %99'a ulaşmaktadır.

Bunlar haricinde, yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı kalsiyumun kalan %1'lik kısmını oluşturur. Kanda bulunan kalsiyumun tamamına yakını plazmada bulunmaktadır (278). Dolaşımında, kalsiyumun yaklaşık %50'si serbest, yani iyonize kalsiyum olarak bulunur. Tıbbi jargonda iyonize kalsiyum olarak adlandırılmasına karşın, aslında serbest kalsiyum tanımı daha uygun olacaktır. Çünkü vücuttaki tüm kalsiyum iyonik formda bulunur. İyonize olmayan kalsiyum, suyla tepkimeye girebilen yanıcı bir metaldir ve vücutta iyonize olmayan kalsiyum bulunmamaktadır. Buna karşın, tıbbi pratikte iyonize kalsiyum şeklinde kullanılması nedeniyle, bu çalışma dahil iyonize kalsiyum şeklinde ifade edilmesi, anlaşılabilirlik açısından daha doğru olacaktır.

Serbest kalsiyum (%50) dışında kalan kalsiyumunun %40'ı albümin (%80) başta olmak üzere bazı proteinlere (%20) bağlıdır. Kalan %10'luk kısım ise bikarbonat, laktat, sitrat gibi çeşitli organik – inorganik anyonlarda bulunur. Kalsiyumun biyolojik olarak aktif formu serbest kalsiyum – yani iyonize kalsiyumdur (279).

2.3.1 Düzeltilmiş İyonize Kalsiyum

İyonize kalsiyum konsantrasyonu pH'a bağlı olarak değişir, bu nedenle analiz öncesinde numunelerin havaya maruz kalmaması önemlidir. Havaya maruz kalan numunelerde CO₂ kaybı, numunenin alkali hale gelmesine neden olur ve bu da ölçülen iyonize kalsiyum konsantrasyonunu yapay olarak azaltır.

Toplama tüpünün seçimi de kritik bir faktördür. EDTA, sitrat ve oksalat gibi yaygın antikoagülanlar, serbest kalsiyumu kompleksleştirerek iyonize kalsiyum konsantrasyonunu yanlış bir şekilde düşük gösterebilir. İyonize kalsiyum tayini için tercih edilen antikoagülan heparindir, ancak heparin de kalsiyumu bağlayabilen bir polianyondur. Heparin, düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında veya kalsiyumla önceden titre edilmiş "dengeli" bir preparat olarak kullanıldığında, iyonize kalsiyum konsantrasyonunda yalnızca küçük ve tekrarlanabilir bir hataya neden olur (280-283).

Serum da iyonize kalsiyum tayini için kabul edilebilir bir örnek olabilir. Ancak, serum kullanımı ile ilgili bazı sorunlar vardır: pıhtılaşma ve santrifüjleme için gereken süre ve numunenin iyonize kalsiyum cihazına aktarılması gerekliliği,

heparinize tam kandan daha az pratik olmasına yol açar. Heparinize tam kan, laboratuvara varıştan kısa süre sonra, bir örnekleme şırıngasından doğrudan ve anaerobik olarak cihaza sokulabilir.

İyonize kalsiyum ve pH arasındaki ilişki iyi tanımlanmış ve öngörülebilir olduğundan, iyonize kalsiyum konsantrasyonu pH'a göre matematiksel olarak düzeltilebilir. Bu, ölçülen değerden farklı bir pH'ta iyonize kalsiyum konsantrasyonunun (iCa) tahmin edilmesini sağlar ve şu denklemle hesaplanabilir (284, 285):

$$\text{Düzeltilmiş iCa (pH 7.4 iken)} = \text{Hesaplanan iCa} \times [1 - 0,53 \times (7,40 - \text{hesaplanan pH})]$$

Denklemin, yalnızca 7,2 ile 7,6 arasındaki ölçülen numune pH değerleri için geçerlidir; bu aralıkların dışında formül geçersizdir.

pH'a göre düzeltilmiş iyonize kalsiyum konsantrasyonunun raporlanıp raporlanmaması, birkaç faktöre bağlıdır. İyonize kalsiyum konsantrasyonu ile pH arasındaki ilişki in vivo koşullar için önemli olduğundan, genellikle hastanın vücudundaki gerçek iyonize kalsiyum konsantrasyonunu yansıtmak amacıyla düzeltilmemiş değer raporlanır. Ancak, preanalitik faktörler, örneğin aerobik tüp kullanımı, numunenin pH'ını değiştirebilir ve bu da in vivo konsantrasyondan farklı bir ölçülen iyonize kalsiyum konsantrasyonuna yol açabilir.

Eğer hastanın kan pH'ının 7,4'e çok yakın olduğuna dair güçlü kanıtlar varsa, ölçülen iyonize kalsiyumun bu pH'a göre düzeltilmesi, olası numune yanlış kullanımını hesaba katmak için mantıklı bir postanalitik manipülasyon olacaktır. pH düzeltilmesi yapıldığında, bu durum sonuca eklenen bir yorumda açıkça belirtilmelidir, böylece klinisyen yapılan manipülasyonun farkında olur.

2.3.2 Albumine Göre Düzeltilmiş Kalsiyum

Kalsiyum ölçümünün amacı genellikle vücutta aktif olan iyonize kalsiyumu değerlendirmektir. Toplam kalsiyum, serum proteini veya pH anormallikleri bulunmayan birçok kişide iyonize kalsiyumla yakından ilişkilidir ve bu nedenle çoğu durumda doğru bir alternatif olarak kabul edilir. Ancak bazı durumlarda toplam kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasındaki ilişki zayıflayabilir. Bu durum, albümin

seviyelerindeki değişiklikler, kan pH'ındaki dalgalanmalar, albümine bağlanan ilaçlar veya yağ asitleri, alışılmadık serum proteinleri ve beklenmedik küçük anyonların varlığı gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. İki değerlikli katyonları bağlayabilen serum anyonları, bağlı ve iyonize kalsiyum arasındaki dengeyi etkileyebilir.

Kalsiyumun kanda en çok albümine bağlandığı ve albümin moleküllerinin belirli bir pH'ta öngörülebilir miktarda kalsiyum bağladığı göz önüne alındığında, toplam kalsiyum ölçümünü albümin seviyesine göre ayarlamak iyonize kalsiyum konsantrasyonunun daha doğru tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Bu bağlantı uzun süredir bilinmektedir ve 1935'te McLean ve Hastings tarafından bir nomogram yayımlanmıştır (286). Bu nomogram, protein ve toplam kalsiyum ölçümlerinden iyonize kalsiyumu tahmin etmeye yarar. Benzer şekilde, iyonize kalsiyumu toplam kalsiyum, albümin, globulinler ve pH ile ilişkilendiren başka nomogramlar da mevcuttur (287).

Günümüzde ise iyonize kalsiyum konsantrasyonunu tahmin eden nomogramlar pek kullanılmamaktadır. Bunun yerine klinisyenler ve laboratuvarlar, standart toplam kalsiyum referans aralığıyla karşılaştırılmak üzere "albümine göre düzeltilmiş" toplam kalsiyum değerlerini hesaplamak için basit formüller kullanmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan bir formül şu şekildedir:

$$\text{Düzeltilmiş total kalsiyum} = \text{Total ölçülen kalsiyum} + 0,8 \times (4 - \text{ölçülen albumin})$$

Bu formüller, toplam kalsiyumun albümine karşı regresyonunun eğiminden türetilir ve bu nedenle sadece belirli toplam kalsiyum ve albümin ölçüm yöntemleri ve referans aralıkları kombinasyonları için geçerlidir. Ayrıca albümin, toplam kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasındaki özel ilişki sadece belirli hasta grupları için geçerli olabilir. Bu nedenle, sağlıklı bireylerden türetilen bir denklem, diyaliz veya organ nakli hastalarını tam olarak yansıtmayabilir. Ancak, birçok klinisyen bu pratik ve hatırlanması kolay formülü genel hasta popülasyonunda günlük uygulamada kullanmayı tercih etmektedir ve birçok hastane (özellikle ABD dışında) albümin ayarlı kalsiyumu rapor etmeyi tercih etmektedir. Albümin ayarlı kalsiyumun kullanımı tartışmalı olsa da eğer uygulanacaksa, her klinik laboratuvarın ilgili toplam

kalsiyum ve albümin analizlerine ve tercihen ilgili hasta popülasyonuna göre doğrulanmış bir hesaplama kullanması gerekmektedir.

2.3.3 İyonize Hipokalsemi

İyonize hipokalsemi, nöromusküler uyarılabilirlik, nöbetler, tetani ve pareteziler gibi klasik semptomlarla karakterizedir. Bu duruma özgü klinik belirtiler arasında Chvostek işareti (yüz sinirine dokunulduğunda yüz kaslarının kasılması) ve Trousseau işareti (brakiyal arteri sıkıştırdıktan sonra el ve ön kol kas spazmları) bulunur; her ikisi de hipokalseminin nöromusküler uyarılabilirlik üzerindeki etkilerini gösterir. Hiperventilasyonun neden olduğu sirkumoral parestezi, muhtemelen solunum alkalozunun tetiklediği geçici iyonize hipokalsemiden kaynaklanır. Hafif iyonize hipokalsemi genellikle belirgin semptomlara yol açmaz.

Son birkaç on yılda yapılan çok sayıda araştırma, iyonize hipokalseminin hastalıklar sırasında yaygın olduğunu göstermiştir (23, 288-302). Bazı çalışmalarda, hipokalseminin şiddetinin doğrudan hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı olduğu görülmüştür. Hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan büyük bir çalışma (266), bu hastalardaki iyonize kalsiyum seviyelerinin daha düşük bir ortalama normal dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, hastalık sırasında kalsiyumun, akut faz yanıtında gözlemlenen serum protein değişikliklerine benzer şekilde, daha düşük bir homeostatik denge noktasına ayarlandığını düşündürmektedir (303). Bu hipotezi destekleyen çalışmalar, şiddetli hipokalsemiyi kalsiyum tedavisiyle düzeltmenin zor olduğunu göstermektedir (304), bu da şiddetli hastalıklar sırasında iyonize kalsiyum seviyelerini düşük tutan koordineli fizyolojik mekanizmaların varlığını işaret etmektedir. Ancak, kritik derecede hasta olan hastalarda iyonize hipokalsemiyi etkili bir şekilde tedavi etmek için hangi stratejilerin kullanılabileceğini belirleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır. Birçok hayvan çalışması, şiddetli hastalık modellerinde hipokalsemiyi düzeltmenin ölüm oranlarını artırdığını göstermektedir (249, 250), bu da iyonize hipokalseminin hastalık sırasında koruyucu bir rol oynayıp oynamadığını sorgulatmaktadır. Hastanede yatan hastalarda kalsiyum düzeylerini takip etmek ve takviye yapmak ile ilgili plasebo kontrollü, kör randomize çalışmalar yapılmamıştır, ancak konuyla ilgili yakın tarihli bir kanıta dayalı tıp incelemesi (262), parenteral kalsiyum takviyesinin kritik derecede hasta olan hastaların sonuçlarını iyileştirdiğine dair yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir.

Kritik hastalık sırasında iyonize hipokalseminin yaygın olmasına ve bu duruma sahip kritik derecede hasta hastalarda kalsiyum tedavisini destekleyen kanıtların eksikliğine rağmen, yakın takip ve tedavi gerektiren birçok spesifik hipokalsemi nedeni vardır. İyonize hipokalseminin en yaygın nedeni olan paratiroid rezeksiyonu sonrası gelişen iatrojenik hipoparatiroidizmde kalsiyum düzeylerinin izlenmesi ve düzeltilmesi önemlidir. Ayrıca, akut pankreatit, ciddi D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizm ameliyatından sonra kemiğin yeniden mineralizasyonu gibi durumlarda da iyonize hipokalseminin izlenmesi ve düzeltilmesi gereklidir. İyonize kalsiyumun intraoperatif izlenmesi, karaciğer nakli gibi homeostazın bozulduğu durumlarda ve büyük miktarda sitrat (bir kalsiyum şelatörü) içeren kan ürünü transfüzyonlarında da gereklidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve İzni

Bu araştırma, analitik tipte tek merkezli bir kohort çalışmasıdır. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalında 30 Aralık 2023 ile 30 Ağustos 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. 2023/259 protokol numarası ile 29.12.2023 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Evreni

Araştırma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın evrenini, acil servis sarı alanına ve kırmızı alanına enfektif klinikle başvuran 18 yaş üzerindeki tüm hastalar oluşturmuştur.

KTÜ Farabi Hastanesi Acil Servisi her gün 350-400 arası hastanın başvurduğu bir klinikdir. Yapısı gereği 4 farklı alandan oluşmaktadır. Bunlar, yeşil ve sarı alan ile travma ve monitör alanlarıdır. Sarı alan, orta dereceli acil durumların değerlendirildiği kısımdır. Burada, ciddi olmayan, çoğu zaman hayatı tehdit etmeyen ancak ivedi tıbbi değerlendirme gerektiren patolojiler değerlendirilmektedir. Bunlara şiddetli enfeksiyon, akut başlangıçlı karın ağrıları, malignite hastaları örnektir. Kırmızı alan ise en ciddi, hayatı tehdit eden patolojilere sahip hastaların değerlendirildiği alandır. Buradaki hastalara acil tıbbi müdahale gerekmektedir. Bunlara örnek olarak serebrovasküler olay, miyokard infarktüs, septik şok, ciddi solunum sıkıntısı verilebilir.

3.3. Örneklem Seçimi

Enfeksiyon tespit edilen hastalar SOFA skorlamasına göre sepsis açısından değerlendirilmiştir. Sepsis tanısı alan tüm hastalar tanımlanan kriterlere göre septik şok açısından değerlendirilmiş, septik şok tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Sepsis tanısı alıp septik şok olmayan hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. SOFA skrolama sistemi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. SOFA Skorlaması

SOFA SKORU	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
Solunum sistemi					
PaO₂/FiO₂ oranı	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Yeteneği					
Trombosit sayısı (10³/mm³)	>150	≤150	≤100	≤100	≤20
Karaciğer Fonksiyonları					
Billirubin mg/dl	<1.2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Kardiyovasküler Sistem					
Hipotansiyon	Yok	OAB < 70	Dopa ≤5	Dopa >5	Dopa >15
			Dobu	Epi ≤0,1	Epi >0,1
				Nor-Epi ≤0,1	Nor-Epi >0,1
Santral Sinir Sistemi					
Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Fonksiyonları					
Kreatinin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5
İdrar Çıkışı (ml/gün)				<500	<200

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: Fraction of Inspired Oxygen, OAB: Ortalama arter basıncı, Dopa: Dopamin, Dobu: Dobutamin, Epi: Epinefrin, Nor-Epi: Nor-epinefrin

Örnekleme dahil edilen hastalar, son tanılarına göre sepsis ve septik şok olarak 2 gruba ayrılmıştır. Sepsis grubu: Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak SOFA skorunun akut olarak ≥2 puan artması, bunun yanında vazopresör ihtiyacı olmaması olarak belirlenmiştir. Septik şok grubu ise: Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen, OAB ≥65 mmHg sağlamak için vazopresör ihtiyacı ve

laktat seviyesinin >2 mmol/L olması olarak belirlenmiştir. Uygun sıvı resüsitasyonu, OAB <65 mmHg ya da ciddi organ hipoperfüzyonu bulguları olması durumunda, hastalara 3 saat içinde 30cc/kg dengeli solüsyon verilmesi olarak tanımlanmıştır.

3.3.1. Çalışma için belirlenen dışlama kriterleri

- 1 yıl içinde kalsiyum içeren tedavi almış olan
- Çalışmaya katılmayı reddeden ya da onam alınamayan
- Verilerinde eksiklik olan
- Takibinde sepsis/septik şok dışında bir tanı alan
- Tanı alamadan hayatını kaybeden hastalar

çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı GPower 3.1 programı kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05, güç 0.95 ve etki büyüklüğü 0.5 (orta düzey) olarak kabul edildiğinde, kohort grubuna 210 kişi dahil edilmesi, hedeflenen sayıya ulaşıldığında çalışmanın sonlandırılması planlanmıştır.

3.4 Verilerin Niteliği ve Toplanması

Bu çalışmada, 3. Basamak bir sağlık kuruluşunun acil servisi sarı ve kırmızı alanına başvuran 18 yaş üstü tüm hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara SEPSIS-3 kılavuzu ve Surviving Sepsis Campaign 2021 Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetim Kılavuzuna uygun şekilde tedavi rejimleri uygulanmıştır

Oluşturulan veri toplama formunda hastaların, yaş, cinsiyet, ek hastalıkları (diyabetes mellitus hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, organ yetmezlikleri, organ nakli varlığı, diyalize girip girmemesi, koroner arter hastalığı, malignite varlığı, serebrovasküler olay geçmişi, aritmi varlığı ve bunlar dışında kalanlar), kullandığı ilaçlar (oral veya cilt-altı antidiyabetik, antihipertansif, antikoagülan, antiplatelet, immunsupresif tedavi, son 30 günde kemoterapi veya radyoterapi alım öyküsü, kalsiyum kanal blokerleri kullanımı ve bunlar dışında kalanlar) kaydedilmiştir. Hastaların vital bulgularından ateş, nabız sayısı, sistolik-diastolik kan basınçları, ortalama arter basınçları, parmak ucu satürasyon düzeyleri, ateş ve solunum sayısı kaydedilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde acil serviste rutin bakılan bazal metabolik panel, tam kan sayımı, kan gazı ve sepsis şüpheli hastalarda tetkik

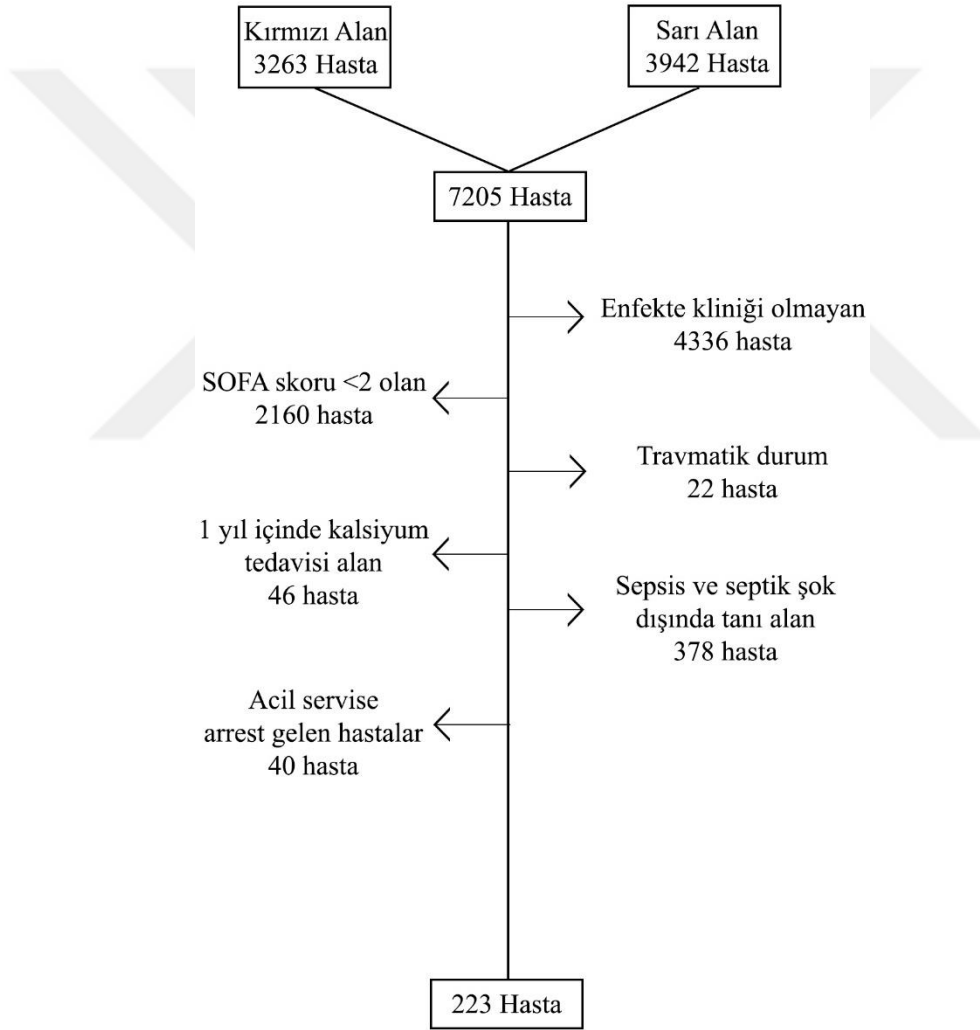
edilen prokalsitonin ile kan kültürü verileri toplanmıştır. İyonize kalsiyum açısından hastaların yalnızca acil servise geliş anındaki veriler değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarını etkilememesi açısından kan tetkikleri hastalardan tam olarak geliş anında, herhangi bir sıvı veya özellikli tedavi verilmeden önce alınmıştır. Hastalara acil servis takiplerinde vazopresör uygulanıp uygulanmadığı ve uygulandıysa toplam kaç farklı ajan uygulandığı kayıt altına alınmıştır. Hastalarda saptanan enfektif odak ya da odaklar kaydedilmiştir. Son olarak, hastaların 7 ve 28 günlük hayatta kalma durumları veri tabanı kullanılarak not edilmiştir. Bahsedilen tüm veriler analizlere dahil edilmiştir.

3.5 İstatistikî Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma (ss), ortanca, minimum ve maksimum (min.-maks.) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız grupların ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılım koşulu sağlandığında Student T testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çok değişkenli gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde post-hoc analizi yapılmıştır. Sepsis ve septik şok tablosunun sağ kalım üzerine etkisi log rank testi kullanılarak incelendi.

4. BULGULAR

Araştırmamızda 30 Aralık 2023 ve 30 Ağustos 2024 tarihleri arasında sarı alanda 3942, kırmızı alanda 3263 hasta olmak üzere toplam 7205 hasta değerlendirilmiştir. Enfekte klinikte olmayan 4336, travma nedeniyle takip edilen 22, kalsiyum tedavisi almakta olan 46, sepsis ve septik şok dışında tanı alan 378, acil servise gelişinde arrest olan 40 hasta analiz dışında tutulmuştur. Toplam 223 hasta analize dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ve hariç tutulan hastalara ait bilgiler Figür 1’de ayrıntılarıyla gösterilmiştir.



Figür 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan hariç tutulan hastaların akış şeması

Araştırmaya dahil edilen 223 sepsis ve septik şok hastasının 130’u (%58,3) erkek, 93’ü (%41,7) kadındır. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 71,3±15,5 (18-99)’dür. Hastaların 8’inin (%3,6) ek hastalığı yok, 36’sının (%16,1)

tek hastalığı, 49'unun (52,0) iki hastalığı, 130'unun (%58,3) üç ve daha fazla sayıda ek hastalığı vardır. . Araştırmaya katılan hastaların 175'inde (%78,5) immunsupresyon yokken, 48'inde (%21,5) immunsupresyon vardır. Immunsupresyon başlığında, hastaların kemoterapi, radyoterapi veya oral immunsupresif tedavi alıyor olmaları değerlendirilmiştir. Oral immunsupresif tedavi olarak steroidler, monoklonal antikorlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve PARP inhibitörleri ifade edilmiştir. Hastaların 15'i (%6,7) ilaç kullanmazken, 33'ü (14,8) tek ilaç, 53'ü (23,8) iki ilaç, 122'si (54,7) üç ve daha fazla sayıda ilaç kullanmaktaydı. Araştırmaya katılan hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	n	%
Yaş (<i>ort±ss, min.-maks.</i>)	71,3±15,5 (18-99)	
Cinsiyet		
Kadın	93	41,7
Erkek	130	58,3
Ek hastalık varlığı		
Yok	8	3,6
Var	215	96,4
Ek hastalık sayısı		
Tek hastalık	36	16,1
İki hastalık	49	22,0
Üç ve üzeri hastalık	130	58,3
Ek hastalık türü		
Diyabet	86	38,6
Hipertansiyon	138	61,9
Solunum sistemi hastalığı	40	17,9
Organ nakli	3	1,3
Karaciğer yetmezliği	9	4,0
Böbrek yetmezliği	43	19,3
Koroner arter hastalığı	42	18,8
Malignite	75	33,6
Serebrovasküler olay öyküsü	27	12,1
Aritmi	56	25,1
İmmüsupresyon varlığı		
Yok	175	78,5
Var	48	21,5
İmmüsupresyon türü		
Kemoterapi/Radyoterapi	24	10,8
İmmüsupresif tedavi	30	13,5
İlaç Kullanımı		
Yok	15	6,7
Var	208	93,3
Kullanılan ilaç sayısı		
Tek ilaç kullanımı	33	14,8
İki ilaç kullanımı	53	23,8
Üç ve üzeri ilaç kullanımı	122	54,7
Kullanılan ilaç türü		
Antidiyabetik	80	35,9
Antihipertansif	139	62,3
Antitrombosit	110	49,3
Kalsiyum kanal blokeri	30	13,5
İmmüsupresif ajan	30	13,5
Kemoterapi/Radyoterapi	24	10,8
Diğer	172	77,1

Araştırmaya dahil olan hastaların vital bulguları değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama ateş değeri $36,8 \pm 0,9$, nabızı $101,4 \pm 24,1$, sistolik kan basıncı $104,5 \pm 31,1$, diastolik kan basıncı $65,4 \pm 19,5$, ortalama arter basıncı $78,4 \pm 22,5$, solunum sayısı $21,9 \pm 5,8$, saturasyon $89,5 \pm 7,7$ 'tir. Hastaların Glasgow koma skoru ortancası 15,0 (3-15)'dir. Hastaların vital bulguları ve GKS'lerinin tanımlayıcı analizleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların vital bulguları ve GKS

	Ort$\pm$SS	Ortanca	Min.-maks.
Vital bulgular			
Ateş	$36,8 \pm 0,9$	36,5	36-41
Nabız	$101,4 \pm 24,1$	100,0	56-170
Sistolik kan basıncı	$104,5 \pm 31,1$	100,0	50-200
Diastolik kan basıncı	$65,4 \pm 19,5$	62,0	20-142
Ortalama arter basıncı	$78,4 \pm 22,5$	76,7	30-153,3
Solunum sayısı	$21,9 \pm 5,8$	20,0	12-50
Saturasyon	$89,5 \pm 7,7$	91,0	65-100
Glasgow koma skoru (GKS)	$13,1 \pm 3,4$	15,0	3-15

Hastaların 83'ü (%37,2) oksijen desteği almamış, 140'ı (%62,8) oksijen desteği almıştır. Hastaların 63'ü (%28,3) basit maske, 28'i (%12,6) rezervuarlı maske, 27'si (%12,1) invazif mekanik ventilatör, 19'u (%8,5) nazal kanül, 4'ü (%1,8) high flow ile oksijen desteği almıştır. Hastaların oksijen desteği ihtiyacına ilişkin tanımlayıcı analizler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların oksijen desteği ihtiyaçı

	n	%
Oksijen desteği		
Yok	83	37,2
Var	140	62,8
Oksijen desteği türü		
Basit maske	63	28,3
Rezervuarlı maske	28	12,6
İnvazif mekanik ventilatör	27	12,1
Nazal kanül	19	8,5
High Flow	4	1,8

Hastaların enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde 15'inin (%6,7) enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Bu hastalar, enfeksiyonun B semptomlarına örneğin ateş, üşüme-titreme, halsizlik gibi semptomlara sahip ancak fizik muayenede enfektif odak saptanamayan hastalardır. Bu hastaların ileri dönük takiplerinde kan kültürlerinde üreme saptanması üzerine analizlere dahil edilmiştir. Hastaların 145'inin (%65,0) enfeksiyon odağı solunum sistemi, 41'inin (%18,4) genitoüriner sistem, 34'ünün (%15,2) gastrointestinal sistem, 13'ünün (%5,8) cilt/ yumuşak doku/ kas/ eklem, 12'sinin (%5,4) cihazla ilişkili odak, 1'inin (%0,4) santral sinir sistemi, 1'inin mediasten ve 1'inin de retiküloendotelyal sistem olduğu tespit edildi ve bu 2 hasta "diğer" kategorisinde sunuldu. Hastaların enfeksiyon odaklarına ilişkin tanımlayıcı analizler Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların enfeksiyon odaklarının dağılımı

Enfeksiyon odağı	n	%
Saptanamadı	15	6,7
Solunum sistemi	145	65,0
Genitoüriner sistem	41	18,4
Gastrointestinal sistem	34	15,2
Cilt/ Yumuşak doku/ Kas/ Eklem	13	5,8
Cihazla ilişkili odak	12	5,4
Santral sinir sistemi	1	0,4
Diğer	2	0,9

Diğer: Mediastinit, retiküloendotelyal sistem

Hastaların iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili parametreleri değerlendirildiğinde, ortalama iyonize kalsiyum değeri $1,1\pm0,1$, kalsiyum değeri $8,5\pm1,1$, inorganik fosfat değeri $4,5\pm2,4$, albümin değeri $31,4\pm5,8$, düzeltilmiş kalsiyum değeri $9,2\pm1,0$ 'dır. Hastaların iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerine ilişkin tanımlayıcı analiz sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. İyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerin tanımlayıcı analizi

	Ort $\pm$ SS	Ortanca	Min.-maks.
İ. kalsiyum(mmol/L)	$1,1\pm0,1$	1,1	0,7-1,6
Ca (mg/dL)	$8,5\pm1,1$	8,6	1,7-12,5
P (mg/dL)	$4,5\pm2,4$	3,8	0,9-15,1
Albümin (g/L)	$31,4\pm5,8$	31,6	15,6-49,5
Corr. Ca (mg/dL)	$9,2\pm1,0$	9,2	2,3-13,7

İ. kalsiyum: İyonize kalsiyum, Ca: Kalsiyum, P: İnorganik fosfat, Corr. Ca: Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum

Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama lökosit değeri $13,2\pm9,0$, ortalama mutlak nötrofil değeri $11,2\pm8,4$, ortalama mutlak lenfosit değeri $1,3\pm2,0$, nötrofil lenfosit oranı (NLR) $18,5\pm53,8$, trombosit $229,7\pm134,5$, kreatinin $2,5\pm2,3$, CRP $160,7\pm115,8$, prokalsitonin $6,6\pm15,1$, baz açığı $-4\pm8,7$ 'dir. Hastaların diğer laboratuvar parametrelerine ilişkin tanımlayıcı analiz sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların diğer laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı analizi

	Ort±SS	Ortanca	Min.-maks.
Lökosit (x10 ³ /μL)	13,2±9,0	11,6	0,1-56,9
#Nötrofil (x10 ³ /μL)	11,2±8,4	9,7	0-54,7
#Lenfosit (x10 ³ /μL)	1,3±2,0	0,9	0-27,3
NLR	18,5±53,8	9,8	0,1-782
Trombosit(x10 ³ /μL)	229,7±134,5	207	6-738
Kreatinin (mg/dL)	2,5±2,3	1,6	0,1-14,6
CRP (mg/L)	160,7±115,8	133,2	3,2-499,1
Prokalsitonin (μg/L)	6,6±15,1	1,0	0-85,5
Baz açığı (mmol/L)	-4±8,7	-2,7	-31,5-27,1
Laktat (mmol/L)	3,5±3,1	2,6	0,7-23,2

#Nötrofil: Mutlak nötrofil sayısı, #Lenfosit: Mutlak lenfosit sayısı, NRL: Nötrofil Lenfosit Oranı, Na: Sodyum, Mg: Magnezyum, P: İnorganik fosfat, Ca: Kalsiyum, Corr. Ca: Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum. CRP: C reaktif protein İ. kalsiyum: İyonize kalsiyum

Vazoaktif ajan almayan hastalar sepsis, vazoaktif ajan alan hastalar septik şok olarak değerlendirilmiştir ve 106 hasta sepsis, 117 hasta septik şok grubunda değerlendirilmiştir. Hastalar aldıkları vazopresör sayısına göre değerlendirildiğinde 98’inde (%43,9) tek vazopresör kullanılmışken, 18’inde (%8,1) iki vazopresör, 1’inde (%0,4) üç ve üzeri sayıda vazopresör kullanılmıştır. Hastalarda vazopresör kullanımına ilişkin tanımlayıcı analizler Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11.Hastalarda vazopresör kullanımı

	n	%
Vazopresör kullanımı		
Yok	106	47,5
Tek vazoaktif ajan ihtiyacı	98	43,9
İki vazoaktif ajan ihtiyacı	18	8,1
Üç ve üzeri vazoaktif ajan ihtiyacı	1	0,4

Hastaların 7. ve 28. günler sonundaki sağ kalım durumları değerlendirildiğinde yedinci gün sonunda hastaların 165'i (%74,0) sağken, 58'i (%26,0) mortalite ile sonuçlanmıştır. Yirmi sekizinci gün sonunda ise hastaların 121'i (%54,3) sağken, 102'si (%45,7) mortalite ile sonuçlanmıştır. Hastaların 7. ve 28. günler sonunda sağ kalım sonuçlarının tanımlayıcı analizi Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların 7. ve 28. günler sonunda sağ kalım sonuçlarının tanımlayıcı analizi

	n	%
Yedi günlük mortalite		
Var	58	26,0
Yok	165	74,0
Yirmi sekiz günlük mortalite		
Var	102	45,7
Yok	121	54,3

Araştırmada sepsis ve septik şok hastalarının bazı tanımlayıcı özellikleri değerlendirilmiş olup; yaş cinsiyet, ek hastalık varlığı ve sayısı, immunsupresyon durumu, ilaç kullanımı ve sayısı değişkenleri açısından hastaların sepsis ve septik şok olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sepsis ve septik şok hastalarının bazı tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Sepsis ve septik şok hastalarının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

	Sepsis n (%)	Septik şok n (%)	p
Yaş (<i>ort±ss,median.</i>)	69,3±16,1 (70,0)	73,1±14,7 (76,0)	0,065
Cinsiyet			0,383
Kadın	41 (44,1)	52 (55,9)	
Erkek	65 (50,0)	65 (50,0)	
Ek hastalık varlığı			1,000
Yok	4 (50,0)	4 (50,0)	
Var	102 (47,4)	113 (52,6)	
Ek hastalık sayısı			1,000
Yok	4 (50,0)	4 (50,0)	
Tek hastalık	17 (47,2)	19 (52,8)	
İki hastalık	23 (46,9)	26 (53,1)	
Üç ve üzeri hastalık	62 (47,7)	68 (52,3)	
İmmunsupresyon varlığı			0,172
Yok	79 (45,1)	96 (54,9)	
Var	27 (56,3)	21 (43,8)	
İlaç Kullanımı			0,545
Yok	6 (40,0)	9 (60,0)	
Var	100 (48,1)	108 (51,9)	
İlaç Sayısı			0,890
Yok	6 (40,0)	9 (60,0)	
Tek ilaç kullanımı	17 /51,5)	16 (48,5)	
İki ilaç kullanımı	26 (49,1)	27 (50,9)	
Üç ve üzeri ilaç kullanımı	57 (46,7)	65 (53,3)	

Sepsis ve septik şok hastalarının vital parametreleri değerlendirildiğinde, bu iki grubun arasında sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken; ateş, nabız, solunum sayısı ve satürasyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sistolik kan basıncı sepsis hastalarında 123,2±26,5 mmHg, septik şok hastalarında ise 87,6±24,8 mmHg olup; septik şok hastalarının sistolik kan basıncı sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Diastolik kan basıncı sepsis hastalarında

75,7±17,6 mmHg, septik şok hastalarında ise 55,9±16 mmHg olup; septik şok hastalarının diastolik kan basıncı sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,001). Ortalama arter basıncı sepsis hastalarında 91,6±19,3 mmHg, septik şok hastalarında ise 66,6±18,2 mmHg olup; septik şok hastalarının ortalama arter basıncı sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,001). Glasgow koma skoru sepsis hastalarında 14,4±1,4, septik şok hastalarında ise 12±4,3 olup; septik şok hastalarının Glasgow koma skoru sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,001). Sepsis ve septik şok hastalarının vital parametreleri ve Glasgow koma skorlarının karşılaştırılmasına ilişkin analizler Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. Sepsis ve septik şok hastalarının vital parametreleri ve Glasgow koma skorlarının karşılaştırılması

	Sepsis		Septik şok		p
	ort±ss	median	ort±ss	median	
Vital bulgular					
Ateş	36,8±0,9	36,5	36,8±0,9	36,5	0,860
Nabız	99,7±22,9	100	103±25,2	97	0,442
Sistolik kan basıncı (mmHg)	123,2±26,5	120	87,6±24,8	81	<0,001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75,7±17,6	70	55,9±16	56	<0,001
Ortalama arter basıncı (mmHg)	91,6±19,3	90	66,6±18,2	65	<0,001
Solunum sayısı	21,5±5	20	22,2±6,4	20	0,826
Saturasyon	89,8±7,2	92	89,3±8,1	90	0,869
Glasgow koma skoru (GKS)	14,4±1,4	15	12±4,3	15	<0,001

Sepsis ve septik şok hastalarının iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde bu iki grup arasında inorganik fosfat ve albümin düzeyleri açısından anlamlı farklılık

saptanmıştır. İnorganik fosfat düzeyi sepsis hastalarında ortalama $4,0 \pm 1,6$ septik şok hastalarında ise ortalama $5,1 \pm 2,8$ olup, septik şok hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (0,006). Albümin düzeyi sepsis hastalarında ortalama $33,0 \pm 5,3$, septik şok hastalarında ortalama $30 \pm 5,8$ olup, septik şok hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($<0,001$). Sepsis ve septik şok hastalarının iyonize kalsiyum ile kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin analiz Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. İyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerin sepsis ve septik şok hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Sepsis		Septik şok		p
	ort $\pm$ ss	median	ort $\pm$ ss	median	
İ.Kalsiyum(mmol/L)	$1,1 \pm 0,1$	1,1	$1,1 \pm 0,1$	1,1	0,106
Ca (mg/dL)	$8,6 \pm 0,9$	8,6	$8,4 \pm 1,2$	8,5	0,415
P (mg/dL)	$4,0 \pm 1,6$	3,5	$5,1 \pm 2,8$	4,1	0,006
Albümin (g/L)	$33,0 \pm 5,3$	33,2	$30 \pm 5,8$	29,9	<0,001
Corr. Ca (mg/dL)	$9,2 \pm 0,9$	9,1	$9,2 \pm 1,2$	9,3	0,307

Sepsis ve septik şok hastalarının biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, bu iki grup arasında laktat, baz açığı, prokalsitonin (PCT), açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilirken; lökosit, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, NLR, trombosit, kreatinin, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Laktat düzeyi sepsis hastalarında ortalama $2,6 \pm 1,8$, septik şok hastalarında ise $4,3 \pm 3,7$ olup; septik şok hastalarında laktat düzeyi sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Baz açığı sepsis hastalarında ortalama $-2,4 \pm 7,1$, septik şok hastalarında ise $-5,5 \pm 9,7$ olup; septik şok hastalarında baz açığı sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,003$). PCT değeri sepsis hastalarında ortalama $5,6 \pm 13,5$, septik şok hastalarında ise $7,7 \pm 16,6$ olup; septik şok hastalarının PCT değeri sepsis hastalarına göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,018). Sepsis ve septik şok hastalarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Sepsis ve septik şok hastalarının diğer biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

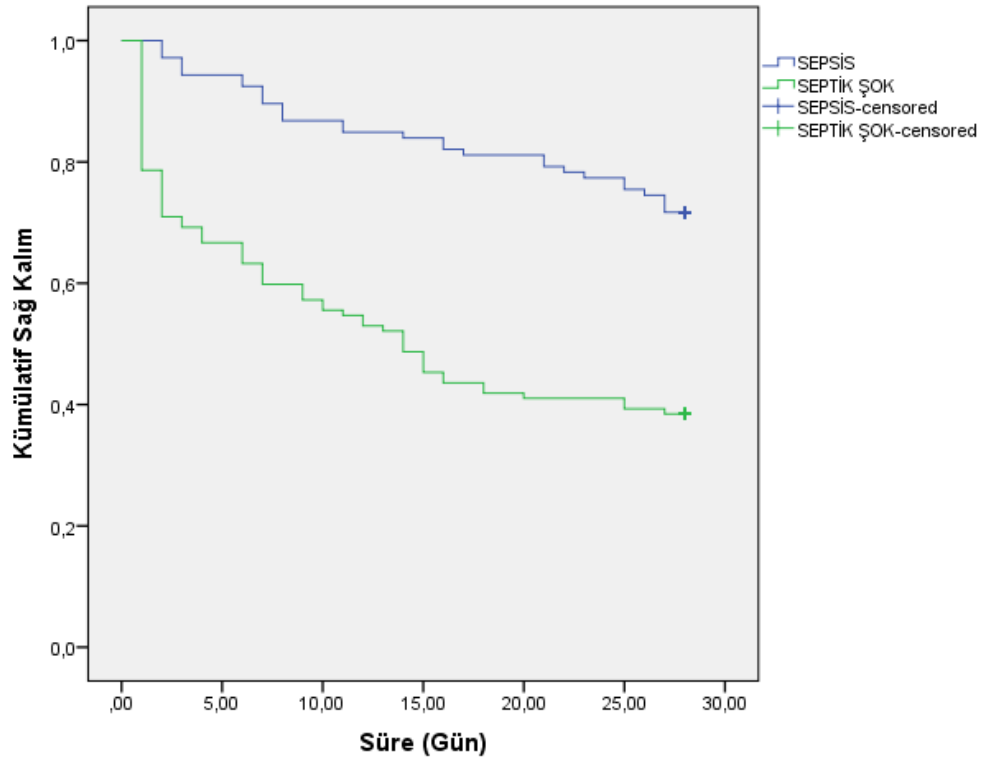
	Sepsis		Septik şok		p
	ort±ss	median	ort±ss	median	
Lökosit (x10 ³ /µL)	12,0±8,0	10,8	14,3±9,8	12,9	0,060
#Nötrofil(x10 ³ /µL)	10,1±7,5	8,3	12,2±9,1	11,2	0,650
#Lenfosit (x10 ³ /µL)	1,0±0,9	0,8	1,5±2,6	1	0,119
NLR	22,0±76,2	9,6	15,4±16,6	10	0,875
Trombosit(x10 ³ /µL)	238,2±136,8	214,5	222±132,5	207	0,419
Kreatinin (mg/dL)	2,4±2,5	1,5	2,5±2,1	1,7	0,295
CRP (mg/L)	153,7±110,0	128,8	167±120,9	139	0,473
Prokalsitonin (µg/L)	5,6±13,5	0,6	7,7±16,6	1,6	0,018
Baz açığı (mmol/L)	-2,4±7,1	-1,9	-5,5±9,7	-5,5	0,003
Laktat (mmol/L)	2,6±1,8	2,2	4,3±3,7	2,9	<0,001

Sepsis ve septik şok grupları sağ kalım açısından 28 gün takip edilmiştir. Sepsis grubunun ortalama sağ kalım süresi 23,9 gün, septik şok grubunun ise 14,9 gün olup septik şok grubunun genel sağ kalım süresi sepsis grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001). Sepsis ve septik şok gruplarının genel sağ kalımlarına ilişkin yapılan log-rank analizi sonuçları Tablo17’de ve Şekil 1’de sunulmuştur.

Tablo 17. Hastaların genel sağ kalımları

	Ortalama Sağ Kalım Süresi (gün)	%95 GA	p
Sepsis	23,858	22,318-25,399	<0,001
Septik şok	14,949	12,840-17,057	
Toplam	19,184	17,734-20,634	

Şekil 1. Hastaların genel sağ kalımları



Araştırmada sepsis ve septik şok gruplarının 7. gün ve 28. gün sonundaki sağ kalım durumları değerlendirilmiş olup, sepsis ve septik şok grupları arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Hastaların 7. gün sonunda sağ kalımları değerlendirildiğinde sepsis hastalarının 11'i (%10,4), septik şok hastalarının 47'si (%40,2) mortaliteyle sonlanmıştır ve buna göre septik şok hastalarında 7. gün sonunda mortaliteyle sonlanma sıklığı sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların 28. gün sonunda sağ kalımları değerlendirildiğinde sepsis grubunun 30'u (%28,3), septik şok grubunun 72'si (%61,5) mortaliteyle sonlanmıştır ve buna göre septik şok grubunda 28. Gün sonunda mortalite olma sıklığı sepsis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların sepsis ve septik şok durumlarına göre 7. ve 28.günlerdeki sağ kalım sonuçlarına ilişkin analiz sonuçları Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. Sepsis ve septik şok grubundaki hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumlarının karşılaştırılması

	Sepsis n (%)	Septik şok n (%)	p
Yedi günlük mortalite			<0,001
Var	11 (10,4)	47 (40,2)	
Yok	95 (89,6)	70 (59,8)	
Yirmi sekiz günlük mortalite			<0,001
Var	30 (28,3)	72 (61,5)	
Yok	76 (71,7)	45 (38,5)	

Hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumları; iyonize kalsiyum, total kalsiyum, fosfat ve albümin düzeylerine göre karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 19’da sunulmuştur. Buna göre acil serviste, 7 gün içinde ve 28 gün içinde mortalite ile sonuçlanan hastalarda inorganik fosfat düzeyi sağ kalan hastalara göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). 7 gün ve 28 gün içinde mortalite ile sonuçlanan hastaların albümin düzeyleri sağ kalan hastalara göre düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Tablo 19. 7 ve 28 günlük mortalite durumlarına göre iyonize kalsiyum ile kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

		İyonize Kalsiyum		Total Kalsiyum		Fosfat		Albümin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var	1,08	0,563	8,50	0,797	5,70	<0,001	29,17	0,001
	n:58	±0,14		±1,23		±3,01		±5,94	
	Yok	1,08		8,54		4,12		32,21	
	n:165	±0,11		±1,04		±1,93		±5,50	
28 günlük mortalite	Var	1,09	0,239	8,57	0,510	5,39	<0,001	29,61	<0,001
	n:102	±0,13		±1,16		±2,77		±5,75	
	Yok	1,07		8,50		3,82		32,96	
	n:121	±0,10		±1,03		±1,65		±5,34	

Sepsis grubundaki hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumları; iyonize kalsiyum, total kalsiyum, fosfat ve albümin düzeylerine göre karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 20’de sunulmuştur. 7 gün içinde ve 28 gün içinde mortalite ile sonuçlanan hastalarda iyonize kalsiyum, total kalsiyum, inorganik fosfat ve albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20. Sepsis hastalarının mortalite durumlarına göre iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerinin karşılaştırılması

Sepsis		İyonize Kalsiyum		Total Kalsiyum		Fosfat		Albümin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var	1,07	0,37	8,40	0,36	3,44	0,28	31,83	0,43
	n:11	±0,06		±0,58		±1,42		±6,42	
	Yok	1,10		8,67		4,02		33,15	
	n:95	±0,12		±0,95		±1,63		±5,14	
28 günlük mortalite	Var	1,12	0,15	8,75	0,44	4,07	0,69	31,90	0,17
	n:30	±0,11		±0,87		±1,64		±5,32	
	Yok	1,09		8,60		3,92		33,46	
	n:76	±0,11		±0,94		±1,61		±5,22	

Septik şok grubundaki hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumları; iyonize kalsiyum, total kalsiyum, fosfat ve albümin düzeylerine göre karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 21’de sunulmuştur. 7 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan septik şok hastalarında inorganik fosfat düzeyi, mortaliteyle sonuçlanmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$). 28 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan septik şok hastalarının inorganik fosfat düzeyi, sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($<0,001$). 7 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan hastaların albümin düzeyi, sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,01$). 28 gün içinde mortal seyreden septik şok grubu hastaların albümin düzeyi de, sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 21. Septik şok hastalarının 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ilişkili parametrelerinin karşılaştırılması

Septik Şok		İyonize Kalsiyum		Total Kalsiyum		Fosfat		Albümin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var n:47	1,09 ±0,17	0,39	8,68 ±1,43	0,27	5,67 ±2,86	0,009	27,83 ±5,67	0,01
	Yok n:70	1,06 ±0,10		8,39 ±1,14		4,27 ±2,30		30,97 ±5,77	
28 günlük mortalite	Var n:72	1,08 ±0,15	0,22	8,58 ±1,31	0,38	5,59 ±2,81	<0,001	28,27 ±5,67	0,001
	Yok n:45	1,05 ±0,09		8,36 ±1,16		3,65 ±1,74		32,15 ±5,51	

İyonize kalsiyum, kalsiyum, inorganik fosfat ve albümin düzeyleri, 7 gün içinde ve 28 gün içinde ölen sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya dair analiz Tablo 22’de sunulmuştur. Buna göre, inorganik fosfat düzeyi, 7 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan septik şok grubunda, sepsis grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). 28 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan septik şok hastalarının inorganik fosfat düzeyleri, aynı sonlanımdaki sepsis hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Aynı analiz albüminle yapıldığında, 28 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan septik şok grubunda albümin düzeyleri sepsis grubuna göre daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0,008$).

Tablo 22. İyonize kalsiyum ve kalsiyum ile metabolizması ilişkili parametrelerin 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılması

Sonlanıma Göre Sepsis ve Septik Şok Grupları Arasında		İyonize Kalsiyum		Total Kalsiyum		Fosfat		Albümin	
		Düzey	p	Düzey	p	Düzey	P	Düzey	p
7 Gün İçinde Mortalite Olan Vakalar	Sepsis n:11	1,06 ±0,06	0,623	8,40 ±0,57	0,61	3,44 ±1,41	<0,001	31,82 ±6,41	0,142
	Septik Şok n:47	1,08 ±0,16		8,53 ±1,34		6,18 ±3,05		28,54 ±5,72	
28 Gün İçinde Mortalite Olan Vakalar	Sepsis n:30	1,12 ±0,11	0,137	8,75 ±0,87	0,26	4,06 ±1,64	<0,001	31,90 ±5,32	0,008
	Septik Şok n:72	1,08 ±0,14		8,50 ±1,26		5,95 ±2,96		28,64 ±5,68	

Sepsis ve septik şok grubu arasında anlamlı farklılık saptanan laktat, baz açığı ve prokalsitoninin tüm hasta gruplarında 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan – sağ kalan hastalar arasındaki analiz Tablo 23’te sunulmuştur. Buna göre laktat düzeyi, hem 7 gün hem de 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Aynı şekilde baz açığı, 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$, $p=0,001$). Bu hasta grupları arasında prokalsitonin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 23. Laktat, baz açığı ve prokalsitoninin 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması

		Laktat		Baz açığı		Prokalsitonin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var n:58	5,47 ±4,77	<0,001	-7,60 ±11,35	0,003	6,87 ±15,84	0,51
	Yok n:165	2,75 ±1,65		-2,74 ±7,09		6,49 ±14,85	
28 günlük mortalite	Var n:102	4,58 ±3,92	<0,001	-6,08 ±10,23	0,001	6,89 ±15,98	0,22
	Yok n:121	2,51 ±1,51		-2,25 ±6,61		6,32 ±14,32	

Laktat, baz açığı ve prokalsitonin, sepsis grubunun 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanma durumuna göre analiz edilmiştir ve bu analiz Tablo 24’te sunulmuştur. Analize göre laktat düzeyi, sepsis grubunda 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan grupta sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,003$). Baz açığı düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Prokalsitonin, 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,04$).

Tablo 24. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin sepsis grubunda 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması

Sepsis		Laktat		Baz açığı		Prokalsitonin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var n:11	3,35 ±0,14	0,14	-1,52 ±7,74	0,68	11,44 ±25,6	0,12
	Yok n:95	2,51 ±1,67		-2,45 ±7,04		4,88 ±11,33	
28 günlük mortalite	Var n:30	3,42 ±2,27	0,003	-3,12 ±6,46	0,48	9,76 ±20,19	0,04
	Yok n:76	2,27 ±1,46		-2,05 ±7,33		3,87 ±9,25	

Laktat, baz açığı ve prokalsitonin, septik şok grubunun 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanma durumuna göre analiz edilmiştir ve bu analiz Tablo 25’te sunulmuştur. Laktat düzeyi, septik şok grubunda olup 7 gün ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda sağ kalanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Baz açığı düzeyi, 7 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,04$).

Tablo 25. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin sepsis grubunda 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre karşılaştırılması

Septik Şok		Laktat		Baz açığı		Prokalsitonin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 günlük mortalite	Var n:47	5,68 ±5,40	<0,001	-7,10 ±11,99	0,04	5,16 ±10,64	0,30
	Yok n:70	3,09 ±1,59		-3,15 ±7,20		9,17 ±19,17	
28 günlük mortalite	Var n:72	4,68 ±4,34	0,01	-5,82 ±11,13	0,07	5,23 ±13,13	0,08
	Yok n:45	2,94 ±1,54		-2,62 ±5,23		11,67 ±20,81	

Laktat, baz açığı ve prokalsitonin, 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılmıştır ve buna dair analiz Tablo 26’da verilmiştir. Laktat düzeyi, 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan septik şok hastalarında, aynı süreçte mortaliteyle sonlanan sepsis hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,02$, $p=0,014$). Septik şok olup 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonuçlanan hasta grubunda baz açığı sepsis hastalarına göre artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$, $p=0,02$). Prokalsitonin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 26. Laktat, baz açığı ve prokalsitonin düzeyinin 7 ve 28 günlük mortalitelerine göre sepsis ve septik şok hastaları arasında karşılaştırılması

		Laktat		Baz Açığı		Prokalsitonin	
		Düzy	p	Düzy	p	Düzy	p
7 Gün İçinde Mortalite Olan	Sepsis n:11	3,34 ±2,59	0,02	-1,51 ±7,73	0,01	11,43 ±25,67	0,4
	Septik Şok n:47	5,97 ±5,04		-9,03 ±11,65		5,47 ±11,53	
28 Gün İçinde Mortalite Olan	Sepsis n:30	3,41 ±2,26	0,014	-3,11 ±6,45	0,02	9,74 ±20,19	0,2
	Septik Şok n:72	5,07 ±4,35		-7,32 ±11,25		5,41 ±13,27	

5. TARTIŞMA

Sepsis ve septik şok hem dünya genelinde hem de ülkemizde yüksek mortalite oranlarıyla seyreden ciddi klinik durumlardır. İnsanlık tarihi boyunca tıbbın odak noktalarından biri olan sepsis, ilk tanımlamalardan bu yana dikkatle incelenmeye devam etmektedir. Modern tıptaki tüm ilerlemelere rağmen, sepsisin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış ve kesin bir tedavi modalitesi geliştirilememiştir. Sepsis tanımı ise hala tam olarak netleşmiş değildir. Septik şokun hangi hastalarda gelişeceğini öngörmek için bazı biyokimyasal parametreler kullanılabilmektedir, ancak bu parametrelerin güvenilirliği düşüktür. Sepsisin karmaşık yapısı, tüm organ sistemlerini etkilemesi ve hücrese düzeyde çoklu mekanizmaların devreye girmesi, bu klinik durumu tanımlamayı zorlaştırmaktadır. Septik şok, erken dönemde fark edilip tedavi edilmediği takdirde, çoğu vakada ölümle sonuçlanmaktadır.

Ülkemizde acil servis başvuruları, bir takvim yılı içinde tüm hastane başvurularının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Sepsis veya septik şok gelişen hastalar için de ilk başvuru noktası genellikle acil servislerdir. Kimi zaman yeşil triyaj kategorisinde değerlendirilebilecek kadar sili klinik belirtilerle ortaya çıkabilen sepsis, aslında acil müdahale gerektiren ciddi bir tablodur ve hızla tanınarak tedaviye başlanması hayati önem taşır. Bu nedenle, çok sayıda hasta başvurusu arasında durumu hızla kötüleşebilecek hastaların zamanında fark edilmesi gerekmektedir. Sepsis ve septik şok vakalarında yalnızca triyaj seviyesinin yükseltilmesi yeterli olmayabilir; bu hastalarda tanı ve tedavi çoğu zaman eş zamanlı yürütölmek zorundadır. Gelişinde aslında septik şokta olan hastalara vazopresör tedavi, 3 saatlik sıvı yüklemesini takiben uygulanmaktadır. Hastalarda henüz septik şokun neden olduğı perfüzyon bozuklukları gelişmeden, sıvı resüsitasyonu öncesinde hastaların septik şokta olduğı anlaşılabilirse, erken dönemde vazopresör ajan başlanılıp perfüzyon artırılabilir, antibiyotik uygulaması daha erken saatlerde gerçekleştirilebilir. Bunlar sağlandığında bu hastalarda mortalite ve morbidite azaltılabilir. Bu çalışmada da bu hedef doğrultusunda bir biyobelirteç olan iyonize kalsiyum düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, kliniğimize on aylık bir periyotta başvuran ve nihai tanısı sepsis veya septik şok olan 223 hastanın demografik verileri, vital bulguları, laboratuvar parametreleri ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Primer sonlanımımız, sepsis ve septik şok hasta grupları arasında iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin düzeylerini karşılaştırmaktı. Sekonder sonlanımımız, sepsis ve septik şok hasta grupları arasında diğer biyokimyasal parametrelerin düzeylerini karşılaştırmaktı. Tersiyer sonlanımımız ise, sepsis ve septik şok hasta grupları arasında iyonize kalsiyum ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili biyokimyasal parametrelerin ve diğer biyokimyasal parametrelerin 7 günlük ve 28 günlük mortalite ile ilişkisini araştırmaktı. Çalışmamızda sepsis grubuna dahil edilen 106 hastanın ortalama iyonize kalsiyum düzeyi 1.1 ± 0.1 , septik şok hasta grubuna dahil edilen 117 hastanın iyonize kalsiyum düzeyi ve standart sapması 1.1 ± 0.1 olarak saptanmıştır ve bu sonuçlar literatürle uyumludur. Yapılan çok sayıda çalışmada, sepsis ve septik şok, majör cerrahi sonrası yoğun bakım takibi, yanık hastaları, kötü klinikteki pankreatit hastaları gibi kritik hasta gruplarında iyonize kalsiyum düzeyinde düşüklük yüksek oranlarda saptanmıştır (254). Desai ve Gehab'ın çalışmasında, kritik hasta gruplarında ve özellikle sepsiste %70'e varan oranlarda hem total hem iyonize kalsiyum düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (296). Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatırılan 88 hastada hipokalsemi insidansı ve klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların %70'inde yani 88 hastanın 62'sinde hem total hem de iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. Zivin ve arkadaşlarının 2001 yılında YBÜ'de takip edilen 199 hastanın verileriyle yaptığı çalışmada, %88 oranında iyonize kalsiyum düzeyinde düşüklük saptanmıştır (297). Bu çalışmada hipomagnezemi, daha yüksek kan transfüzyon sayısı ve akut böbrek hasarının varlığı, her biri tek başına olmak üzere düşük iCa düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır. Hastbacka tarafından 2003 yılında 941 YBÜ hastasının verileriyle yapılan çalışmada, hastaların %85'inde iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüklük saptanmıştır (299). İyonize kalsiyum alt sınırı olarak 1.16 mmol/L belirlenmiştir. Çalışmamızı yaptığımız KTÜ Farabi Hastanesi Acil Servisinde tetkik edilen kan gazı numuneleri için de alt sınır 1.15 mmol/L'dir. Bu açıdan çalışmamız literatürdeki çoğu çalışma ile uyumludur.

Kalsiyum seviyelerinde düşüklük olması durumunda, klinisyenlerin ilk olarak soracağı soru kalsiyum replasmanının gerekliliği olacaktır. Endokrinoloji cemiyetinin endokrin aciller kılavuzunda hipokalsemi üstüne verdiği öneriler mevcuttur. Bu kılavuzda, orta ve hafif hipokalsemide, hipokalsemiye özel semptomlar olmadıkça replasman yapılması önerilmemektedir (305). Bu semptomlar arasında en başta kardiyak ileti bozuklukları, nöromusküler irritabilite ve tetani olarak sayılabilir. Bunun yanında baş ağrısı, bulantı-kusma gibi non-spesifik semptomlar da görülebilir. Ciddi hipokalsemi yani kalsiyum seviyesinin 7.6 mg/dL'nin altına düşmediği durumlarda kalsiyum replasmanı önerilmemektedir. Kalsiyum replasmanı riskleri olan bir işlemdir ve tromboflebit, kardiyotoksisite, hipotansiyon gibi yan etkileri vardır. İnfüzyon sırasında cilt altına kaçması durumunda bölgede nekroza sebebiyet verebilir.

Günümüz itibariyle kritik hasta bakımıyla ilgili öneri veren hiçbir kılavuz, bu hasta gruplarında rutin kalsiyum replasmanı önermemektedir. Bunun ana nedenlerinden biri replasmanla ilgili net bir sınır koyulmamış olmasıdır. Replasman yapılan 2689 ve yapılmayan 3072 hastanın çalışmaya alındığı, benzer özellikler taşıyan 993 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, kalsiyum replasmanı yapılan hastalarda YBÜ yatış süresinin arttığı ortaya konmuştur (268). Bu çalışmada kalsiyum replasmanının şekli belirtilmemiştir. Bunların yanında, SOFA skoru 3 ve daha düşük olan hastalarda, kalsiyum replasmanı yapmanın mortaliteyi artırdığı ortaya konmuştur. SOFA skoru 9 ve üstüne olan hastalarda ise mortalitenin azaldığı saptanmıştır.

Giuliano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kritik olarak değerlendirilen 194 hastadan kalsiyum seviyesinde ciddi düşüklük olan hastalara 2-4 gram, hafif ve orta seviyede düşüklük olan hastalara ise 1-2 gram kalsiyum glukonat IV olarak uygulanmıştır (263). Bunun sonucunda, iyonize kalsiyum seviyesinin replasmanla artırmak, normal aralığa gelmediği müddetçe mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Normal düzeye gelenlerde ise vazopresör ihtiyacının azaldığı saptanmıştır.

Yoğun bakımda takip edilen 1038 hastanın dahil edildiği 2013 yılında yapılan bir çalışmada, hastalar ciddi iyonize kalsiyum düşüklüğü (<0.9 mmol/L), hafif iyonize kalsiyum düşüklüğü (0.9-1.1), normokalsemik (1.1-1.3) olarak gruplara

ayrılmıştır. Bunun yanında total kalsiyum düzeyi 8.8 mg/dL olan hastalara günde 1 kez 1 gram intravenöz kalsiyum glukonat uygulaması yapılmıştır. Sonuç olarak, ciddi hipokalsemisi olan hastaların daha uzun süre YBÜ’de kaldığı ortaya konmuştur ancak replasman yapılan ve yapılmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada da kalsiyum replasmanının mortalite üstüne etkisi olmadığı saptanmıştır (264).

İyonize kalsiyum seviyesinde düşüklük saptanması durumunda, kalsiyum replasmanı makul bir seçenek gibi görülebilir. Buna karşın literatürde replasman ile mortalitenin azaltılmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ek olarak ana kılavuzlar, hipokalseminin majör ve hayatı tehdit eder bulguları olmadığı müddetçe replasman önermemektedir. Bu açıdan, kalsiyum replasmanı üzerine çalışmalar sürdürülmelidir. İyonize kalsiyum seviyesindeki düşüklük replasmana dirençliyse ve kalsiyum seviyelerindeki yükselme klinik ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmuyorsa kalsiyum uygulaması erken dönemde sonlandırılmalıdır (257). Kalsiyum replasmanı ve klinik sonuçlarıyla ilgili bazı çalışmalar ve sonuçları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Kalsiyum replasmanı ve klinik sonuçlarıyla ilgili bazı çalışmalar

Referans	Ülke	Metod	Hasta Sayısı	Hasta Tipi	Hipokalsemi Sıklığı	Kalsiyum Uygulaması	Ana Bulgular
Steele <i>et al.</i>	Birleşik Krallık	Retrospektif Gözlem	1038	Karışık YBÜ	55%	%78'i hasta kalsiyum glukonati parenteral olarak almıştır	Kalsiyum uygulamasının mortalite veya serum kalsiyumunun normal değerlere dönmesi ile ilişkili olmadığı görüldü.
Collage <i>et al.</i>	United States	Retrospektif Gözlem	526	Sepsis	72%	%18'ine parenteral olarak kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorür verilmiştir	Kalsiyum uygulamasının mortalite artışı, böbrek fonksiyon bozukluğu riskinin artışı ve görme alanı disfonksiyonunun azalması ile ilişkili olduğu görüldü.
Zhang <i>et al.</i>	China	Retrospektif Gözlem	32551	Karışık YBÜ	NR	%33'ü uygulama almıştır (tipi bilinmiyor). Ortanca kalsiyum alımı 13,9 mmol idi.	Kalsiyum takviyesinin 28 ve 90 günlük mortaliteyi iyileştirdiği görüldü.
Dotson <i>et al.</i>	United States	Retrospektif Gözlem	259	Parenteral nütrisyona alan karışık YBÜ hastaları	80%	%79'u kalsiyum glukonati parenteral olarak almıştır	Kalsiyum uygulaması mortalite, akut solunum yetmezliği ve yeni başlangıçlı şokla ilişkilendirilmiştir. Olumsuz sonuç olasılığı kalsiyum dozu arttıkça artmıştır.
He <i>et al.</i>	China	Retrospektif Gözlem	5761	Sepsis	70%	%47'si ilaç almıştır (tipi bilinmiyor).	Kalsiyum uygulaması, iCa düzeyleri 1,01-1,20 mmol/l olduğunda daha yüksek hastane mortalitesiyle ilişkilendirildi. SOFA skoru ≤ 4 olduğunda kalsiyum takviyesi daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildi ancak SOFA skoru ≥ 8 olduğunda ve şiddetli hipokalsemi durumunda (iCa <1,01 mmol/l) faydalıydı.
M. Melchers, H.P.F.X. Moonen, T.S. Breeman, <i>et al.</i> unpublished observation)	Netherlands	Retrospektif Gözlem	1320	Karışık YBÜ	83%	%52'si 2000 mg'lık ortalama dozajla parenteral olarak kalsiyum glukonat almıştır	Kalsiyum uygulaması sepsis ve hafif hipokalsemi (iCa 1,06-1,15 mmol/l) olan hastalarda şokun çözülmesine kadar geçen sürenin uzaması ve 180 günlük sağ kalımın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda sepsis ve septik şok grupları arasındaki iyonize kalsiyum düzeylerinin farkı analiz edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun yanında hastaların 7 ve 28 gün içindeki mortalite durumları, sepsis hastalarının 7 ve 28 gün içindeki mortalite durumları, septik şok hastalarının 7 ve 28 gün içindeki mortalite durumları, 7 gün içinde ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan sepsis ve septik şok hastalarının kendi aralarında olmak üzere iyonize kalsiyum düzeylerindeki farklılık analiz edilmiştir. Hiçbir grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Egi ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yaptığı, 7024 hastanın dahil edildiği değerlendirmede, toplamda 177578 kez, her hastadan ortalama 4.5 saatte bir kan gazı analizi yapılmıştır. Sonuç olarak ortalama iyonize kalsiyum düzeyi 1.11 mmol/L olarak saptanmıştır ve çalışmamız bu açıdan literatürdeki bu çalışmayla da uyumludur. Buna karşın, YBÜ kabul sonrası hastalarda en az 1 kez iyonize kalsiyum seviyesinde düşüklük saptanması mortaliteyle ilişkili olarak değerlendirilmiş. İyonize kalsiyum düzeyi düştükçe mortalitenin arttığı ortaya konmuş. 0.8 değerinin altında mortalite %150, 0.9 değerinin altında %108 ve <1.15 değerlerinde mortalitenin %46 arttığı saptanmış. Bunun yanında sırasıyla 1.25, 1.35 ve 1.45 değerinin üstünde mortalitenin aynı sırayla %100, %162 ve %190 oranında arttığı saptanmış. Buradan anlaşılacağı üzere, iyonize kalsiyumun yalnızca normal aralığın altına düşmesi değil normal aralığın üstüne çıkması da mortaliteyle ilişkilidir. Bir çıkarım yapılacak olursa, iyonize kalsiyum düzeyinin normalizasyonunu sağlayan mekanizmalardaki bozukluk artmış mortalite sonuçlanmaktadır.

Zhang ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada toplam 15409 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %62'sinde iyonize kalsiyum açısından düşüklük saptanmıştır. Mortaliteyle sonuçlanan hastaların kabul anındaki iyonize kalsiyum düzeyi daha düşük saptanmıştır. Buna ek olarak orta dereceli hipokalsemisi olan (0.8-0.9) hastaların hafif hipokalsemik (0.9-1.1) olanlara göre artmış mortaliteyle seyrettiği saptanmıştır.

Wang ve arkadaşları, 10207 hastayı dahil ettikleri çalışmada, tamamında akut böbrek hasarı olan kritik hasta grubundaki hastaları değerlendirmiştir. Bu hastalarda hem total kalsiyum düzeyindeki düşüklük (<7.9 mg/dL) hem de iyonize kalsiyum seviyesindeki düşüklük (<1.06 mmol/L) mortaliteyle ilişkili saptanmış. Hem kısa

hem uzun vade sonuçlarının incelendiği çalışmada, iyonize kalsiyum seviyeleri düşük olan hastaların 30, 90 ve 365 günlük mortalite oranlarında da anlamlı seviyede yükseklik saptanmış (306)

YBÜ kabul edilen 941 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %85'inde iyonize kalsiyum düzeyinde düşüklük saptanmış. Buna karşın, çalışmamızda da olduğu gibi, tek değişkenli analizlerde iyonize kalsiyum seviyesinin düşüklüğü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (299).

Bahsedildiği üzere, literatürde yoğun bakımda takip edilen hastaların kısa ve uzun vadeli mortalite oranları ile iyonize kalsiyum seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Mortaliteyle ilişki saptanan çalışmalar olduğu gibi, bizim çalışmamızda analiz edildiği üzere, iyonize kalsiyum düzeyleriyle mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Toplam örneklem büyüklüğü olan 210 hasta sayısı, G-Power analiziyle elde edildiği üzere yeterli bir sayıdır ancak daha büyük örneklem kümelerinde bu çalışma tekrar edilerek, farklı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda, iyonize kalsiyum düzeyinin septik şok hastalarında daha düşük olacağı ve bunun saptanmasıyla vazopresör tedavi, antibiyoterapi, yoğun bakım ünitelerinin daha erken dönemde uyarılması gibi faktörlerin hızlandırılabilceği düşünülmüştü. İyonize kalsiyum dışında, sepsis tanısında kullanılan bazı biyobelirteçler yine sepsis ve septik şok arasında geliş anında anlamlı farklılık gösterebilir. Bu amaçla yapılacak araştırmalar neticesinde, septik şok hastaları primer sıvı resüsitasyonu sonlanmadan saptanıp, ek tedavi modaliteleri daha erken dönemde uygulanabilir. Literatürde bu tanısal ve prognostik değeri üstüne çalışma yapılan birçok biyobelirteç mevcuttur fakat çalışmamızın amacı olduğu üzere 2 grubu ayırt etmek üzere kullanılmamıştır.

TNF- α isimli belirteç bu amaçla sepsis hastalarında değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada, düzeyinin 14.7 pg/mL'nin üstünde olması sepsis hastalarını ayırmakta %82.6 sensitivite ve %91.7 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (307). Presepsin isimli belirteç sepsis hastalarının prognozunu değerlendirmek üzere çalışılmıştır. Bu belirteçle ilgili genel bilgiler kısmında bilgi mevcuttur. Presepsin, sepsis durumunda prokalsitoninden daha hızlı artmaktadır. Tanısal doğruluğu

düşüktür ancak buna karşın kliniğin şiddetiyle korele olarak artmaktadır (308). Bu belirteç bu amaçla, sepsis ve septik şok hastalarının gelişinde çalışılıp, iki grup arasındaki fark analiz edilerek belirtecin septik şoku öngörmedeki değerine bakılabilir. Bir diğer belirteç olan myeloid hücre kaynaklı çözünebilir tetikleyici reseptör-1 (Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell – 1 /sTREM-1), genel olarak inflamatuvar durumlarda artış gösterip sitokin ve kemokin üretimini artıran bir belirteçtir. Sepsisteki bozulmuş immun yanıtın mekanizmasında rol oynamaktadır. Bu belirtecin artmış düzeyleri, sepsis hastalarının mortalite oranlarında artışla ilişkilidir (309). Başka bir çözünebilir molekül olan solublme urokinase plasminogen activator (suPAR) sepsis hastalarında değerlendirilmiş, spesifitesinin %64-77 arasında olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle molekülün tanıda yeri kısıtlıdır (310). Bu da diğer moleküllerden bazıları gibi, kliniğin şiddetiyle korele olarak artmaktadır. Bu özelliği göz önünde bulundurularak, septik şok hastalarının da daha ağır klinikle seyrettiği düşünüldüğünde, iki grubun ayırımında kullanılabilir. Pro-adrenomedüllin (Pro-ADM), genel olarak enfeksiyöz süreçlerin şiddetini göstermekte kullanılan bir belirteçtir. Sepsis hastalarında da, YBÜ ihtiyacının ortaya konmasında ve mortalitenin öngörülmesinde değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (311). Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) seviyesi, sepsis hastalarında prognostik olarak çalışılmıştır. Organ disfonksiyonuyla arasında ilişki saptanmıştır (312). Son olarak, immunglobulin düzeyleri de bu amaçla değerlendirilmiş ve düzeylerindeki azalmanın sepsis klinik gidişatının öngörülebilmesi için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle IgG izotiplerinden biri olan IgG1 düzeyinin düşmesinin mortalite riskini belirgin derecede artırdığı saptanmıştır (313). İmmunglobulinler de sepsis ve septik şok gruplarının erken dönemde birbirinden ayırımında kullanılabilir.

Çalışmamızda, kalsiyum metabolizmasıyla ilgili laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş, inorganik fosfat düzeyi septik şok hastalarında sepsis hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tüm hastaların 7 ve 28 günlük mortalite durumuna göre değerlendirildiğinde, 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastaların inorganik fosfat düzeyleri sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Sepsis hastaları kendi içinde mortalitelerine göre değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamış, septik şok hastalarında ise 7 ve 28 günde mortaliteyle sonlanan hastaların inorganik fosfat düzeyleri sağ kalanlara göre daha

yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan sepsis ve septik şok hastaları arasında inorganik fosfat düzeyinde anlamlı bir fark olup olmadığı değerlendirildiğinde, bu süreçte mortaliteyle sonlanan septik şok hastalarının inorganik fosfat düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Fosfat düzeyi ile mortalite arasında ilişki gösterilen çok sayıda çalışma mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen 38230 hastanın değerlendirildiği 10 farklı çalışmanın meta-analizinde, yüksek inorganik fosfat düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu, yoğun bakım kalış süresini artırdığı ortaya konmuştur (314). Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV) veri tabanından geçmişe yönelik verilerin değerlendirildiği, 3296 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada, septik şok hastalarının 28 günlük mortalite oranı %30 olarak saptanmış ve artmış fosfat düzeylerinin bu hastalardaki mortaliteyle diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkili olduğu ortaya konmuştur (315). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuç da göstermektedir ki, inflamasyon sonucunda bozulan kalsiyum metabolizması, böbrek fonksiyonlarını etkilemekte ve buna bağlı olarak artan fosfat düzeyleri, neden olduğu vasküler komplikasyonlar nedeniyle organ disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. Buna bağlı olarak da mortalite artmaktadır.

Çalışmamızda sepsis ve septik şok hasta grupları arasında albümin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Septik şok hastalarının albümin düzeyi, sepsis hastalarına göre daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 7 ve 28 günlük mortaliteye bakıldığında, mortaliteyle sonlanan hastaların albümin düzeyi, sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Sepsis hastaları sonlanımına göre değerlendirildiğinde, gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Septik şok grubunda, bu süreçte mortaliteyle sonlanan hastaların albümin düzeyleri, sağ kalanlara göre daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalar sepsis ve septik şok grupları olarak ayrılıp bu hasta grupları arasındaki albümin düzeyleri değerlendirildiğinde, 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan septik şok hastalarının albümin düzeylerinin aynı dönemde mortaliteyle sonlanan sepsis hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ortaya konmuştur.

Albümin, intravasküler alanda ozmotik basıncın sağlanmasının başlıca modülatörlerinden birisidir. Seviyesinde düşüklük olması, 3. boşluklara sıvı kaçaşının artması, kan basıncı regülasyonunun bozulmasıyla sonuçlanabilir. Aynı zamanda negatif akut faz reaktanlarından biri olan albüminin düzeyindeki düşüklük, beklenen bir sonuçtur. Bu amaçla literatürde yapılan çalışmalar mevcuttur.

Cao ve arkadaşlarının albümin düzeyi ile kısa ve uzun vadeli sonlanımın ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, 5357 hasta değerlendirilmiştir. Sonuçta, albümin düzeyleri ile mortalite arasında ters güçlü ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada albümin düzeyi için kesme değeri ≤ 2.6 g/dL olarak belirlenmiştir (316). Çalışmamızda da albümin düzeyleri tüm hasta gruplarında düşük olarak saptanmıştır. Sepsis ve septik şokun ağır enfektif klinikler olduğu düşünüldüğünde, beklenen bir diğer sonuç da budur. Bir diğer çalışmada, albümin konsantrasyonundaki her 1 gr/dL düşüşün mortalite oranında %137, yoğun bakımda kalışında %28 ve toplam hastane yatış süresini %71 artırdığı saptanmıştır. Ek olarak, 3 gr/dL üstündeki değerlere sahip hastalarda daha az komplikasyon görüldüğü ortaya konmuştur (317).

Bunların sonucunda, kalsiyum düşüklüğünde olduğu gibi, düzeyi düşük hastalarda albümin replasmanı bir seçenek olarak akla gelebilir. Bu amaçla Caironi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 1795 hasta değerlendirilmiş, hastalar replasman yapılan (895) ve yapılmayan (900) gruplar olarak ikiye ayrılmıştır. Replasman yapılan gruba, albümin düzeyleri normale gelene dek günde 1 kez %20 albümin çözeltisi toplamda 7 gün boyunca uygulanmıştır. Hasta gruplarının 28 günlük mortalitesi değerlendirildiğinde, 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış, yalnızca daha yüksek OAB saptanmıştır (318). 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada ise yine hastalar replasman yapılan ve yapılmayan 2 gruba ayrılmış, replasman yapılan grupta albümin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Buna karşın iki grup arasında kısa ve uzun vadeli mortalite oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yalnızca, albümin uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre daha düşük SOFA skorları elde edilmiştir (319). Literatürdeki bu çalışmalar göstermiştir ki, albümin replasmanı sepsis ve septik şokun mortalite oranını azaltmamaktadır. Kalsiyum düşüklüğünde olduğu gibi, albümin replasmanını da rutin olarak öneren bir kritik bakım kılavuzu bulunmamaktadır. Konuyla ilgili araştırmalar yapıp literatüre katkıda bulunulabilir.

Kalsiyum metabolizmasının en önemli iki düzenleyicisi olan parathormon ve D-vitamiyle ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Bu iki molekülün prognostik göstergeler olabileceği ortaya konmuştur ancak ikisinin de acil servis şartlarında sonuçlanması uzun sürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda parathormon ve d-vitami düzeyleri değerlendirilmemiştir. Septik şok grubunun erken dönemde ayrılmasına katkı sağlayacak bir parametrenin kısa süre içinde sonuç alınabilir bir parametre olması gerekmektedir.

Parathormonun prognostik yönünün değerlendirildiği ve tamamı rutin diyalize giren 1771 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %20'si enfektif nedenlerle kaybedilmiştir. Hem enfeksiyona sekonder mortal seyreden hem de diğer tüm nedenlere bağlı mortaliteyle sonlanan hastalar değerlendirildiğinde, düşük PTH düzeylerinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır (320).

D-vitaminin immun sistem üstüne etkili bir molekül olduğu bilinmektedir. D-vitamin düzeyi düşük saptanan kişilere yapılacak replasmanla, teorik olarak inflamasyon azaltılıp enfeksiyon daha kolay kontrol edilir hale getirilebilir (321). Molekül, bu amaçla sepsis tedavi modaliteleri açısından değerlendirilen bir parametredir. Ancak ifade edildiği üzere, acil servis şartlarında sonuçlanması ve septik şok hastalarının ayırma katkısında bulunması, uzun süren laboratuvar sonuç sürelerinden ötürü pek mümkün değildir.

Son olarak, diğer iki grup arasında diğer laboratuvar parametrelerinin farkı değerlendirildiğinde, prokalsitonin ve laktat düzeyi septik şok hastalarında daha yüksek bulunmuş, baz açığı ise septik şok grubunda artmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaların 7 ve 28 günlük sonlanımına göre fark değerlendirildiğinde, prokalsitonin açısından mortaliteyle sonlanan ve sağ kalanlar arasında fark saptanmamış, laktat düzeyi mortaliteyle sonlananlarda daha yüksek, baz açığı ise artmış yani daha negatif olarak saptanmıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Sepsis hastalarının sonlanımına göre değerlendirme yapıldığında, laktat ve prokalsitonin düzeyleri 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hastalarda sağ kalanlara göre daha yüksek saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı karşılaştırma septik şok grubunda yapıldığında, laktat düzeyi 7 ve 28 gün içinde mortaliteyle sonlanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Baz açığı ise 7 gün içinde mortaliteyle sonlanan grupta artmıştır, bu fark istatistiksel olarak

anlamlıdır. Mortaliteyle sonlanan sepsis ve septik şok hastaları arasındaki fark değerlendirildiğinde, septik şok grubunda laktat düzeyleri daha yüksek, baz açığı artmış olarak analiz edilmiştir ve bu farklar anlamlıdır.

Laktat, en son yayınlanan 2021 kılavuzu dahil septik şokun tanımında yer alan parametrelerden birisidir. Anaerobik solunum, yetersiz dolaşımın göstergesi olan laktatın daha ağır kliniklerde daha yüksek seyretmesi kaçınılmazdır. Bununla paralel olarak baz açığı, artmış asidite ve bozulmuş metabolizmanın göstergesidir. Bu iki durum da beklenen sonuçlardır.

Hajjar ve arkadaşlarının yaptığı, 854 hastanın dahil edildiği çalışmada, laktat düzeyinin >1.9 mmol/L ve baz açığının <-2.3 mmol/L olması mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak değerlendirilmiştir (322). Çalışmamız bu sonuçları açısından literatürle benzer sonuçlar vermiş ve literatüre katkıda bulunmuştur.

Bu çalışmada, iyonize kalsiyum seviyesinin, vazoaaktif ajan ihtiyacı olan yani septik şok hastalarında daha düşük olacağı öngörülmüştür. Bu öngörünün başlıca nedeni, kalsiyumun metabolik süreçlerde önemli bir rol oynamasıdır. Kalsiyum, kardiyak kontraktilite, vasküler düz kas kasılması, endotelial bağlantıların aktivasyonu ve hücre ölümü gibi birçok biyolojik sürece aracılık eder. İyonize kalsiyum, kalsiyumun aktif formu olarak bu süreçlerde kullanılır. Septik şok, sepsise göre daha ağır bir klinik tablo sunduğundan, daha yüksek düzeyde kalsiyum kullanımı beklenebilir. Septik şokta hipotansiyon daha şiddetlidir ve bu nedenle kardiyak kontraktiliteyi artırmak ve vasküler düz kas kasılmasını desteklemek için daha fazla kalsiyum kullanılır. Ayrıca, 3. boşluklara sıvı kaçıışı septik şokta daha fazla olduğundan, kalsiyumun endotelial bağlantıları destekleme görevi de artar. Enfeksiyonun yayılması daha ciddi boyutlarda olabileceği için mikrotrombüs oluşumu ve enfektif patojenlerin uç organlara ilerlemesini engelleme mekanizmaları da kalsiyumun aracılık ettiği süreçlere dayanır. Tüm bu süreçler, kalsiyum kullanımını artıran mekanizmalardır ve bu nedenle septik şokta iyonize kalsiyumun daha fazla harcanacağı ve düzeyinin düşeceği hipotezi ortaya konmuştur. Ancak, mortalite oranlarındaki farklılığa rağmen, her ikisi de ağır klinik tablolar olduğu için, sepsis ve septik şok arasında iyonize kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış olabilir. Bu iki klinik tablo hızla ilerleyen süreçlerdir. Elektrolit düşüşlerinin genellikle zaman içinde geliştiği göz önüne alındığında, iyonize

kalsiyum seviyelerindeki düşüşün de saatler içinde hemen gerçekleşmeyebileceği düşünülmelidir. Sepsiste kalsiyum metabolizması üzerine çok sayıda çalışması olan Zaloga'nın bir çalışmasında sepsiste gelişen hipokalseminin multifaktöriyel olabileceği, edinilmiş paratiroid bez yetmezliği, besinsel D vitamini eksikliği veya böbrek kaynaklı 1-alfa hidroksilaz yetersizliğinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (23). Ayrıca literatürdeki birçok çalışma, kritik hasta gruplarında iyonize hipokalseminin sık görüldüğünü ve sepsis ile septik şok hastalarında da benzer sonuçlar elde edildiğini göstermektedir (264, 290, 301). Daha geniş kapsamlı örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar, iyonize kalsiyum seviyelerinin sepsis ve septik şok hastaları arasında farklılık gösterip göstermediğini daha net bir şekilde ortaya koyabilir.

5.1 Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma yalnızca belirli bir zaman dilimi içinde acil serviste sepsis ve septik şok tanısı almış hastalarla sınırlandırılmıştır. Bu durum, elde edilen sonuçların farklı klinik ortamlarda veya daha geniş zaman dilimlerinde genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Özellikle, farklı hastane birimlerinden elde edilebilecek verilerin veya uzun dönem takip sonuçlarının çalışmaya dahil edilmemesi, bulguların yalnızca acil servis anındaki kısa vadeli sonuçları yansıtmamasına neden olmuştur. Bu nedenle, uzun dönem klinik seyir ve hasta sonuçlarının değerlendirilememesi, çalışmanın kapsamını daraltmış ve daha kapsamlı bir analiz yapmayı zorlaştırmıştır.

Çalışmada biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklar tespit edilmesine rağmen, çalışmanın yalnızca belirli bir zaman dilimine odaklanması, bu parametrelerdeki zaman içindeki değişimlerin izlenmesini engellemiştir. Özellikle iyonize kalsiyum, kalsiyum gibi parametrelerin zaman içindeki dinamik değişimlerinin değerlendirilmemesi, hastaların klinik seyirlerindeki dalgalanmalarla bu biyokimyasal parametrelerin ilişkisini daha ayrıntılı analiz etmeyi zorlaştırmıştır. Bu parametrelerin hastaların klinik seyri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için seri biyokimyasal ölçümlerin yapılması gerekli olabilirdi.

Laboratuvar testlerinin kapsamının sınırlı olması da bu çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olarak değerlendirilmelidir. Çalışmada D vitamini ve parathormon gibi

kalsiyum metabolizması ile ilişkili önemli parametrelerin değerlendirilmemesi, bu alanda daha kapsamlı analizlerin yapılmasını engellemiştir. D vitamini ve parathormon seviyelerinin kalsiyum dengesine ve hastaların prognozuna olan potansiyel etkileri değerlendirilmemiştir. Bu parametrelerin eksikliği, kalsiyum metabolizmasının sepsis ve septik şok gelişimi üzerindeki rolünü tam anlamıyla değerlendirmeyi sınırlamış ve çalışmanın kapsamını daraltmıştır. Gelecekteki çalışmalarda bu biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi, daha derinlemesine sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Bu çalışma, yalnızca hastaların başvuru anındaki verilerini analiz etmekle sınırlı kalmış olup, hastaların yoğun bakım veya servis yatış süreçlerindeki tedavileri kapsamamaktadır. Yoğun bakımda uygulanan tedavi protokollerinin ve bu protokollerin hastaların uzun dönem klinik sonuçları üzerindeki etkilerinin analiz edilmemiş olması, çalışmanın bulgularının yalnızca acil servis verileri ile sınırlandırılmasına yol açmıştır.

Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametreler açısından da bazı sınırlamalar mevcuttur. İyonize kalsiyum seviyelerinin hastaların klinik durumu ile ilişkisinin önemli olduğu düşünülse de, bu seviyelerin sepsis ve septik şok hastalarındaki uzun dönem etkilerini değerlendirebilmek için daha fazla veri gerekmektedir. İyonize kalsiyum düşüklüğünün, septik şok hastalarında daha belirgin olması beklenirken, çalışma süresince bu farkın tespit edilememesi, çalışmanın süresel sınırlılıkları ve örneklem büyüklüğünün kısıtlı olmasıyla ilişkili olabilir. Kalsiyum metabolizmasına dair daha ayrıntılı veriler elde edilseydi, özellikle D vitamini ve parathormon gibi parametrelerin de dahil edilmesiyle, sonuçlar daha net bir şekilde ortaya konabilirdi. Bu eksiklikler, sepsis ve septik şokta iyonize kalsiyum seviyelerinin klinik seyir üzerindeki potansiyel rolünü tam anlamıyla değerlendirmeyi güçleştirmiştir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın primer amacı, sepsis ve septik şok hastaları arasında iyonize kalsiyum düzeylerindeki farkı değerlendirmektir. Yapılan analizlerde, septik şok hastalarında iyonize kalsiyum düzeylerinin sepsis hastalarına göre daha düşük olacağı hipotezi doğrulanmamıştır. İki grup arasında iyonize kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bunun yanında iki grupta da iyonize kalsiyum düzeyleri normal aralığa göre düşük saptanmıştır. Bu sonuç, kalsiyum metabolizmasının her iki hasta grubunda da benzer işlediğini ve iyonize kalsiyumun septik şok gelişiminde belirleyici bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sekonder analizlerde, laboratuvar parametreleri ve vital bulgular açısından bazı önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Septik şok hastalarında albümin, baz açığı, laktat, prokalsitonin ve fosfat düzeyleri sepsis grubuna göre anlamlı farklar göstermiştir. Laktat düzeyi septik şok grubunda daha yüksek bulunmuş, bu da septik şokun daha ağır metabolik bozukluklara yol açtığını ve anaerobik solunumun daha yaygın olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, baz açığı septik şok hastalarında daha negatif değerlerde tespit edilmiş ve bu, metabolik asidozun bu grupta daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur.

Albümin seviyeleri septik şok hastalarında anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Albüminin düşük olması, bu hastaların inflamatuvar yanıtlarının daha yoğun olduğunu ve bu nedenle albümin seviyelerinin ciddi anlamda düşmüş olabileceğini göstermektedir. Prokalsitonin, septik şok grubunda daha yüksek saptanmış olup, bu bulgu septik şokun daha ciddi enfeksiyon yüküne sahip olduğunu desteklemektedir.

Sağ kalım analizlerinde, 28 günlük mortalite oranları septik şok hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Septik şok grubunda mortalite oranı %61,5 iken, sepsis grubunda bu oran %28,3 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, septik şokun daha kötü prognoza sahip olduğunu ve erken müdahale gerektirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada sepsis ve septik şok hastaları arasında iyonize kalsiyum seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamış; ancak laktat, albümin,

prokalsitonin, fosfat ve baz açığı gibi laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklar tespit edilmiştir. Sağ kalım analizleri de septik şokun daha ağır klinik bir tablo sunduğunu desteklemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, 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):259-72.
2. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-62.
3. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241-9.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312(1):90-2.
5. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD)2006.
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
7. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1070-7.
8. Liao X, Du B, Lu M, Wu M, Kang Y. Current epidemiology of sepsis in mainland China. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):324.
9. Thorington D, Andrews N, Stowe J, Miller E, van Hoek AJ. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and

otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med.* 2018;16(1):13.

10. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, Saito H, Pittet D. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES: Clean Your Hands campaign. *Crit Care.* 2018;22(1):92.

11. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA.* 2018;320(4):358-67.

12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.

13. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-44.

14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.

15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-55.

16. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health.* 2012;2(1):010404.

17. Zhou Y, Xue S, Yang JJ. Calciomics: integrative studies of Ca²⁺-binding proteins and their interactomes in biological systems. *Metallomics.* 2013;5(1):29-42.

18. Marks AR. Calcium and the heart: a question of life and death. *J Clin Invest.* 2003;111(5):597-600.
19. Adelstein RS, Sellers JR. Effects of calcium on vascular smooth muscle contraction. *Am J Cardiol.* 1987;59(3):4B-10B.
20. Ghosh D, Syed AU, Prada MP, Nystoriak MA, Santana LF, Nieves-Cintrón M, et al. Calcium Channels in Vascular Smooth Muscle. *Adv Pharmacol.* 2017;78:49-87.
21. Dalal PJ, Muller WA, Sullivan DP. Endothelial Cell Calcium Signaling during Barrier Function and Inflammation. *Am J Pathol.* 2020;190(3):535-42.
22. Harr MW, Distelhorst CW. Apoptosis and autophagy: decoding calcium signals that mediate life or death. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(10):a005579.
23. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med.* 1987;107(1):36-41.
24. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.
25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
27. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Critical Care.* 2018;22(1):1-11.

28. Kempker JA, Wang HE, Martin GS. Sepsis is a preventable public health problem. *Crit Care*. 2018;22(1):116.
29. Organization WH. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level: World Health Organization; 2016.
30. Savva A, Roger T. Targeting toll-like receptors: promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases. *Front Immunol*. 2013;4:387.
31. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):407-20.
32. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-70.
33. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006;10(4):221.
34. Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21(2):223-44.
35. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):55-66.
36. Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES, Yoon B, Snider RH, Gao B, et al. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm Res*. 2011;60(2):203-7.
37. Bock C, Vogt B, Mattecka S, Yapici G, Brunner P, Fimpel S, et al. C-Reactive Protein Causes Blood Pressure Drop in Rabbits and Induces Intracellular Calcium Signaling. *Front Immunol*. 2020;11:1978.

38. Pons S, Arnaud M, Loisel M, Arrii E, Azoulay E, Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):401-13.
39. Billiar TR, Maddaus MA, West MA, Curran RD, Wells CA, Simmons RL. Intestinal gram-negative bacterial overgrowth in vivo augments the in vitro response of Kupffer cells to endotoxin. *Ann Surg*. 1988;208(4):532-40.
40. Zhang Y, Zhang S, Tsui N. Mesenteric lymph duct drainage attenuates acute lung injury in rats with severe intraperitoneal infection. *Inflammation*. 2015;38(3):1239-49.
41. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007;117(2):289-96.
42. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4).
43. Hoppe PA, Holzhauer S, Lala B, Buhner C, Gratopp A, Hanitsch LG, et al. Severe infections of Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* in children. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17185.
44. Schneider DS, Ayres JS. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(11):889-95.
45. McCulloh RJ, Opal SM. Sepsis management: importance of the pathogen. *Handbook of Sepsis*. 2018:159-84.
46. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(2):146-9.
47. Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC, Glickman SW, Rice BJ, Wang C, et al. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med*. 2013;5(195):195ra95.

48. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):77-84.
49. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, 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. *Jama*. 1995;274(8):639-44.
50. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
51. Williams PT. Inadequate exercise as a risk factor for sepsis mortality. *PLoS One*. 2013;8(12):e79344.
52. Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):487.
53. Carbajal-Guerrero J, Cayuela-Dominguez A, Fernandez-Garcia E, Aldabo-Pallas T, Marquez-Vacaro JA, Ortiz-Leyba C, et al. [Epidemiology and long-term outcome of sepsis in elderly patients]. *Med Intensiva*. 2014;38(1):21-32.
54. Lopez-Mestanza C, Andaluz-Ojeda D, Gomez-Lopez JR, Bermejo-Martin JF. Clinical factors influencing mortality risk in hospital-acquired sepsis. *J Hosp Infect*. 2018;98(2):194-201.
55. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med*. 2015;43(1):65-77.
56. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
57. O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS. The G-->A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. *J Trauma*. 2002;52(5):817-25; discussion 25-6.

58. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, Chen WS, Chi CW, Wu CW, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2733-6.
59. Thompson CM, Holden TD, Rona G, Laxmanan B, Black RA, O'Keefe GE, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms and associated outcomes in sepsis after traumatic injury: a candidate gene association study. *Ann Surg*. 2014;259(1):179-85.
60. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1599-604.
61. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):108-21.
62. Dejager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol*. 2011;19(4):198-208.
63. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636118825081.
64. Meyer N, Harhay MO, Small DS, Prescott HC, Bowles KH, Gaieski DF, et al. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis. *Crit Care Med*. 2018;46(3):354-60.
65. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1945-51.
66. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongchai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193431.

67. Thaden JT, Li Y, Ruffin F, Maskarinec SA, Hill-Rorie JM, Wanda LC, et al. Increased Costs Associated with Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Are Due Primarily to Patients with Hospital-Acquired Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).
68. Rosenberg AL, Seneff MG, Atiyeh L, Wagner R, Bojanowski L, Zimmerman JE. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med*. 2001;29(3):548-56.
69. Pinto AK, Ramos HJ, Wu X, Aggarwal S, Shrestha B, Gorman M, et al. Deficient IFN signaling by myeloid cells leads to MAVS-dependent virus-induced sepsis. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1004086.
70. Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Wynn JL, et al. Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. *J Exp Med*. 2010;207(2):319-26.
71. Levy DE, Garcia-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12(2-3):143-56.
72. Baccala R, Welch MJ, Gonzalez-Quintial R, Walsh KB, Teijaro JR, Nguyen A, et al. Type I interferon is a therapeutic target for virus-induced lethal vascular damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(24):8925-30.
73. Florescu DF, Kalil AC. The complex link between influenza and severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):137-42.
74. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res*. 2012;93(1):2-15.

75. Koch RM, Kox M, de Jonge MI, van der Hoeven JG, Ferwerda G, Pickkers P. Patterns in Bacterial- and Viral-Induced Immunosuppression and Secondary Infections in the ICU. *Shock*. 2017;47(1):5-12.
76. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819.
77. Caballero MT, Polack FP. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(5):664-7.
78. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*. 1997;100(6):937-42.
79. Shi W, Jiang Z, He H, Xiao F, Lin F, Sun Y, et al. Discovery of 3,3'-Spiro[Azetidine]-2-oxo-indoline Derivatives as Fusion Inhibitors for Treatment of RSV Infection. *ACS Med Chem Lett*. 2018;9(2):94-7.
80. Talbot HK, Belongia EA, Walsh EE, Schaffner W. Respiratory syncytial virus in older adults: a hidden annual epidemic. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2016;24(6):295-302.
81. Writing Committee of the WHOCaAoPI, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708-19.
82. London NR, Zhu W, Bozza FA, Smith MC, Greif DM, Sorensen LK, et al. Targeting Robo4-dependent Slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Sci Transl Med*. 2010;2(23):23ra19.
83. Lai KY, Ng WYG, Cheng F. The W-shaped mortality-age distribution of novel H1N1 influenza virus helps reconstruct the second wave of pandemic 1918 Spanish flu. *J Pulm Respir Med*. 2015;5(245):2.

84. Hellman J. Addressing the Complications of Ebola and Other Viral Hemorrhagic Fever Infections: Using Insights from Bacterial and Fungal Sepsis. *PLoS Pathog*. 2015;11(10):e1005088.
85. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1225-38.
86. Spec A, Shindo Y, Burnham CA, Wilson S, Ablordeppey EA, Beiter ER, et al. T cells from patients with Candida sepsis display a suppressive immunophenotype. *Crit Care*. 2016;20:15.
87. Upperman JS, Potoka DA, Zhang XR, Wong K, Zamora R, Ford HR. Mechanism of intestinal-derived fungal sepsis by gliotoxin, a fungal metabolite. *J Pediatr Surg*. 2003;38(6):966-70.
88. Huang J, Meng S, Hong S, Lin X, Jin W, Dong C. IL-17C is required for lethal inflammation during systemic fungal infection. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(4):474-83.
89. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014;5(1):161-9.
90. Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, van de Veerdonk FL. Immune defence against Candida fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):630-42.
91. Taylor PR, Roy S, Leal SM, Jr., Sun Y, Howell SJ, Cobb BA, et al. Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, RORgammat and dectin-2. *Nat Immunol*. 2014;15(2):143-51.
92. Denning DW, Perlin DS, Muldoon EG, Colombo AL, Chakrabarti A, Richardson MD, et al. Delivering on Antimicrobial Resistance Agenda Not Possible without Improving Fungal Diagnostic Capabilities. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(2):177-83.

93. Hassan M, Yasmeen BN, Begum N. Fungal sepsis and Indications of antifungal prophylaxis and treatment in neonatal intensive care units: A review. *N Int Med Coll J*. 2014;6:6-8.
94. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):334-8.
95. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016;34:21-8.
96. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest*. 2016;126(1):23-31.
97. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):135-43.
98. Sakr Y, Lobo SM, Moreno RP, Gerlach H, Ranieri VM, Michalopoulos A, et al. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to outcome. *Crit Care*. 2012;16(6):R222.
99. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
100. Aakre CA, Kitson JE, Li M, Herasevich V. Iterative User Interface Design for Automated Sequential Organ Failure Assessment Score Calculator in Sepsis Detection. *JMIR Hum Factors*. 2017;4(2):e14.
101. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417-27.
102. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, Bagshaw SM, Joannes-Boyau O, Boer W, et al. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):51.

103. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1075-81.
104. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29.
105. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(6):674.
106. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66.
107. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-36.
108. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38-44.
109. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):498-510.
110. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.
111. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2019-29.
112. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014;29(4):500-11.

113. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006;32(6):799-807.
114. Sergi C, Shen F, Lim DW, Liu W, Zhang M, Chiu B, et al. Cardiovascular dysfunction in sepsis at the dawn of emerging mediators. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:153-60.
115. Liu YC, Yu MM, Shou ST, Chai YF. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanisms and Treatments. *Front Immunol.* 2017;8:1021.
116. Dal-Secco D, DalBo S, Lautherbach NES, Gava FN, Celes MRN, Benedetto PO, et al. Cardiac hyporesponsiveness in severe sepsis is associated with nitric oxide-dependent activation of G protein receptor kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(1):H149-H63.
117. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(4):495-9.
118. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13.
119. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):94.
120. de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203487.
121. de Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JLP, Nobre V, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180060.

122. Frencken JF, Donker DW, Spitoni C, Koster-Brouwer ME, Soliman IW, Ong DSY, et al. Myocardial Injury in Patients With Sepsis and Its Association With Long-Term Outcome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e004040.
123. Shahreyar M, Fahhoum R, Akinseye O, Bhandari S, Dang G, Khouzam RN. Severe sepsis and cardiac arrhythmias. *Ann Transl Med*. 2018;6(1):6.
124. Wang HE, Moore JX, Donnelly JP, Levitan EB, Safford MM. Risk of Acute Coronary Heart Disease After Sepsis Hospitalization in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):29-36.
125. Jafarzadeh SR, Thomas BS, Warren DK, Gill J, Fraser VJ. Longitudinal Study of the Effects of Bacteremia and Sepsis on 5-year Risk of Cardiovascular Events. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):495-500.
126. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):791-9.
127. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int*. 2017;91(1):45-60.
128. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-9.
129. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 2018;44:281-99.
130. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):R101.

131. Kopterides P, Nikitas N, Vassiliadi D, Orfanos SE, Theodorakopoulou M, Ilias I, et al. Microdialysis-assessed interstitium alterations during sepsis: relationship to stage, infection, and pathogen. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1756-64.
132. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kubler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(6):475-83.
133. Curutiu C, Carmen Chifiriuc M, Mihaela Mitache M. *Pseudomonas aeruginosa*-eukaryotic cell crosstalk: mediators, mechanisms and implications for the antimicrobial therapy. *Current Organic Chemistry.* 2013;17(2):149-54.
134. Mitache MM, Gheorghe I, Totea G, Bleotu C, Curutiu C, Cochior D, et al. Biochemical, virulence and resistance features in bacterial strains recovered from hospital surfaces after decontamination with quaternary ammonium compounds, triclosan and iodine disinfectants. *Rev Chim (Bucharest).* 2017;68:997-1001.
135. Elena R, Simona E-S, Diana P, Ionela S, Cojocaru M, Tatiana V. Identification of species of the genus *Candida* by analysis of 5.8 S rRNA gene. *Rom Biotech Lett.* 2015;20:10585-91.
136. Sarbu I, Vassu T, Chifiriuc MC, Bucur M, Stoica I, Stefana P, et al. Assessment the activity of some enzymes and antibiotic substances sensitivity on pathogenic bacteria species. *Rev Chim.* 2017;68(12):3015-21.
137. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(1):32-43.
138. Busani S, Serafini G, Mantovani E, Venturelli C, Giannella M, Viale P, et al. Mortality in Patients With Septic Shock by Multidrug Resistant Bacteria: Risk Factors and Impact of Sepsis Treatments. *J Intensive Care Med.* 2019;34(1):48-54.
139. He XF, Wu GS, Luo PF, Sun Y, Shi SJ, Xia ZF. [Research advances on the molecular mechanisms of vascular permeability in sepsis]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;36(10):982-6.

140. Jimenez-Sousa MA, Liu P, Medrano LM, Fernandez-Rodriguez A, Almansa R, Gomez-Sanchez E, et al. Association of CD14 rs2569190 polymorphism with mortality in shock septic patients who underwent major cardiac or abdominal surgery: A retrospective study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2698.
141. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12-20.
142. Luo MC, Zhou SY, Feng DY, Xiao J, Li WY, Xu CD, et al. Runt-related Transcription Factor 1 (RUNX1) Binds to p50 in Macrophages and Enhances TLR4-triggered Inflammation and Septic Shock. *J Biol Chem*. 2016;291(42):22011-20.
143. Chattopadhyay S, Veleparambil M, Poddar D, Abdulkhalek S, Bandyopadhyay SK, Fensterl V, et al. EGFR kinase activity is required for TLR4 signaling and the septic shock response. *EMBO Rep*. 2015;16(11):1535-47.
144. Dellinger RP. Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1787-9.
145. Schorr C, Odden A, Evans L, Escobar GJ, Gandhi S, Townsend S, et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med*. 2016;11 Suppl 1:S32-S9.
146. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125827.
147. Alberto L, Marshall AP, Walker R, Aitken LM. Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;96(4):305-15.
148. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying Patients With Sepsis on the Hospital Wards. *Chest*. 2017;151(4):898-907.

149. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD. Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: A systematic review. *J Hosp Med*. 2015;10(6):396-402.
150. Warttig S, Alderson P, Evans DJ, Lewis SR, Kourbeti IS, Smith AF. Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012404.
151. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;170:1-9.
152. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin*. 2017;33(2):323-44.
153. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, Chang CH, Chong DH, Hershey TB, et al. Association Between State-Mandated Protocolized Sepsis Care and In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis. *JAMA*. 2019;322(3):240-50.
154. Liu G, Lv H, An Y, Wei X, Yi H, Yi H. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(1):37-47.
155. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 4):391-4.
156. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-8.
157. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997-1000.
158. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.

159. Contenti J, Corraze H, Lemoel F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2015;33(2):167-72.
160. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem*. 2017;50(16-17):956-8.
161. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181704.
162. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
163. Wang X, Kirberger M, Qiu F, Chen G, Yang JJ. Towards predicting Ca^{2+} -binding sites with different coordination numbers in proteins with atomic resolution. *Proteins*. 2009;75(4):787-98.
164. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-58.
165. Chen Y, Xue S, Zou J, Lopez JR, Yang JJ, Perez CF. Myoplasmic resting Ca^{2+} regulation by ryanodine receptors is under the control of a novel Ca^{2+} -binding region of the receptor. *Biochem J*. 2014;460(2):261-71.
166. Zhou Y, Xue S, Chen Y, Yang JJ. Probing Ca^{2+} -binding capability of viral proteins with the EF-hand motif by grafting approach. *Methods Mol Biol*. 2013;963:37-53.
167. Zhou Y, Xue S, Yang J. Calcium and viruses. *Encyclopedia of metalloproteins*. 2013:415-24.
168. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(3):286-96.

169. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.
170. Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA. Present knowledge in nutrition: basic nutrition and metabolism: Academic Press; 2020.
171. Wawrzyniak N, Suliburska J. Nutritional and health factors affecting the bioavailability of calcium: a narrative review. *Nutr Rev*. 2021;79(12):1307-20.
172. Conceicao EP, Carvalho JC, Manhaes AC, Guarda DS, Figueiredo MS, Quitete FT, et al. Effect of Early Overfeeding on Palatable Food Preference and Brain Dopaminergic Reward System at Adulthood: Role of Calcium Supplementation. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(5).
173. Stewart TA, Davis FM. An element for development: Calcium signaling in mammalian reproduction and development. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(7):1230-8.
174. Fukumoto S. [Osteocytes and Wnt signaling.]. *Clin Calcium*. 2019;29(3):317-21.
175. Canario A, Flik G. Endocrinology of calcium homeostasis. *Gen Comp Endocrinol*. 2007;152(2-3):242.
176. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev*. 2005;85(1):373-422.
177. Parekh AB, Putney JW, Jr. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev*. 2005;85(2):757-810.
178. Boros S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Active Ca(2+) reabsorption in the connecting tubule. *Pflugers Arch*. 2009;458(1):99-109.
179. Zhang C, Miller CL, Brown EM, Yang JJ. The calcium sensing receptor: from calcium sensing to signaling. *Sci China Life Sci*. 2015;58(1):14-27.
180. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42(1):35-70.

181. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:15-29.
182. Khanal RC, Nemere I. Regulation of intestinal calcium transport. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:179-96.
183. van de Graaf SF, Boullart I, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca^{2+} channels TRPV5 and TRPV6 by $1\alpha,25\text{-dihydroxy Vitamin D}_3$ and dietary Ca^{2+} . *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):303-8.
184. Peng JB, Chen XZ, Berger UV, Vassilev PM, Tsukaguchi H, Brown EM, et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem.* 1999;274(32):22739-46.
185. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D_3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem.* 2003;89(4):771-7.
186. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1--38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology.* 2001;142(9):4047-54.
187. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(1):49-60.
188. Mak KK, Bi Y, Wan C, Chuang PT, Clemens T, Young M, et al. Hedgehog signaling in mature osteoblasts regulates bone formation and resorption by controlling PTHrP and RANKL expression. *Dev Cell.* 2008;14(5):674-88.
189. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003;170(5):2655-62.

190. Karst M, Gorny G, Galvin RJ, Oursler MJ. Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M-CSF expression in biphasic TGF-beta regulation of osteoclast differentiation. *J Cell Physiol.* 2004;200(1):99-106.
191. Baird GS. Ionized calcium. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):696-701.
192. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med.* 2015;30(5):235-52.
193. Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev.* 1979;59(3):606-718.
194. Feletou M, Alya G, Tricoche R, Walden M. Source of calcium and cholinergic contraction of the rat portal vein and the sheep coronary artery. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie.* 1986;283(2):254-71.
195. Kamishima T, Davies NW, Standen NB. Mechanisms that regulate $[Ca^{2+}]_i$ following depolarization in rat systemic arterial smooth muscle cells. *J Physiol.* 2000;522 Pt 2(Pt 2):285-95.
196. van Breemen C, Chen Q, Laher I. Superficial buffer barrier function of smooth muscle sarcoplasmic reticulum. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16(3):98-105.
197. Blaustein MP, Golovina VA, Song H, Choate J, Lencesova L, Robinson SW, et al. Organization of Ca^{2+} stores in vascular smooth muscle: functional implications. *Novartis Found Symp.* 2002;246:125-37; discussion 37-41, 221-7.
198. Cahalan MD. Cell biology. How to STIMulate calcium channels. *Science.* 2010;330(6000):43-4.
199. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;76(4):967-1003.
200. Taggart MJ. Smooth muscle excitation-contraction coupling: a role for caveolae and caveolins? *News Physiol Sci.* 2001;16:61-5.

201. Wu KD, Lee WS, Wey J, Bungard D, Lytton J. Localization and quantification of endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase isoform transcripts. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 1):C775-84.
202. Sanders KM. Invited review: mechanisms of calcium handling in smooth muscles. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(3):1438-49.
203. Gonzales AL, Amberg GC, Earley S. Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum is required for sustained TRPM4 activity in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(2):C279-88.
204. Gonzales AL, Garcia ZI, Amberg GC, Earley S. Pharmacological inhibition of TRPM4 hyperpolarizes vascular smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(5):C1195-202.
205. Inoue R, Jensen LJ, Shi J, Morita H, Nishida M, Honda A, et al. Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease. *Circ Res*. 2006;99(2):119-31.
206. Wang Y, Deng X, Hewavitharana T, Soboloff J, Gill DL. Stim, ORAI and TRPC channels in the control of calcium entry signals in smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(9):1127-33.
207. Adebisi A, Zhao G, Narayanan D, Thomas-Gatewood CM, Bannister JP, Jaggar JH. Isoform-selective physical coupling of TRPC3 channels to IP₃ receptors in smooth muscle cells regulates arterial contractility. *Circ Res*. 2010;106(10):1603-12.
208. Xi Q, Adebisi A, Zhao G, Chapman KE, Waters CM, Hassid A, et al. IP₃ constricts cerebral arteries via IP₃ receptor-mediated TRPC3 channel activation and independently of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release. *Circ Res*. 2008;102(9):1118-26.
209. Earley S, Gonzales AL, Crnich R. Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by TRPA1 and Ca²⁺-Activated K⁺ channels. *Circ Res*. 2009;104(8):987-94.

210. Earley S, Gonzales AL, Garcia ZI. A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation. *Mol Pharmacol*. 2010;77(4):612-20.
211. Kwan HY, Huang Y, Yao X. TRP channels in endothelial function and dysfunction. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(8):907-14.
212. Yao X, Garland CJ. Recent developments in vascular endothelial cell transient receptor potential channels. *Circ Res*. 2005;97(9):853-63.
213. Feletou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol*. 2011;164(3):894-912.
214. Tran QK, Watanabe H. Calcium signalling in the endothelium. *Handb Exp Pharmacol*. 2006(176 Pt 1):145-87.
215. Busse R, Fichtner H, Luckhoff A, Kohlhardt M. Hyperpolarization and increased free calcium in acetylcholine-stimulated endothelial cells. *Am J Physiol*. 1988;255(4 Pt 2):H965-9.
216. Wang X, Lau F, Li L, Yoshikawa A, van Breemen C. Acetylcholine-sensitive intracellular Ca^{2+} store in fresh endothelial cells and evidence for ryanodine receptors. *Circ Res*. 1995;77(1):37-42.
217. Holton M, Mohamed TM, Oceandy D, Wang W, Lamas S, Emerson M, et al. Endothelial nitric oxide synthase activity is inhibited by the plasma membrane calcium ATPase in human endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):440-8.
218. Brink P, Beyer E, Christ G. What do gap junctions do anyway. *EDHF* 2000. 2000:1-13.
219. Johnstone S, Isakson B, Locke D. Biological and biophysical properties of vascular connexin channels. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;278:69-118.
220. Mikaelsson M, editor The role of calcium in coagulation and anticoagulation. *Coagulation and Blood Transfusion: Proceedings of the Fifteenth Annual Symposium*

on Blood Transfusion, Groningen 1990, organized by the Red Cross Blood Bank Groningen-Drenthe; 1991: Springer.

221. Ikeda Y, Handa M, Kamata T, Kawano K, Kawai Y, Watanabe K, et al. Transmembrane calcium influx associated with von Willebrand factor binding to GP Ib in the initiation of shear-induced platelet aggregation. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;69(05):496-502.

222. Crawford N, Scrutton M. *Biochemistry of the blood platelet*. Churchill Livingstone Edinburgh; 1987. p. 47-77.

223. Nelsestuen G. Role of gamma-carboxyglutamic acid. An unusual protein transition required for the calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *Journal of Biological Chemistry*. 1976;251(18):5648-56.

224. Nelsestuen GL, editor *Interactions of vitamin K-dependent proteins with calcium ions and phospholipid membranes*. Federation Proceedings; 1978.

225. Esmon CT, Suttie J, Jackson C. The functional significance of vitamin K action. Difference in phospholipid binding between normal and abnormal prothrombin. *Journal of Biological Chemistry*. 1975;250(11):4095-9.

226. Borowski M, Furie B, Bauminger S, Furie B. Prothrombin requires two sequential metal-dependent conformational transitions to bind phospholipid. Conformation-specific antibodies directed against the phospholipid-binding site on prothrombin. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(32):14969-75.

227. Xi M, Beguin S, Hemker HC. Importance of factor-IX-dependent prothrombinase formation--the Josso pathway--in clotting plasma. *Haemostasis*. 1989;19(6):301-8.

228. Cooke RD, Holbrook JJ. Calcium and the assays of human plasma clotting factor XIII. *Biochemical Journal*. 1974;141(1):71-8.

229. Kingdon HS, Davie EW, Ratnoff OD. The Reaction between Activated Plasma Thromboplastin Antecedent and Diisopropylphosphofluoridate. *Biochemistry*. 1964;3:166-73.

230. Giorgi C, Danese A, Missiroli S, Patergnani S, Pinton P. Calcium dynamics as a machine for decoding signals. *Trends in cell biology*. 2018;28(4):258-73.
231. Danese A, Patergnani S, Bonora M, Wieckowski MR, Previati M, Giorgi C, et al. Calcium regulates cell death in cancer: Roles of the mitochondria and mitochondria-associated membranes (MAMs). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2017;1858(8):615-27.
232. Pinto MCX, Kihara AH, Goulart VA, Tonelli FM, Gomes KN, Ulrich H, et al. Calcium signaling and cell proliferation. *Cellular signalling*. 2015;27(11):2139-49.
233. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018;25(3):486-541.
234. Bootman MD, Chehab T, Bultynck G, Parys JB, Rietdorf K. The regulation of autophagy by calcium signals: Do we have a consensus? *Cell calcium*. 2018;70:32-46.
235. Bozym RA, Patel K, White C, Cheung K-H, Bergelson JM, Morosky SA, et al. Calcium signals and calpain-dependent necrosis are essential for release of coxsackievirus B from polarized intestinal epithelial cells. *Molecular biology of the cell*. 2011;22(17):3010-21.
236. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407-18.
237. Yang J, Zhao Z, Gu M, Feng X, Xu H. Release and uptake mechanisms of vesicular Ca^{2+} stores. *Protein & cell*. 2019;10(1):8-19.
238. Bonora M, Patergnani S, Ramaccini D, Morciano G, Pedriali G, Kahsay AE, et al. Physiopathology of the permeability transition pore: Molecular mechanisms in human pathology. *Biomolecules*. 2020;10(7):998.
239. Gyorke I, Gyorke S. Regulation of the cardiac ryanodine receptor channel by luminal Ca^{2+} involves luminal Ca^{2+} sensing sites. *Biophys J*. 1998;75(6):2801-10.

240. Eisner D. Calcium in the heart: from physiology to disease. *Experimental physiology*. 2014;99(10):1273-82.
241. Bagur R, Hajnoczky G. Intracellular Ca^{2+} Sensing: Its Role in Calcium Homeostasis and Signaling. *Mol Cell*. 2017;66(6):780-8.
242. Duchen MR, Verkhratsky A, Muallem S. Mitochondria and calcium in health and disease. *Cell Calcium*. 2008;44(1):1-5.
243. Collage RD, Howell GM, Zhang X, Stripay JL, Lee JS, Angus DC, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Crit Care Med*. 2013;41(11):e352-60.
244. Cerella C, Diederich M, Ghibelli L. The dual role of calcium as messenger and stressor in cell damage, death, and survival. *Int J Cell Biol*. 2010;2010:546163.
245. Zhang L, Qi J, Zhang X, Zhao X, An P, Luo Y, et al. The Regulatory Roles of Mitochondrial Calcium and the Mitochondrial Calcium Uniporter in Tumor Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12).
246. Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene*. 2008;27(50):6407-18.
247. Glancy B, Willis WT, Chess DJ, Balaban RS. Effect of calcium on the oxidative phosphorylation cascade in skeletal muscle mitochondria. *Biochemistry*. 2013;52(16):2793-809.
248. Moonen H, Van Zanten ARH. Mitochondrial dysfunction in critical illness during acute metabolic stress and convalescence: consequences for nutrition therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(4):346-54.
249. Zaloga G, Sager A, Black K, Prielipp R. Low dose calcium administration increases mortality during septic peritonitis in rats. *Circulatory shock*. 1992;37(3):226-9.

250. Malcolm DS, Zaloga GP, Holaday JW. Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Crit Care Med*. 1989;17(9):900-3.
251. Hotchkiss R, Karl I. Calcium: a regulator of the inflammatory response in endotoxemia and sepsis. *New horizons (Baltimore, Md)*. 1996;4(1):58-71.
252. Song SK, Karl IE, Ackerman JJ, Hotchkiss RS. Increased intracellular Ca^{2+} : a critical link in the pathophysiology of sepsis? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(9):3933-7.
253. Thompson M, Kliewer A, Maass D, Becker L, White DJ, Bryant D, et al. Increased cardiomyocyte intracellular calcium during endotoxin-induced cardiac dysfunction in guinea pigs. *Pediatr Res*. 2000;47(5):669-76.
254. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med*. 2013;28(3):166-77.
255. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2291-5.
256. Kraft MD. Phosphorus and calcium: a review for the adult nutrition support clinician. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):21-33.
257. Abercgg SK. Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? *Chest*. 2016;149(3):846-55.
258. Muller B, Becker KL, Kranzlin M, Schachinger H, Huber PR, Nylen ES, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(9):823-31.
259. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(11):898-903.
260. Reintam Blaser A, Preiser JC, Fruhwald S, Wilmer A, Wernerman J, Benstoem C, et al. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism,

Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care. 2020;24(1):224.

261. Dias CR, Leite HP, Nogueira PC, Brunow de Carvalho W. Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. J Crit Care. 2013;28(5):810-5.

262. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):CD006163.

263. Giuliano CA, Perets V, Hijazi M, Buck JR, Paxton RA. Dose-response of intravenous calcium in the surgical intensive care unit. Int J Clin Pharm. 2021;43(1):246-50.

264. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. Crit Care. 2013;17(3):R106.

265. Conner JR, Benavides LC, Shackelford SA, Gurney JM, Burke EF, Remley MA, et al. Hypocalcemia in Military Casualties From Point of Injury to Surgical Teams in Afghanistan. Mil Med. 2021;186(Suppl 1):300-4.

266. Baird GS, Rainey PM, Wener M, Chandler W. Reducing routine ionized calcium measurement. Clin Chem. 2009;55(3):533-40.

267. Bullard Z, Dattero J, Zimmerman LH, Steelman J, Jurado L. 290: in-hospital hypocalcemia: is intravenous calcium harmful? Critical Care Medicine. 2019;47(1):126.

268. He W, Huang L, Luo H, Chen J, Li W, Zhang Y, et al. The Positive and Negative Effects of Calcium Supplementation on Mortality in Septic ICU Patients Depend on Disease Severity: A Retrospective Study from the MIMIC-III. Crit Care Res Pract. 2022;2022:2520695.

269. Ward RT, Colton DM, Meade PC, Henry JC, Contreras LM, Wilson OM, et al. Serum levels of calcium and albumin in survivors versus nonsurvivors after critical injury. J Crit Care. 2004;19(1):54-64.

270. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. Springerplus. 2015;4:594.
271. Dotson B, Larabell P, Patel JU, Wong K, Qasem L, Arthur W, et al. Calcium Administration Is Associated with Adverse Outcomes in Critically Ill Patients Receiving Parenteral Nutrition: Results from a Natural Experiment Created by a Calcium Gluconate Shortage. Pharmacotherapy. 2016;36(11):1185-90.
272. Vincent JL, Bredas P, Jankowski S, Kahn RJ. Correction of hypocalcaemia in the critically ill: what is the haemodynamic benefit? Intensive Care Med. 1995;21(10):838-41.
273. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. Chest. 2018;154(2):416-26.
274. Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R, Larsson A, Lind L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: effects of calcium administration. Crit Care Med. 2000;28(8):2909-14.
275. Dyke PC, 2nd, Yates AR, Cua CL, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Increased calcium supplementation is associated with morbidity and mortality in the infant postoperative cardiac patient. Pediatr Crit Care Med. 2007;8(3):254-7.
276. Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, et al. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2022;26(1):268.
277. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(15):1520-30.
278. Schofl C. [Update - Calcium Metabolism]. Dtsch Med Wochenschr. 2019;144(16):1125-32.

279. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition*. 1997;13(7-8):664-86.
280. Toffaletti J, Ernst P, Hunt P, Abrams B. Dry electrolyte-balanced heparinized syringes evaluated for determining ionized calcium and other electrolytes in whole blood. *Clinical chemistry*. 1991;37(10):1730-3.
281. Toffaletti J. Use of novel preparations of heparin to eliminate interference in ionized calcium measurements: have all the problems been solved? *Clinical chemistry*. 1994;40(4):508-9.
282. Toffaletti J, Thompson T. Effects of blended lithium-zinc heparin on ionized calcium and general clinical chemistry tests. *Clinical chemistry*. 1995;41(2):328-9.
283. Toffaletti JG, Wildermann RF. The effects of heparin anticoagulants and fill volume in blood gas syringes on ionized calcium and magnesium measurements. *Clinica chimica acta*. 2001;304(1-2):147-51.
284. Rudnicki M, Frølich A, Haaber A, Thode J. Actual ionized calcium (at actual pH) vs adjusted ionized calcium (at pH 7.4) in hemodialyzed patients. *Clinical chemistry*. 1992;38(7):1384-.
285. Thode J, Holmegaard SN, Transbøl I, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Adjusted ionized calcium (at pH 7.4) and actual ionized calcium (at actual pH) in capillary blood compared for clinical evaluation of patients with disorders of calcium metabolism. *Clinical chemistry*. 1990;36(3):541-4.
286. Mclean FC, Hastings A. Clinical estimation and significance of calcium-ion concentrations in the blood. 1935.
287. Siggaard-Andersen O, Thode J, Fogh-Andersen N. Nomograms for calculating the concentration of ionized calcium of human blood plasma from total calcium, total protein and/or albumin, and pH. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1983;43(sup165):57-64.
288. Zaloga G. Calcium homeostasis in the critically ill patient. *Magnesium*. 1989;8(3-4):190-200.

289. ZALOGA GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 1992;20(2):251-62.
290. Zaloga GP. Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med*. 2000;28(1):266-8.
291. SIBBALD WJ, Sardesai V, WILSON RF. Hypocalcemia and nephrogenous cyclic AMP production in critically ill or injured patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1977;17(9):677-84.
292. Taylor B, WJ S, MW E, RL H, Williams C. IONIZED HYPOCALCEMIA IN CRITICALLY III PATIENTS WITH SEPSIS. 1978.
293. Müller, Becker, Kränzlin, Schächinger, Huber, Nylén, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(9):823-31.
294. Aderka D, Schwartz D, Dan M, Levo Y. Bacteremic hypocalcemia: A comparison between the calcium levels of bacteremic and nonbacteremic patients with infection. *Archives of internal medicine*. 1987;147(2):232-6.
295. Burchard KW, Gann DS, Colliton J, Forster J. Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Annals of surgery*. 1990;212(4):543.
296. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med*. 1988;84(2):209-14.
297. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):689-98.
298. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernstrom H, Stridsberg M, Ljunggren O, et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2000;28(1):93-9.

299. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(10):1264-9.
300. Drop LJ, Laver MB. Low plasma ionized calcium and response to calcium therapy in critically ill man. *Anesthesiology*. 1975;43(3):300-6.
301. Chernow B, Zaloga G, McFadden E, Clapper M, Kotler M, Barton M, et al. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1982;10(12):848-51.
302. Zaloga GP, Chernow B, Cook D, Snyder R, Clapper M, O'Brian JT. Assessment of calcium homeostasis in the critically ill surgical patient. The diagnostic pitfalls of the McLean-Hastings nomogram. *Ann Surg*. 1985;202(5):587-94.
303. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol*. 1999;19(4):203-14.
304. Dickerson RN, Morgan LG, Cauthen AD, Alexander KH, Croce MA, Minard G, et al. Treatment of acute hypocalcemia in critically ill multiple-trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(6):436-41.
305. Turner J, Gittoes N, Selby P, Society for Endocrinology Clinical C. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G7-G8.
306. Wang B, Li D, Gong Y, Ying B, Cheng B. Association of serum total and ionized calcium with all-cause mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Chim Acta*. 2019;494:94-9.
307. Gharamti AA, Samara O, Monzon A, Montalbano G, Scherger S, DeSanto K, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2022;158:156006.

308. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133057.
309. Jeong SJ, Song YG, Kim CO, Kim HW, Ku NS, Han SH, et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. *Shock*. 2012;37(6):574-8.
310. Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, Berkestedt I. The Prognostic Value of suPAR Compared to Other Inflammatory Markers in Patients with Severe Sepsis. *Biomark Insights*. 2012;7:39-44.
311. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36.
312. Zhu T, Liao X, Feng T, Wu Q, Zhang J, Cao X, et al. Plasma Monocyte Chemoattractant Protein 1 as a Predictive Marker for Sepsis Prognosis: A Prospective Cohort Study. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(2):139-47.
313. Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herran-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombin A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014;276(4):404-12.
314. Wei S, Li Y, Zhang C, Guo X, Liang X, Huang Y, et al. Prognostic value of serum phosphate levels in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2023;11:e16241.
315. Nan W, Huang Q, Wan J, Peng Z. Association of serum phosphate and changes in serum phosphate with 28-day mortality in septic shock from MIMIC-IV database. *Sci Rep*. 2023;13(1):21869.
316. Cao Y, Su Y, Guo C, He L, Ding N. Albumin Level is Associated with Short-Term and Long-Term Outcomes in Sepsis Patients Admitted in the ICU: A Large Public Database Retrospective Research. *Clin Epidemiol*. 2023;15:263-73.
317. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319-34.

318. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-21.
319. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-40.
320. Hong YA, Kim JH, Kim YK, Chang YK, Park CW, Kim SY, et al. Low parathyroid hormone level predicts infection-related mortality in incident dialysis patients: a prospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):160-70.
321. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, et al. Update on vitamin D role in severe infections and sepsis. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2024;4(1):4.
322. Hajjar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, Fukushima JT, Hoff PM, Vincent JL, et al. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(12):2037-42.