BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SEPSİS HASTALARINDA RAFTLİN VE HISTIDINE-RICH GLYCOPROTEIN SEVİYELERİ ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Nurgül ANDİÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU

MART 2024

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SEPSİS HASTALARINDA RAFTLİN VE HISTIDINE-RICH GLYCOPROTEIN SEVİYELERİ ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Nurgül ANDİÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 20230609 numaralı proje ile desteklenmiştir.

MART 2024

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Nurgül ANDİÇ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Sepsis Hastalarında Raftlin Ve Histidine-Rich Glycoprotein Seviyeleri Aralarındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Turan ASLAN**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Yasemin Akkoyunlu
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Bülent Durdu
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi **: 1 Mart 2024**
Savunma Tarihi **: 2 Nisan 2024**

Eşime ve oğluma,

ÖNSÖZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ve Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ramazan Özdemir'e asistanlık sürecinde bize sağlamış oldukları imkanlar için teşekkür ederim.

Sayın hocalarım; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Milrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turan Aslan'a, tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin Akkoyunlu'ya, Doç. Dr. Bülent Durdu'ya, Doç. Dr. Gülay Okay'a bilgi ve tecrübelerini benimle paylaştıkları için asistanlık eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı çok teşekkür ederim.

Mutlu ve huzurlu çalışma ortamı sağlayan asistan arkadasşlarım Dr. Hatice Dilara Karakuş'a, Dr. Mehmet Emin Özmen'e, Dr. Çağla Bozkurt'a, Dr. Adem Burak Çekiç'e, Dr. Rymejsa Gurmani'ye, Dr. Sibel Yıldız'a, Dr. Sena Nur Doğan'a teşekkür ederim.

Tez aşamamda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Fatih Andiç'e, sabrı için oğlum Miraç Andiç'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda yardımcı olan, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem Halime Yüce, babam Selahattin Yüce ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Mart 2024 Dr. Nurgül ANDİÇ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nurgül ANDİÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ……iv
BEYAN……v
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR viii
TABLO LİSTESİ x
ŞEKİL LİSTESİ xi
ÖZET…..... xii
SUMMARY xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Sepsis Tanımı 3
2.2 Epidemiyoloji 5
2.3 Risk Faktörleri 6
2.4 Prognoz 6
2.5 Patogenez 7
2.5.1 Hiperinflamasyon……..8
2.5.1.1 Kompleman sisteminin aktivasyonu 9
2.5.1.2 Koagülasyon ve vasküler endotel aktivasyonu 10
2.5.1.3 Trombositler……..…10
2.5.2 Antiinflamatuvar Mekanizmalar ve İmmünsüpresyon 10
2.6 Mikrobiyoloji 10
2.7 Klinik Bulgu ve Belirtiler 11
2.8 Tanı 12
2.8 Histidine-Rich Glycoprotein 14
2.9 Raftlin 15
2.10 Oksidatif Stres Belirteçleri 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1 Hasta Seçimi 18
3.2 Hasta Verilerinin Toplanması 18
3.3 HRG, Raftlin ve Oksidatif Stres Belirteçleri Düzeylerinin Ölçümü 19
3.4 İstatiktiksel Analiz 19
4. BULGULAR 20
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbid Hastalıkları 20
4.2 Hastaların Sepsis Skorları ve Rutin Laboratuvar Testleri 21
4.3 Raftlin, HRG ve Oksidatif Stres Belirteçleri 22
4.4 Demografik Verilen ve Komorbid Hastalıkların Mortaliteye Göre Karşılaştırılması 25
4.5 Belirteçlerin Mortaliteye Göre Karşılaştırılması 26
5. TARTIŞMA 28

6. SONUÇ……..... 35
KAYNAKLAR 36
EKLER..... 42
ÖZGEÇMİŞ..... 48

KISALTMALAR

CRP	**:** C-Reaktif Protein
HRG	**:** Histidine-rich Glycoprotein
SIRS	**:** Sistemik İflamatuvar Yanıt Sendromu
DNA	**:** Deoksiribonükleik Asit
ACCP/ SCCM	**:** Amerika Göğüs Hekimleri Koleji ve Yoğun Bakım Derneği
SOFA	**:** Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
qSOFA	**:** Hızlı SOFA
NEWS	**:** Ulusal Erken Uyarı Skoru
MEWS	**:** Modifiye Erken Uyarı Skoru
ACCP/SCCM	**:** Amerika Göğüs Hekimleri Koleji ve Yoğun Bakım Derneği
HIV	**:** İnsan immünyetmezlik virüsü
KOAH	**:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ARDS	**:** Akut respiratuvar distres sendromu
PRR	**:** Patern tanıyan reseptör
PAMP	**:** Patojen ilişkili moleküler yapılar
DAMP	**:** Hasar ilişkili moleküler yapılar
TNF	**:** Tümör nekroz faktörü
IL-1β	**:** İnterlökin 1 beta
IL-12	**:** İnterlökin 12
IL-18	**:** İnterlökin 18
IL-6	**:** İnterlökin 6
C3a	**:** Kompleman 3a
C5a	**:** Kompleman 5a
TLR	**:** Toll benzeri reseptör
C3a	**:** Kompleman 3a
C5a	**:** Kompleman 5a
DİK	**:** Yaygın damar içi pıhtılaşma
NET	**:** Nötrofil hücre dışı tuzağı
SD	**:** Standart sapma
LBP	**:** Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
sTREM-1	**:** Çözülebilir myeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör-1
suPAR	**:** Çözülebilir ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü
ROS	**:** Reaktif oksijen türleri
TAS	**:** Total antioksidan durum
TOS	**:** Total oksidan durum
H_2O_2	**:** Hidrojen peroksit
YBÜ	**:** Yoğun bakım ünitesi
HT	**:** Hipertansiyon
DM	**:** Diyabet
KAH	**:** Koroner arter hastalığı
KBY	**:** Kronik böbrek yetmezliği
SVH	**:** Serebrovasküler hastalık

DSÖ	**:** Dünya Sağlık Örgütü
TRAP	**:** Toplam Radikal Yakalayıcı Parametre
CDC	**:** Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: ACCP/SCCM 1991 konsensus tanımları. 3
Tablo 2.2: SOFA skoru 4
Tablo 2.3: NEWS skoru. 5
Tablo 2.4: MEWS skoru. 5
Tablo 2.5: Sepsis biyobelirtecinin ideal özellikleri. 13
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbid Hastalıkları..... 20
Tablo 4.2: Hastaların Sepsis Skorları ve Laboratuvar Sonuçları 23
Tablo 4.3: Hastaların Raftlin, HRG ve Oksitatif Stres Belirteçleri..... 24
Tablo 4.4: Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması..... 25
Tablo 4.5: 28 günlük Mortaliteye Göre Belirteçler..... 26

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Sepsis patofizyolojisi 7
Şekil 2.2: Sepsiste sitokin kaskadı 9
Şekil 2.3: Lipit raftın yapısı 16

SEPSİS HASTALARINDA RAFTLİN VE HISTIDINE-RICH GLYCOPROTEIN SEVİYELERİ ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş: Sepsis hayatı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır. Henüz altın standart bir tanı yöntemi geliştirilememiştir. Rutin kullanımda olan sepsis tanı belirteçlerinin yanı sıra yeni inflamasyon belirtiçleri sepsis tanısında çalışılmaktadır. Çalışmamızda raftlin, histidine-rich glycoprotein (HRG) ve oksidatif stres belirteçlerinin sepsis tanısındaki yerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Nisan 2023 ve Aralık 2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi ve kliniklerde yatan 18 yaş ve üzeri toplam 85 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 62'si sepsis ve septik şok hastası idi. Enfeksiyon belirti ve bulgusu olmayan 23 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunda raftlin, HRG, total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS), total tiyol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya katılan 85 hastanın %47,1'i kadın (n=40), %52,9'u erkekti (n=45). Hastaların yaş ortalaması 67,52 (±14,4) yıl idi. Sepsis (n=50) hastalarının raftlin ortalaması, kontrol grubundan (n=23) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,040). Sepsis hastalarının HRG ortalaması, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,006). Gruplar arasında TAS ve TOS ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, p=0,666, p=0,784). Sepsis hastalarının ve septik şok (n=12) hastalarının total tiyol düzeyi ortalaması, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla, p= 0,023, p=0,035). 28 günlük mortalite oranı septik şok hastalarında %91,7 (n=11), sepsis hastalarında %56 (n=28) ve kontrol hasta grubunda %8,7 (n=2) idi.

Sonuç: Raftlin ve HRG sepsis tanı belirteci olarak kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerdir. Oksidatif stres belirteçlerinin sepsis hastalarında ardışık ölçümlerle takibi daha faydalı olabilir. Sepsis tanısında ve prognozunda yardımcı olabilecek, maliyet etkinlik de içeren biyobelirteçler ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sepsis, raftlin, histidine-rich glycoprotein

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RAFTLIN AND HISTIDINE-RICH GLYCOPROTEIN LEVELS IN SEPSIS PATIENTS

SUMMARY

Introduction: Sepsis is a life-threatening infectious disease. There is no gold standard method for diagnosis of sepsis yet. In addition to the sepsis diagnostic markers in routine use, new inflammation markers are being studied in the diagnosis of sepsis. Our study aimed to investigate the role of raftlin, histidine-rich glycoprotein (HRG) and oxidative stress markers in the diagnosis of sepsis.

Materials and Methods: In our study, 85 patients were included aged 18 and over who were hospitalized in the intensive care units and inpatient clinics of Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital between April 2023 and December 2023. There were 62 sepsis and septic shock diagnosed patients. Twenty-three patients without signs and symptoms of infection were included in the control group. Raftlin, HRG, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and total thiol levels were measured in the study and control groups.

Results: The total of the 85 patients, 47.1% were female (n=40) and 52.9% were male (n=45). The mean age of the patients was 67.52 (±14.4) years. The mean raftlin level in sepsis patients (n=50) was significantly higher than the control group (n=23) (p=0.040). The mean HRG level of sepsis patients was significantly lower than the control group (p=0.006).There was no significant difference between the groups in terms of TAS and TOS (p=0.666, p=0.784, respectively).The mean total thiol levels of sepsis and septic shock patients (n=12) were significantly lower than the control group (p=0.023, p=0.035, respectively).The 28-day mortality rate was 91.7% (n=11) in septic shock patients, 56% (n=28) in sepsis patients and 8.7% (n=2) in the control group.

Conclusion: Raftlin and HRG are new biomarkers that can be used as sepsis diagnostic markers. Beside diagnosis, raftlin and HRG can also be used in determining the prognosis with oxidative stress markers by consecutive measurements in sepsis patients. More studies including cost effectivity on biomarkers that may help in both diagnosis and prognosis of sepsis are needed.

Keywords: sepsis, raftlin, histidine-rich glycoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyona karşı konağın verdiği düzensiz yanıta bağlı gelişen hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur [1]. Sepsis yüksek mortalite ve morbitiditesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sepsiste hızlı tanı ve hızlı tedavi oldukça önem taşır. Sepsis tanısında günümüzde klinik bulgularla birlikte C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi biyobelirteçler kullanılmakta olup altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Tanıya yardımcı olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Lipit raft plazma membranının kolesterol ve glikosfingolipidlerden zengin, hücrelerde sinyal iletiminden sorumlu mikroalanlarıdır. Raftlin major lipit raft proteini olarak tanımlanmıştır [2]. Yapılan çalışmalar ışığında raftlin bakteriyel enfeksiyon ve sepsis biyobelirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Histidine-rich glycoprotein (HRG) çoğunlukla karaciğer parankim hücrelerinde üretilen bir plazma glikoproteinidir [3]. Sepsiste negatif akut faz proteini olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [4]. Hücrelerde oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif strese sebep olur. Oksidatif stres hücrelerdeki protein, lipid moleküllerinin oksidasyonuna ve Deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına, hücre zedelenmesi ve hücre ölümüne sebep olur. Ayrıca, sepsiste oksidatif stresin klinik önemi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Hücresel metabolizma sonucu reaktif oksijen türleri oluşur. Sepsiste inflamatuvar mediyatörlerin salınımının oksidatif strese sebep olduğu bilinmektedir [5].

Bir hayvan çalışmasında raftlinin kan düzeyi septik şoktaki deneklerde ve sepsis olanlarda sağlıklı deneklerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [2]. Ülkemizden bir çalışmada ise akut apandisit hastalarında raftlin kan düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır [6]. HRG bir çalışmada yoğun bakımda yatan sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve sepsis hastalarında plazma seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır [3]. Benzer şekilde diğer bir çalışmada yoğun bakımdaki hastalarda sepsis hastalarında, SIRS hastalarından kan düzeyi daha düşük saptanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda antibakteriyel özellikte olduğu, T hücre regülasyonunda rol aldığı, ekzotoksin nötralizan etkisi olduğu saptanmıştır [4].

Sepsis tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur [7]. Literatürde sepsis tanısında raftlin ve HRG'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle, sepsis tanısında her iki biyobelirtecin birlikte değerlendirilmesinin daha yararlı olacağı düşünülmektedir [2, 7]. Sepsisten kurtulanların, mortalite ile sonuçlanan vakalardan daha fazla antioksidan potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir [5]. Ancak raftlin ve HRG seviyeleri ve oksidatif stres belirteçlerinin ilişkisinin incelendiği çalışmalar yeni ve kısıtlıdır [8].

Çalışmamızda hastanede yatan sepsis hastalarında ve enfeksiyon bulgusu ve belirtisi olmayan gönüllülerde raftlin, HRG ve oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sepsis hastalarında bu belirteçlerin birlikte incelenmesinin literatüre katkı sağlayacağı ve yeni çalışmalara öncü olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis Tanımı

Sepsis eski Yunanca'da bozulma, çürüme anlamına gelen sepo kelimesinden türemiştir. Sepsis enfeksiyona karşı konağın verdiği düzensiz inflamatuvar yanıtla birlikte birçok sistemi tutan, organ yetmezliği, şok ve ölüme yol açabilen bir durumdur. Amerika Göğüs Hekimleri Koleji ve Yoğun Bakım Derneği (ACCP/ SCCM) 1991 yılında düzenledikleri konsensus konferansında sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok tanımlamalarını yapmışlardır [9] (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: ACCP/SCCM 1991 konsensus tanımları.

Tanım	
SIRS	Aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının olması; 1- Vücut ısısı >38°C veya <36°C 2- Kalp atım hızı >90/dakika 3- Solunum sayısı>20/dakika veya arteryel $PaCO_2$ <32 mmHg 4- Lökosit sayısı >12000/mm^3 veya <4000/mm^3 veya>%10 band formu nötrofil
Sepsis	Enfeksiyon ile birlikte SIRS kriterlerinin bulunması
Ağır sepsis	Sepsis ile birlikte akut organ disfonksiyonu bulunması
Septik şok	Sepsis ile birlikte yeterli sıvı tedavisine rağmen persistan hipotansiyon

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

2001'de Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı'nda SIRS'ın travma, yanık, pankreatit, cerrahi gibi enfeksiyon dışı birçok klinik durumda görülebileceği vurgulanmış ve sepsis tanı kriterleri tanımlanmıştır [10]. 2002'de Surviving Sepsis Campaign (Sepsiste Sağkalım Kampanyası) başlatılmıştır. 2012'de güncellenen Sepsiste Sağkalım Kampanyası rehberinde ağır sepsis tanı kriterleri belirlenmiştir [11].

2016'da Üçüncü Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı'nda sepsis tanımları ve sepsis skorları güncellenmiştir. SIRS ve ağır sepsis tanımlamalarından vazgeçilmiştir. Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği düzensiz yanıta bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmış ve organ disfonksiyonunun ölçümünde Sequential Organ Failure Assessment [Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA)] skoru kullanılması önerilmiştir. Enfeksiyon sonucunda gelişen SOFA skorunda 2 veya daha fazla akut puan değişimi organ disfonksiyonunu tanımlar (Tablo 2.2). SOFA skoru ≥2 olması hastane içi mortalitenin ortalama %10 olduğunu gösterir. Hastaların mortalite riskinin yatak başı hızlı değerlendirilmesinde quick SOFA (qSOFA) skoru kullanılması önerilmiştir. Mental durum değişikliği olması 1 puan, solunum sayısının 22 ve üzeri olması 1 puan, sistolik kan basıncının 100 mmHg ve daha düşük olması 1 puan olarak hesaplanır. Skorun ≥2 puan olması artmış mortaliteyi gösterir. Septik şok; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen serum laktat seviyesi >2 mmol/L ve vazopressör tedaviye rağmen ortalama arteryel basıncın ≥65 mmHg olması olarak tanımlanmıştır [1].

Tablo 2.2: SOFA skoru[1].

Puan	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
PaO_2/ FiO_2 mmHg[a]	≥400	≤ 400	≤300	≤200, mekanik ventilatör desteği ile	≤100, mekanik ventilatör desteği ile
Trombosit 10^3 /mm^3	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiyovasküler	OAB[b]≥70 mmHg	OAB[b]<70 mmHg	Dopamin<5[c] veya Dobutamin[c] (her dozu)	Dopamin[c] 5,1-15 veya Epinefrin[c] ≤0,1 veya Norepinefrin[c] ≤0,1	Dopamin[c] >15 veya Epinefrin[c] >0,1veya Norepinefrin[c] >0,1
Glascow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dL) veya idrar çıkışı	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 veya ≤ 500 mL/ gün	>5,0 veya ≤ 200 mL/ gün

[a] PaO_2 / FiO_2: Parsiyel arteryel oksijen basıncı/ Fraksiyone oksijen basıncı, [b] Ortalama arteryel basınç,
[c] En az 1 saat µg/ml/saat dozunda verilmiş olmalıdır.

2021'de Sepsiste Sağkalım Kampanyası rehberi güncellenmiştir. Bu rehberde SIRS, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) ve Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) skorları (Tablo 2.3, Tablo 2.4) ile karşılaştırıldığında qSOFA skorunun sepsis taramasında kullanılmaması önerilmiştir[12].

Tablo 2.3: NEWS skoru[13].

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Dakika solunum sayısı	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oksijen saturasyonu (SpO_2)(%)	≤91	92-93	94-95	96			
Oksijen desteği		Evet		Hayır			
Vücut ısısı (°C)	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Kalp hızı/ dakika	≤40		45-51	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç düzeyi				U			S,A,Y

U: Uyanık, S: Sözlü uyarana yanıtı var, A: Ağrılı uyarana yanıtı var, Y: Yanıtsız
0-4 puan: düşük risk, 5-6 puan: orta risk, 7 ve üzeri puan: yüksek risk

Tablo 2.4: MEWS skoru[14].

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Sistolik kan basıncı (mmHg)	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Kalp hızı/ dakika		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Dakika solunum sayısı		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Vücut ısısı(°C)		<35		35-38.4		≥38.5	
Bilinç düzeyi				U	S	A	Y

U: Uyanık, S: Sözlü uyarana yanıtı var, A: Ağrılı uyarana yanıtı var, Y: Yanıtsız
5 ve üzeri puan: yüksek risk

2.2 Epidemiyoloji

Sepsis insidansı yüksek ve mortal major küresel sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü, 2017 yılındaki Dünya Sağlık Asamblesi'nde 'Sepsisi Önleme, Teşhis ve Yönetiminin İyileştirilmesi' kararını benimseyerek sepsisi küresel bir sağlık önceliği olarak kabul etmiştir [15]. Sepsis insidansı dünyada giderek artmaktadır. Bu artışın sebebi yaşlı nüfustaki artış, kronik hastalığı olan nüfusun artması, invaziv girişimlerdeki artış, HIV ile enfekte hastaların artması sayılabilir. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1979 ile 2000 yılları arasında sepsis insidansında yıllık %8,7 artış (100000 kişide 82,7'ten 240,4'e) saptanmıştır [16]. Sepsis insidansı hastanede tedavi edilen erişkinlerde 100 bin kişi-yılda 189 bildirilmiştir [17]. Ülkemizden yapılan bir nokta-prevalans çalışmasında yoğun bakımda yatan 1499 hastanın 163'ünde (%10,8) enfeksiyon ile birlikte SIRS, 260 hastada (%17,3) ağır sepsis, 203 hastada (%13,5) septik şok saptanmıştır [18]. Epidemiyoloji ile ilgili çoğu veri yüksek gelirli ülkelerden yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Dünya çapında sepsisin gerçek epidemiyolojisini ortaya çıkarmak için düşük gelirli ülkelerde ve yüksek riskli popülasyonda daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç vardır [19].

2.3 Risk Faktörleri

Sepsis risk faktörleri ileri yaş (>65 yaş), erkek cinsiyet, nütrisyon, aşılama durumu, genetik polimorfizm, çevresel faktörler, düşük sosoyoekonomik durum, salgınlar, KOAH, kanser, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, HIV, immünsüpresif ilaç kullanımı, hastanede yatış süresi, antibiyotik direnci, kataterler, cerrahi komplikasyonlardır [15]. Yaşla beraber sepsis insidansının arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur; örneğin Amerika'da 1979 ile 2002 yılları arasında hastaneye yatan yaklaşık 10 milyon 450 bin sepsis hastası ile yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri hastaların sepsis hastalarının %64,9'unu oluşturduğu saptanmıştır [20].

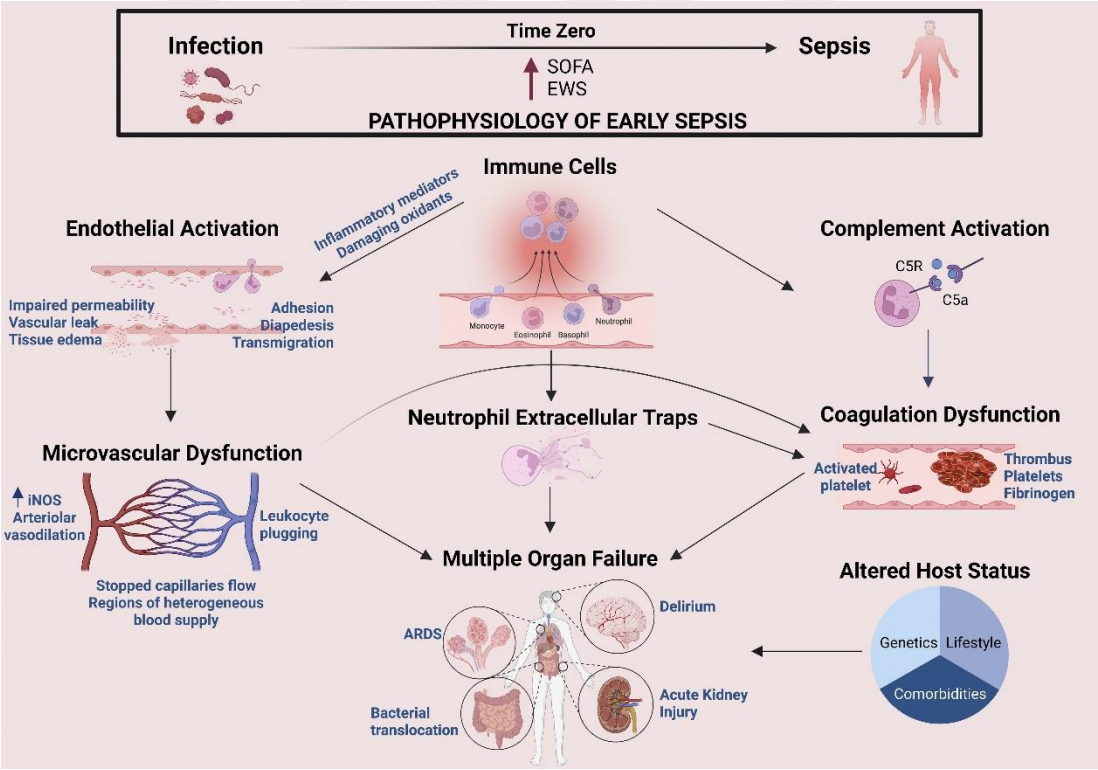
2.4 Prognoz

Tedavideki gelişmelere rağmen sepsis mortalitesi oldukça yüksektir. Literatürde mortalite oranı % 27-70 bildirilmiştir [17, 21-24]. 2006'da İtalya'da yoğun bakımda yatan hastalar ile yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarının mortalite oranı

% 51,1 bildirilmiştir [21]. 2017 yılında ortalama 49 milyon sepsis kaynaklı ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında mortalite ortalama %42'dir. Sepsis vakalarının %85'i ve sepsis ilişkili ölümlerin %84,8'i düşük ve orta sosyoekonomik düzeyli ülkelerde görülmektedir [17]. 2018 yılında yapılan ülkemizden yapılan bir ulusal nokta prevalans çalışmasında yoğun bakımda yatan hastalar içinde Sepsis-I kriterlerine göre bakıldığında mortalite ortalaması sepsis hastalarında %31,3, ağır sepsis hastalarında %55,7, septik şok hastalarında %70,4 bulunmuştur. Aynı çalışmada septik şok tanımı Sepsis-III kriterlerine göre alındığında mortalite oranı %75,9 saptanmıştır [22].

2.5 Patogenez

Sepsis; patojenleri elimine etmek için enfeksiyonun en başında başlatılan düzensiz konak immün yanıtı sonucu oluşur. İmmün hücreler, kompleman sistemi, endotel hücrelerinin aktivasyonu, koagülasyon sistemi aktivasyonu ile başlatılan sepsis organ yetmezlikleri ve ölümle sonuçlanabilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Sepsis patofizyolojisi. Enfeksiyondan sepsise kritik geçişin şematik taslağı 'time zero (sıfır noktası)' olarak adlandırılır. Konak savunma aracıları kompleman sistemini uyararak endotele ve mikrovasküler sisteme ikincil zarar veren abartılı immün yanıtı başlatır. ARDS: Akut respiratuvar distres

sendromu, EWS: Erken uyarı skoru, SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi[25].

Makrofajlar, monositler, nötrofiller, dendritik hücreler ve epitelyal hücreler gibi doğal immün sistemin çeşitli hücrelerinde bulunan patern tanıyan reseptörler (PRR) ile patojenlerdeki patojen ilişkili moleküler yapılar (PAMP) yapılarını tanır. Normal bir enfeksiyonda patojenler ve doğal immün hücrelerin ilk karşılaşmasında inflamatuvar, anti-inflamatuvar ve onarım yanıtları arasında bir denge oluşur ve mikroorganizmanın eliminasyonu ile homeostaz sağlanır. Sepsiste patojen konakçı hücreleri uyarmaya devam ederken, koruyucu immüniteden kaçmayı başarır. Bu durum dengesiz ve zararlı bir immün yanıta sebep olur ve homeostaz sağlanamaz [15].

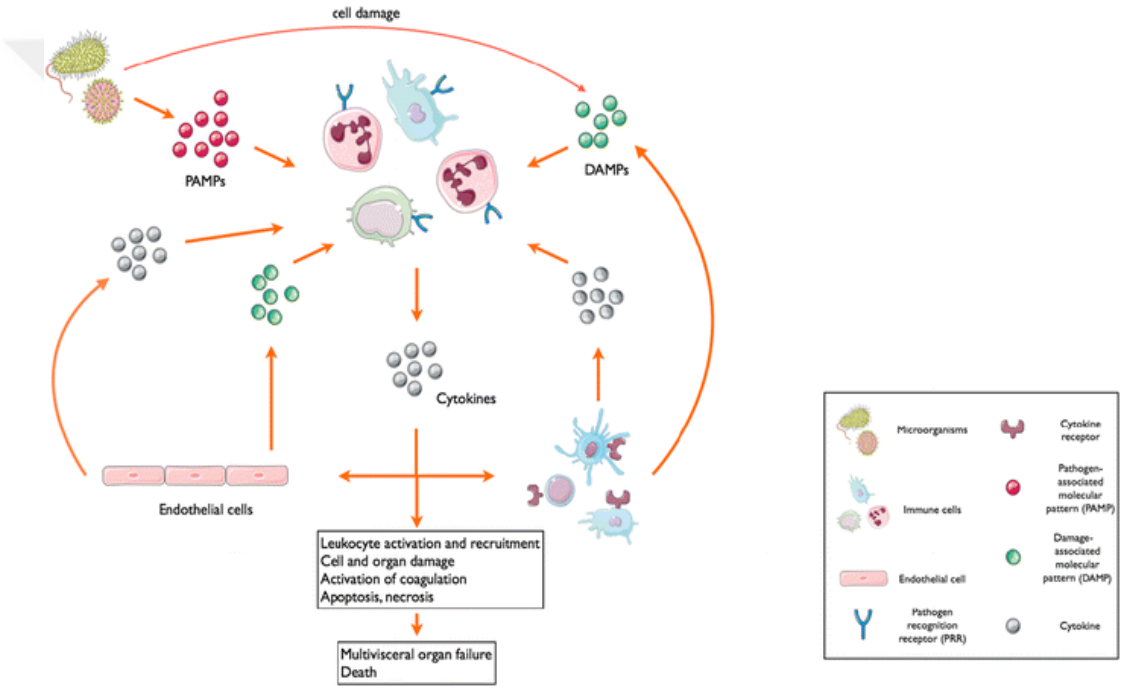
Sepsis hastalarında hiperinflamasyon ve immünsüpresyon belirtileri birlikte bulunur. Patojenlerin sürekli stümilasyonu ile birlikte konakçı hücrelerden salınan hasar ilişkili moleküler yapılar (DAMP), alarminler bu dengesiz immün yanıta sebep olur. Erken tedaviye rağmen iyileşemeyen ve yoğun bakım ihtiyacı devam eden hastalarda 'persistan inflamasyon, immünsüpresyon ve katabolizma sendromu' adı verilen kritik kronik bir hastalık gelişir [26]. Yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis kliniğindeki hastalarla yapılan bir prospektif gözlemsel çalışmada bu kritik kronik hastalığın ≥ 65 yaş hastalarda, ≤ 45 yaş hastalara göre daha fazla görüldüğü (%42, %20) saptanmıştır [27]. Sepsis hastalarının klinik durumunun uzaması halinde dengesiz konakçı yanıtına farklı lökosit alt tipleri ve parankim hücreleri dahil olur. Epitel ve endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonları etkilenir ve mitokondriyal işlev bozukluğu gelişir [15].

2.5.1 Hiperinflamasyon

PRR'ler doğal immün hücrelerce üretilirler. Önde gelen PRR aileleri Tool-benzeri reseptörler (TLR), C-tipi lektin reseptörleri, retinoik asit indüklenebilir gen benzeri reseptörler, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı- benzeri reseptörlerdir (inflamazomlar). PRR'ler tarafından inflamatuvar gen transkripsiyonu indüklenir ve doğal immün yanıt başlatılır. Sepsiste fazla miktarda PAMP ve DAMP'ın aynı anda tanınmasıyla birçok PRR aktive olur ve orantısız inflamatuvar yanıt gelişir. Nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonu sitokin kodlayan birçok aktivasyonun geninin transkripsiyonuna ve böylelikle inflamatuvar yanıtın indüklenmesine sebep olan

anahtar faktördür. Sitokinler lokal ve sistemik olarak immün yanıtı düzenleyen küçük proteinlerdir (5-20 kDa). Sepsiste PAMP ve DAMP'lar aracılığı ile sitokin kaskadı başlatılmış olur (Şekil 2.2). Sepsis patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler; tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 beta (IL-1β), interlökin 12 (IL-12) ve interlökin 18 (IL-18)'dir. Proinflamatuvar sitokinler tarafından başlatılan bu zararlı hiperinflamatuvar yanıt 'sitokin fırtınası' olarak adlandırılır. Sitokin fırtınası sepsiste mortaliteden sorumlu tutulmaktadır.

Sepsis patogenezinde sitokinler dışında rol oynayan diğer mediyatör sistemler kompleman sistemi, koagülasyon sistemi ve vasküler endotelyumdur [15].



Şekil 2.2: : Sepsiste sitokin kaskadı [28].

2.5.1.1 Kompleman sisteminin aktivasyonu

Kompleman sistemi çoğunlukla karaciğerden sentezlenen, dolaşımda inaktif öncüller olarak bulunan küçük proteinlerdir. PAMP ve DAMP'ler ile kompleman sistemi tetiklenir. Anafilatoksinler olarak bilinen kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a)'nın oluşması ile lökositler, endotel hücreleri ve trombositler üzerine güçlü proinflamatuvar etki başlar. Kompleman aktivasyonu; patojen opsonizasyonu, kompleman reseptörleri ile patojenlerin doğrudan fagositozu, B ve T hücrelerin uyarılması ile edinsel immün yanıtın düzenlenmesini sağlar. Komplemanın kontrolsüz

aktivasyonu çevre dokularda ikincil hasara ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilir [15].

2.5.1.2 Koagülasyon ve vasküler endotel aktivasyonu

Sepsiste endojen antikoagülan mekanizmalarda bozulma ile birlikte güçlü bir koagülasyon aktivasyonu olur ve mikrovasküler tromboz gelişir. Sepsiste görülen en ağır koagülopati durumu yaygın damar içi pıhtılaşmadır [dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)]. Sepsiste damar endotel hasarı ile açığa çıkan doku faktörü dolaşımdaki pıhtılaşma faktörleri ile etkileşir ve pıhtılaşmayı indükler. Nötrofillerden salınan hücre dışı nötrofil tuzakları (NET) vasküler inflamasyon ve koagülasyonu güçlendirir. NET; histon, DNA ve nötrofil kaynaklı proteazlardan oluşan bir yapıdır [15].

2.5.1.3 Trombositler

Trombositler hemostazda hayati öneme sahip dolaşımdaki küçük çekirdeksiz hücrelerdir. Sepsiste çeşitli mekanizmalar aracılığı ile trombositler aktive olur. Trombositler enfeksiyonun başlangıcında bakterisidal ürünler salarak, lökositleri aktive ederek koruyucu role sahiptir. Ancak, sepsiste aşırı trombosit aktivasyonu, DİK, akut böbrek hasarı, akut akciğer hasarına sebep olabilir [15].

2.5.2 Antiinflamatuvar Mekanizmalar ve İmmünsüpresyon

Enfeksiyona karşı dengeli bir immün yanıtta, aşırı inflamasyonu sınırlamak ve doku tamirini başlatmak için erken antiinflamatuvar yanıt başlatılır. Önceleri sepsiste proinflamatuvar yanıt geliştikten sonra antiinflamatuvar yanıtın başladığına dair iki aşamalı sepsis modeli kabul görürken, günümüzde yapılan çalışmalar antiinflamatuvar yanıtın proinflamatuvar yanıt ile birlikte başladığını göstermiştir.[29] Sepsiste antiniflamatuvar yanıtın uzaması immünsüpresyona sebep olur. İmmünsüpresyonun devam etmesi sekonder bakteriyel enfeksiyonlara, *Candida* enfeksiyonlarına ve latent virüslerin reaktivasyonuna sebep olabilir [15].

2.6 Mikrobiyoloji

Sepsis genellikle bakteriyel enfeksiyon kaynaklı gelişir, fakat viral, paraziter veya mantar enfeksiyonu kaynaklı sepsis görülebilir. Günümüzde çoğu hastada sepsis

komorbid hastalıkları olan hastalarda ortaya çıkmakta ve hastaların kendi mikrobiyomu kaynaklı olmaktadır. Sepsis hastalarında yaklaşık üçte bir hastanın kan kültürü pozitiftir [15].

1979 ile 2000 yılları arasında Amerika'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada yıllar içinde gram-pozitif bakteri kaynaklı sepsis indidansının arttığı gösterilmiştir [16]. Ancak 2007 yılında yapılan bir uluslararası nokta prevalans çalışmasında yoğun bakımda sepsis hastalarının %62'sinde Gram-negatif, %47'sinde Gram-pozitif, %19'unda mantar saptanmıştır [30]. En sık rastlanan etkenler Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus, S. pneumoniae, Enterococcus* spp. iken, Gram-negatif bakteriler arasında *E.coli, Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.' dir [15].

2002 yılında 14 Avrupa ülkesinde yoğun bakımda takip edilen hastalar ile yapılan bir çalışmada sepsis hastalarında kültür pozitifliği %60 bulunmuştur. En sık saptanan mikroorganizmalar *S. aureus* (%30, %14'ü metisilin dirençli), *Pseudomonas spp*. (%14), *E. coli* (%14) olarak bulunmuştur [31]. 2017 yılında Japonya'da yapılan ulusal kohort çalışmasında 1184 sepsis hastasında en sık etkenler *E.coli* (%21,5), *Klebsiella spp.* (%9), MSSA (%6,5) ve *S. pneumoniae* (%5) bulunmuştur [32].

2.7 Klinik Bulgu ve Belirtiler

Sepsiste klinik bulgu ve belirtiler nonspesifik ve değişken özellikte olabilir. Enfeksiyonun kaynağı, etken mikroorganizma, organ yetmezliğinin tipi ve süresi, hastanın komorbid hastalıklarına bağlı klinik bulgu ve belirtiler değişiklik gösterir. Genellikle ateş, taşikardi, takipne, mental durum değişikliği, belirgin ödem görülür. Sepsiste normal vücut ısısı görülebileceği gibi özellikle yaşlı hastalarda hipotermi görülebilir ve bu kötü prognozla ilişkilidir [33]. Enfeksiyonun en sık kaynağı pnömonidir, sırasıyla batın içi enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları takip eder [15].

Organ disfonksiyonu sepsisin belirleyici bulgusudur. Kritik hastada açıklanamayan organ disfonksiyonu varlığında sepsisten şüphelenilir ve altta yatan enfeksiyon kaynağını araştırmak gerekir [34]. Sepsiste her organın fonksiyonu etkilenebilir. Organ yetmezliğinin derecesini ölçmek için çeşitli skorlama sistemleri

geliştirilmiştir. En sık kullanılan sistem olan SOFA skorunun yüksek olması mortalitenin yüksek olduğunu gösterir [35].

Akciğerlerde interstisyel alana sıvı eksudasyonu ile diffüz alveolar epitel hasarı meydana gelir. Hipoksi (PaO2/FiO2 <300) ve kardiyak kaynaklı olmayan bilateral akciğer infiltrasyonu ile karakterize ARDS tablosu gelişir.

Sepsis hastalarında miyokardiyal disfonksiyon görülebilir. Periferik vazodilatasyon kaynaklı rölatif hipovolemi vardır.

Hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstrüksiyon, ilaç toksisitesine bağlı idrar çıkışının azalması ve serum kreatinin artışı ile karakterize akut böbrek hasarı görülebilir. Sepsiste akut böbrek hasarı renal replasman tedavisi gerektirebilir ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Sepsiste kolestatik sarılık gelişebilir. Aminotransferaz, alkalen fosfataz, bilirubin artışı görülebilir.

Bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması ile bakteriyel traslokasyon, mukozal erozyon ile gastrointestinal sistem kanaması görülebilir. Septik şokta ileus klinik iyileşmesinden birkaç gün sonraya kadar devam edebilir.

Sepsiste santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental durum değişikliği, konfüzyon, deliryum görülebilir. Ensefalopati kötü prognoz ile ilişkilidir.

Trombositopeni, DİK, adrenal yetmezlik, cilt lezyonları, polinöropati, miyopati sepsiste görülebilen diğer klinik bulgulardandır [15, 36].

2.8 Tanı

Sepsis tanısında altın standart bir yöntem yoktur. Tanı; hastanın anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar testleri, mikrobiyolojik yöntemler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte konur.

Sepsisten şüphelenilen hastada tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri bakılmalıdır. Lökositoz (>12,000/mm^3), lökopeni

(<4000/mm^3), >%10 immatür form nötrofil, plazma CRP yüksekliği (normalden >2 SD yüksek olması), plazma prokalsitonin yüksekliği (normalden >2 SD yüksek olması) tanıya yardımcı inflamatuvar belirteçlerdir [15].

Sepsis hastalarında akut böbrek yetmezliğinin göstergesi olarak kreatinin yüksekliği (>0.5 mg/dL), karaciğer disfonksiyonu göstergesi olarak plazma total bilirubin seviyesinin 4 mg/dL üzerine çıkması görülebilir. Trombositopeni sepsis hastalarının %50'sinde görülebilir. Laktat seviyesi sepsiste yükselebilir (>1 mmol/L veya >9 mg/dL) ve kötü doku perfüzyonu göstergesidir [15].

Sepsis tanısında yıllar içinde çeşitli biyobelirteçler ortaya konmuş olmasına rağmen zorluklar devam etmektedir. Dünya genelinde 2009 ve 2019 yılları arasında sepsis biyobelirteçleri ile ilgili 258 çalışma yapılmştır [37]. CRP, prokalsitonin, presepsin, interlökin 6 (IL-6), lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), nötrofil CD64, çözülebilir myeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör-1 (sTREM-1), çözülebilir ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörünün (suPAR) gibi belirteçler sepsis tanısında çalışılmışlardır. Ancak bu belirteçlerden hiçbiri ideal sepsis biyobelirtecinin özelliklerini yerine getirmemektedir (Tablo 2.5) [38].

Tablo 2.5: Sepsis biyobelirtecinin ideal özellikleri.

İdeal sepsis biyobelirteci
Erken tanıya imkan sağlayacak şekilde semptom başlangıcında (veya daha erken) saptanabilmeli
Enfeksiyon için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıkların ayırıcı tanısını doğru yapabilmeli
Etken mikroorganizmayı tanımlayabilmeli
Prognoz hakkında değerli bilgi verebilmeli
Tedavi kararında rehber olabilmeli (örneğin antibiyotik yönetimi)

CRP inflamasyonda artan, karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. İnflamasyonda, doku hasarında ve travmada kan düzeyleri arttığı gibi sepsiste de yükseldiği gösterilmiştir [39].

Prokalsitonin inflamasyondan sonra hızla yükselen bir akut faz proteinidir. Viral enfeksiyonlarda düşük kalır. Yapılan çalışmalarda prokalsitoninin bakteriyel

sepsiste eşik değerleri oldukça değişken bulunmuştur (0,2-5 ng/ml) [15, 40]. 2013'te yapılan bir metaanalizde prokalsitoninin sepsis tanısında ortalama duyarlılığı 0,77 (%95 CI 0,72-0,81), özgüllüğü 0,79 (%95 CI 0,74-0,84) bulunmuştur [41].

2.9 Histidine-Rich Glycoprotein

HRG karaciğerde üretilip sentezlenen yaklaşık 75-kDa boyutunda bir plazma glikoproteinidir. Ayrıca HRG monosit, makrofaj, trombosit ve megakaryositlerde saptanmıştır. Plazmada yaklaşık 100-150 µg/mL konsantrasyonunda bulunur [4]. HRG heparin, heparan sülfat, fibrin, fibrinojen, plazminojen, trombospondin, divalan metal katyonlar, hem, kompleman C1q gibi çeşitli ligandlara bağlandığından koagülasyon /fibrinoliz regülasyonu, immün yanıt ve anjiyogenezde rol aldığı düşünülmektedir [42]. Ayrıca HRG'in asidik pH ve yüksek çinko koşullarında antibakteriyel ve antifungal özelliği olduğu gösterilmiştir [43, 44]. HRG, nötrofillerin yuvarlak şekillerini ve pürüzsüz hücre yüzeylerini korumada ve spontan reaktif oksijen türlerinin üretimi baskılamada rol oynar. Nötrofillerin kapiller damarlardan geçişini kolaylaştırır ve nötrofillerden salnacak reaktif oksijen türlerinin verebileceği vasküler endotel damar hasarını engeller. HRG bir negatif akut faz reaktanıdır ve doku hasarına cevap olarak seviyesi düşer. Sepsiste HRG seviyesinin düşmesi nötrofillerin vasküler endotel hücrelerine yapışması, intravasküler NET formasyonu oluşumu (NETosis) ve immüntromboz ve DİK ile sonuçlanabilir [42, 45, 46]. Fareler ile yapılan bir çalışmada sepsiste HRG verilmesinin sürvi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir [42].

70 yoğun bakım hastası ve 16 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, HRG düzeyi sepsis hastalarında (n=20) enfeksiyonu olmayan SIRS hastalarına (n=50) göre daha düşük saptanmıştır ($p < 0.001$). Sağlıklı gönüllülerde (n=16) HRG düzeyi 63.00 µg/mL (IQR 51.53–66.21 µg/mL) bulunmuştur. Bu çalışma HRG 'nin sepsis tanısında kullanılabileceğini göstermektedir [7].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ortalama HRG seviyesi kontrol hastalarında, SIRS hastalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca kontrol hastalarında sepsis hastalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu çalışmada sepsis

tanısında HRG'nin eşik değeri 19 µg/mL olarak alındığında, CRP ve prokalsitoninden daha yüksek duyarlılık (%95,8) ve özgüllüğe (%93) sahip olduğu gösterilmiştir [3].

Sepsis hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada yoğun bakıma alındıkları ilk gün ölçülen HRG düzeylerinin ölümle sonuçlanan hastalarda [median, 15.1 (IQR, 12.7–16.6)], yaşayanlara göre [30.6 (22.1–39.6) µg/ml] istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.01$) [47].

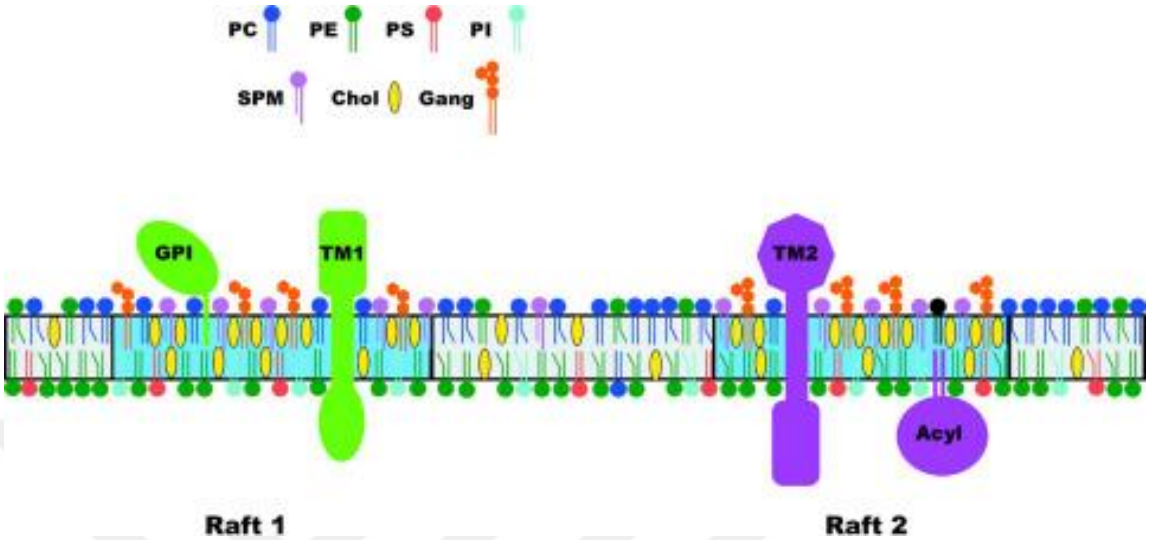
Bu çalışmalarda da görülebileceği üzere HRG, sepsis tanısında ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilecek, geleneksel yöntemlere göre daha üstün bir belirteçtir [45].

2.10 Raftlin

Lipit raftlar kolesterol ve glikosfingolipidlerden zengin içerikli hücre membranı alt bölgeleridir (Şekil 2.3). Lipit raftlar membranda ayrı bir sıvı düzenli bölge olarak bulunurlar ve içeriğindeki kolesterol sebebiyle geri kalan hücre membranına göre daha az akışkandırlar. İyonik olmayan deterjanlarla çözülmezler. Lipit raft üzerlerinde bulunan çeşitli reseptörlerle hücre sinyal iletiminde rol oynadığı bilinmektedir [48]. Endotel hücrelerinin inflamatuvar yanıtında lipid raftın merkezi rolü olduğu bilinmektedir ve sepsis patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir [2]. Raftlin, Raji B hücrelerinde major lipid raft proteini olarak keşfedilmiştir. Lipid raft bütünlüğünü sağlamada ve B hücre reseptörü (BCR) sinyal iletiminde rol aldığı gösterilmiştir [49]. Ayrıca raftlin TLR3 aktivasyonu ve otoimmün yanıtta rol oynar [50]. Raftlin proanjiyogenik sinyallerin kontrolü için vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2'ye dahil olabilir [51].

Raftlin inflamatuvar belirteç olarak gösterilmiş olup bir çalışmada akut apandisit hastalarında (15.79 ng/mL ± 3.13, n=65) kontrol grubuna (6.11 ± 3.19, n=65, $p<0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [6]. Bir diğer çalışmada yarası olan hastalarda kontrol grubuna göre raftlin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır [8]. Bir hayvan çalışmasında raftlin kan düzeyi septik şok hastalarında [891.6 ng/mL (789.7–1,087.8, $n = 30$)] ağır sepsis hastaları [681.6 6 ng/mL (480.1–819.6, $n = 22$], sepsis hastaları [496.1 6 ng/mL (418.1–738.9, $n = 30$)]

ve sağlıklı deneklerden [364.9 6 ng/mL (312.1–392.4, $n = 21$)] daha yüksek bulunmuştur [2]. Yapılan bu çalışma raftlinin sepsis tanısında kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini desteklemiştir.



Şekil 2.3: Lipit raftın yapısı: Mavi çitf katmanlı lipid bölgeleri. Lipit raft içinde çeşitli proteinler bulunur. Her lipid raft yapısal olarak farklı proteinler içerebilir. (Raft 1 ve Raft 2) GPI: glikozilfostatidilinozitol çapa proteini, TM: transmembran proteini, Acyl: çift açillenmiş protein, PC: fosfatifilkolin, PE: fosfatidiletanolamin, PS: fosfatidilserin, PI: fosfatidilinozitol, SPM: sfingomyelin, Chol: kolesterol, Gang: gangliyozid

2.11 Oksidatif Stres Belirteçleri

Fizyolojik koşullar altında, oksidan maddeler (elektron alan) ve onları uzaklaştıran antioksidan (elektron veren) maddeler arasında bir denge vardır. Reaktif oksijen türleri (ROS) vücutta metabolizma sonucu üretilirler. Hücre içi ROS'un ana kaynağı mitokondrilerdeki elektron transport zinciridir. ROS, çiftleşmemiş elektron içeren süperoksit anyonu, hidroksil gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksit gibi oksitleyici ajanlardır. ROS hücre içi sinyal mekanizmalarında önemli role sahiptir [52, 53]. Oksidanlar normal hücre fonksiyonu için gerekli olan deokribonükleotidlerin oluşumunda, prostoglandin üretiminde, oksidasyon, karboksilasyon ve hidroksilasyon reaksiyonlarında görev alırlar. Serbest radikaller ayrıca bakteriyel enfeksiyonlara karşı

konak savunmasına, vasküler tonusun düzenlenmesine ve hücre adhezyon reaksiyonlarına katılırlar ve oksijen konsantrasyonu için sensör görevi görürler.

ROS aktiviteleri antioksidan maddeler tarafından düzenlenir. ROS ve organizmanın antioksidan kapasitesi arasındaki dengenin oksidan maddeler lehine bozulmasına oksidatif stres denir. Sepsis patofizyolojisinde ROS aşırı üretimi ve oksidatif stres olduğu gösterilmiştir [54]. ROS'un sebep olduğu hasarlar lipid peroksidasyonu, proteinlerin oksidasyonu ve denatürasyonu, DNA hasarı ve apoptoz yoluyla olabilir [55].

Total antioksidan durum (TAS) plazmanın antioksidan kapasitesini ölçer. Bir çalışmada plazma antioksidan potansiyeli sepsis hastalarında yoğun bakıma yatış gününde alınan örneklerde sağlıklı gönüllülerden daha düşük saptanmıştır. Vefat eden sepsis hastalarında daha fazla düşüş ölçülmüştür. Ayrıca 15 günlük takipte sepsisten sağ kalan hastalarda vefat edenlere göre daha fazla plazma antioksidan potansiyelinde artış olduğu saptanmıştır [5]. Bir diğer çalışmada sepsis hastalarının total antioksidan kapasitesi sağlıklı kontrollere göre düşükken, septik şok hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir [56]. Benzer şekilde bir çalışmada sepsis hastalarında antioksidan kapasitenin sağlıklı gönüllülere göre düşük olduğu, fakat vefat eden hastalarda daha yüksek saptandığı gösterilmiştir [57].

Tiyoller sülfhidril (-SH) grubu içeren antioksidan moleküllerdir. Vücutta ROS elektronları tiyole transfer edilir (oksidasyon) ve disülfid bağları oluşur. Sağlıklı bireylerde serum TAS'ın %52,9'unu tiyol proteinleri oluşturur. Oksidatif streste vücuttaki tiyol/ disülfid homeostazı bozulur [58, 59].

Total oksidan durum (TOS); plazmada hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksil radikalleri ve DNA hasar belirteçleri gibi nispeten stabil ROS ailesi üyelerinin doğrudan ölçümü yoluyla elde edilir. Sepsiste TOS düzeyinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [60, 61].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 05.04.2023 ve Karar No: 07/10) alınmıştır (Ek A).

Tez çalışmamız finalsal olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20230609 numaralı proje ile desteklenmiştir (Ek B).

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız, sepsis hastalarında ve enfeksiyon bulgusu ve belirtisi olmayan kontrol hasta grubunda raftlin, HRG ve oksidatif stres belirteçlerinin kan düzeylerinin ölçülmesi amacıyla hastanemizde prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlamıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Nisan 2023 ve Aralık 2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve kliniklerde yatan toplam 85 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri hasta grubunda; 18 yaş ve üzeri YBÜ'de ve kliniklerde yatan sepsis kliniğindeki 62 hasta dahil edilmiştir. Sepsis ve septik şok tanıları 2016 Üçüncü Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı [1] ve 2021'de güncellenen Sepsiste Sağkalım Kampanyası rehberine [12] göre karar verilmiştir.

Kontrol grubunda dahil edilme kriterleri YBÜ ve kliniklerde yatan enfeksiyon belirti ve bulgusu olmayan, son 15 gün içinde antibiyotik almamış 23 hasta dahil edilmiştir.

3.2 Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, takip edildiği servis, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık (SVH), hematolojik ve solid malignite gibi eşlik eden kronik hastalıkları, raftlin, HRG, TAS, TOS, total tiyol, lökosit, trombosit,

CRP, prokalsitonin kan düzeyleri kaydedildi. SOFA skoru, NEWS ve MEWS skorları hesaplandı. Hasta grubu sepsis ve septik şok olarak iki grupta incelendi. 28 günlük mortalite hesaplandı.

3.3 HRG, Raftlin ve Oksidatif Stres Belirteçleri Düzeylerinin Ölçümü

Çalışmaya alınan hastalardan vakumlu jelli biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Alınan toplam 85 kan örneği 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri ikişer Eppendorf tüpüne aktarıldı. -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü bütün örnekler oda ısısına getirildi. Human Histidine Rich Glycoprotein, HRG ELISA Kit (BTLAB, Çin), Human Raftlin, RFTN1 ELISA Kit (BTLAB, Çin), Human Total Antioxidant Status ELISA Kit (BTLAB, Çin), Human Total Oxidant Status ELISA Kit (BTLAB, Çin) ve Total Sulfhydryl Group/Total Thiol (-SH) Colorimetric Assay Kit (BTLAB, Çin) çalışma protokollerine uygun olarak çalışıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ki kare ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi (student t testi), iki bağımsız grubun ortanca karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun ortalama karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun ortanca karşılaştırmasında Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda post hoc test olarak Dunn testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmış olup, hesaplamalarda SPSS (version 26) paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmayı kabul eden ve onamları alınan, çalışma kriterlerine uyan toplam 85 hasta mevcuttu. Hasta grubunda 62 hasta vardı. Bu hastaların 50'si sepsis, 12'si septik şok olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 23 hasta vardı.

4.1 Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Çalışmaya katılan 85 hastanın %47,1'i kadın (n=40), %52,9'u erkekti (n=45). Hastaların yaş ortalamaları 67,52 (±14,4) yıl idi. Sepsis hastalarının % 66'sı (n=33), septik şok hastalarının %58,3'ü (n=7) 65 yaş ve üstü idi. Hastaların %83,5'i (n=71) YBÜ'de, %16,5'u (n=14) kliniklerde takip edilmekteydi. 78 hastanın (%91,7) en az bir komorbid hastalığı vardı. Sepsis ve septik şok hastalarının %93,5'inin (n=58) en az bir komorbid hastalığı vardı. 55 hastada HT (%64,7), 33 hastada DM (%38,8), 33 hastada KBY (%33,8), 27 hastada ise solid malignite (%31,7) mevcuttu. Hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet ve komorbid hastalıklar arasında, sepsis, septik şok ve kontrol grubunda anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbid Hastalıkları

	Kontrol (n=23)	**Sepsis (n=50)**	**Septik şok (n=12)**	***p***
Cinsiyet, n (%)				0,686
Kadın	10 (43,5)	23 (46,0)	7 (58,3)	
Erkek	13 (56,5)	27 (54)	5 (41,7)	
Yaş [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	64,78 ± 13,0 66 (48-88)	69,36 ± 15,1 70 (27-98)	65,08 ± 14,1 66 (43-87)	0,240
Takip edildiği bölüm, n (%)				0,401
YBÜ	18 (78,3)	44 (88,0)	9 (75,0)	
Klinikler	5 (21,7)	6 (12,0)	3 (25,0)	

Tablo 4.1(devam): Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbid Hastalıkları

	Kontrol (n=23)	**Sepsis (n=50)**	**Septik şok (n=12)**	***p***
Komorbid hastalıklar, n (%)				
HT	16 (69,6)	32 (64,0)	7 (58,3)	0,794
DM	7 (30,4)	20 (40,0)	6 (50,0)	0,511
KBY	6 (26,1)	16 (32,0)	1 (8,3)	0,251
KAH	4 (17,4)	13 (26,0)	2 (16,7)	0,627
KKY	4 (17,4)	5 (10,0)	1 (8,3)	0,631
SVH	4 (17,4)	8 (16)	0 (0)	0,409
Hematolojik malignite	1 (4,3)	2 (4)	0 (0)	1,000
Solid malignite	6 (26,1)	16 (32)	5 (41,7)	0,642

4.2 Hastaların Sepsis Skorları ve Rutin Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan hastaların klinik verileri ve rutin laboratuvar testleri ile hesaplanan SOFA skoru ortalaması 5,91 ± 4,4, NEWS skoru ortalaması 6,81 ± 4,9, MEWS skoru ortalaması 3,73 ± 2,8 bulundu. Gruplara göre bakıldığında SOFA skoru, NEWS ve MEWS skorları sepsis hastalarında kontrol hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). Septik şok hastalarının SOFA, NEWS ve MEWS skorları ise sepsis hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,008, p=0,002, p=0,001). Septik şok hastalarının SOFA, NEWS ve MEWS skorularının ortalamaları, kontrol hastalarından anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001).

Septik şok hastalarının lökosit ortalaması (16,36 ± 10 10^3/µL), sepsis (14,55 ± 7,2 10^3/µL) ve kontrol hasta (11,30 ± 5,2 10^3/µL) gruplarının lökosit ortalamalarından daha yüksek bulundu. Lökosit ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,117). Hastaların trombosit ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,092). Hastaların CRP ve prokalsitonin ortalamaları sepsis ve septik şok gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4.2). Sepsis ve

septik şok grupları arasında CRP ve prokalsitonin ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,502, p=0,831).

4.3 Raftlin, HRG ve Oksidatif Stres Belirteçleri

Gruplar arasında raftlin ve HRG düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,050, p=0,023). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde; sepsis hastalarının raftlin ortalaması, kontrol grubunun raftlin ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,040). Sepsis hastalarının HRG ortalaması, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,006) (Tablo 4.3).

Gruplar arasında TAS ve TOS düzeyleri ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,666, p=0,784). Gruplar arasında total tiyol düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptandı (p=0,039). Sepsis hastalarının ve septik şok hastalarının total tiyol düzeyi ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,023, p= 0,035). Sepsis hastaları ve septik şok hastaları arasında total tiyol düzeyi ortalaması açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,581) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Hastaların Sepsis Skorları ve Laboratuvar Sonuçları

	Kontrol (n=23) [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Sepsis (n=50)** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Septik şok (n=12)** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	***p***
SOFA	0,87 ± 1,3 0 (0-4)	6,86 ± 2,9 7 (1-15)	11,58 ± 3,8 11,5 (7-18)	**<0,001**
NEWS	0,91 ± 1,4 0 (0-3)	7,98 ± 3,1 8 (2-15)	13,25 ± 2,8 12,5 (9-17)	**<0,001**
MEWS	0,57 ± 1 0 (0-3)	4,22 ± 1,8 5 (1-8)	7,75 ± 1,9 8 (4-10)	**<0,001**
Lökosit (10^3/µL)	11,30 ± 5,2 5,18 (6,55-25,43)	14,55 ± 7,2 12,82 (2,43-31,54)	16,36 ± 10 21,27 (1,93-28,63)	0,117
Trombosit (10^3/µL)	203,78 ± 83,9 192,00 (38-439)	209,26 ± 129,2 194,50 (14-545)	128,42 ± 101,9 86,50 (7-361)	0,092
CRP (mg/L)	28,27 ± 41,5 41,53 (0,2-155,22)	160,54 ± 83,6 136,21 (40,16-372,72)	145,97 ± 105,3 134,73 (16,06-346,28)	**<0,001**
Prokalsitonin (ng/mL)	0,33 ± 0,4 0,18 (0,0,2-1,44)	7,98 ± 14,6 2,93 (0,05-85,88)	11,30 ± 15,4 3,13 (0,11-48,42)	**<0,001**

Tablo 4.3: Hastaların Raftlin, HRG ve Oksitatif Stres Belirteçleri

	Kontrol (n=23) [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Sepsis (n=50)** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Septik şok (n=12)** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	***p***
Raftlin (ng/mL)	4,22 ± 2,6 3,06 (1,55-10,76)	6,97 ± 5,8 4,53 (1,99-25,83)	4,24 ± 3,1 3,28 (2,21-12,62)	**0,050**
HRG (µg/mL)	67,41 ± 32,4 59,23 (37,38-146,07)	43,05 ± 20,4 42,77 (1,57-86,82)	48,07 ± 19,1 42,7 (21,32-75,12)	**0,023**
TAS (U/mL)	13,70 ± 6,3 11,04 (7,2-31,6)	15,70 ± 12,1 11,88 (4,37- 63,49)	11,30 ± 4,1 11,34 (2,87-21,38)	0,666
TOS (U/mL)	5,00 ± 6,3 3,22 (0-26,07)	7,46 ± 11,8 3,18 (0-47,90)	4,08 ± 5,2 2,67 (0-17,25)	0,784
Total Tiyol (µmol/L)	152,54 ± 51,4 149,8 (66,69-238,25)	122,78 ± 63,9 122,17 (0-364,52)	99,10 ± 71,3 119,28 (0-174-67)	**0,039**

4.4 Demografik Verilerin ve Komorbid Hastalıkların Mortaliteye Göre Karşılaştırılması

85 hastanın takibinde 28 günlük mortalite oranı % 48,2 (n=41) idi. Gruplara bakıldığında 28 günlük mortalite oranları septik şok hastalarında en yüksek (%91,7, n=11) iken sepsis hastalarında %56 (n=28) ve kontrol hastalarında % 8,7 (n=2) idi. Sepsis ve septik şok grubunda mortalite oranı, kontrol hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Kadınlarda mortalite oranı %51,2 (n=21), erkeklerde %48,8 (n=20) idi ve kadınlar ve erkekler arasında mortalite oranı bakımından anlamlı farklılık yoktu (p=0,518). Takibinde 28 günlük mortalite gerçekleşen hastaların yaş ortalaması 69,49 ± 14,7 yıl ve sağ kalanların yaş ortalaması 65,68 ± 14,0 yıl idi. Yaş ortalamaları bakımından vefat eden hastalar ve sağ kalanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,226). 28 günlük mortalite oranı HT, DM, KBY gibi kronik hastalıklar olanlar ve olmayanlar açısından anlamlı farkılılık bulunmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

	28 günlük mortalite	***p***
Cinsiyet, n (%)		0,518
Kadın	21 (51,2)	
Erkek	20 (48,8)	
Hasta grupları		**<0,001**
Septik şok	11 (91,7)	
Sepsis	28 (56,0)	
Kontrol	2 (8,7)	
Komorbid hastalıklar, n (%)		
HT	26 (47,3)	0,824
DM	16 (48,5)	1,000
KBY	11 (47,8)	1,000
KAH	8 (42,1)	0,609
KKY	4 (40)	0,740
SVH	4 (33,3)	0,355
Hematolojik malignite	1 (33,3)	1,000
Solid malignite	14 (51,9)	0,816

4.5 Belirteçlerin Mortaliteye Göre Karşılaştırılması

Takibinde 28 günlük mortalite gerçekleşen hastaların SOFA, NEWS ve MEWS skorları ortalamaları**,** sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). Vefat eden hastalarda lökosit ortalaması (16,24 ± 7,7 10^3/µL) sağ kalanların lökosit ortalamasına (11,77 ± 6,3 10^3/µL) göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,005). Trombosit ortalamaları bakımından vefat edenler ve sağ kalanlar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,288). CRP ortalaması vefat eden hastalarda 167,23 ± 97,3 mg/L**,** sağ kalan hastalarda 81,20 ± 76,2 mg/L idi. CRP ortalaması vefat eden hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0,001). Prokalsitonin ortalaması vefat eden hastalarda, sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,018) (Tablo 4.5). Raftlin, HRG, TAS, TOS ve tiyol ortalamaları açısından vefat eden ve sağ kalan hastalar arasından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,408, p=0,607, p=0,538, p=0,156, p=0,110) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: 28 günlük Mortaliteye Göre Belirteçler

	Sağ kalan hastalar [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Mortalite gerçekleşen hastalar** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	***p***
SOFA	3,59 ± 3,4 4 (0-11)	8,39 ± 4,0 8 (1-18)	**<0,001**
NEWS	4,20 ± 4,3 3 (0-17)	9,61 ± 3,9 10 (0-17)	**<0,001**
MEWS	2,39 ± 2,5 2 (0-9)	5,17 ± 2,4 5 (0-10)	**<0,001**
Lökosit (10^3/µL)	11,77 ± 6,3 10,38 (2,43-31,54)	16,24 ± 7,7 16,73 (1,93-28,63)	**0,005**
Trombosit (10^3/µL)	209,45 ± 107,5 196,00 (21-545)	182,32 ± 126,4 158,00 (7-514)	0,288
CRP (mg/L)	81,20 ± 76,2 74,03 (0,20-282,95)	167,23 ± 97,3 155,77 (15,32-372,72)	**<0,001**

Tablo 4.5 (devam): 28 günlük Mortaliteye Göre Belirteçler

	Sağ kalan hastalar [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	**Mortalite gerçekleşen hastalar** [Ortalama±SS, Ortanca (Min-Maks)]	***p***
Prokalsitonin (ng/mL)	6,42 ± 16,0 0,51 (0,02-85,88)	7,01 ± 10,4 2,90 (0,02-48,42)	**0,018**
Raftlin (ng/mL)	4,79 ± 2,8 4,06 (1,83-13,82)	6,8 ± 6,2 4,45 (1,54-25,83)	0,408
HRG (µg/mL)	53,40 ± 29,8 45,96 (1,57-146,07)	46,2 ± 19,4 45,85 (3,22-77,22)	0,607
TAS (U/mL)	12,81 ± 5,4 11,20 (4,37-31,60)	16,40 ± 13,17 11,89 (2,87-63,49)	0,538
TOS (U/mL)	4,10 ± 5,3 2,95 (0-26,07)	8,69 ± 12,7 4,62 (0-47,90)	0,156
Total tiyol (µmol/L)	137,75 ± 48,8 134,2 (53,97-238,25)	124,33 ± 68,1 112,67 (4,78-364,52)	0,110

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sepsis hastalarının 23'ü kadın (%46), 27'si erkekti (%54). Septik şok hastalarının 7'si kadın (%58,3), ve 5'i erkekti (%41,7). Kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,686). Sepsis epidemiyolojik çalışmalarında cinsiyete göre bakıldığında insidans kadın ve erkeklerde benzer oranlardadır. Bazı çalışmalarda kadınlar, bazılarında erkeklerde daha yüksek insidans saptanmıştır. Örneğin ABD'de kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada yaklaşık 30 bin ağır sepsis hastasının %55,6'sı erkektir [62]. ABD'de yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada ise yaklaşık 193 bin ağır sepsis hastasının % 50,4'ü kadındır [23]. 2006'da İtalya'da yoğun bakımdaki takiplerinde erkek hastalarda kadınlara göre daha fazla sepsis geliştiği saptanmıştır [21]. 2008 ile 2015 yılları arasında Kaliforniya'da yapılan bir kohort çalışmasında, yaklaşık 1,5 milyon sepsis hastasının %50,2'si erkek, %49,8'i kadın bulunmuştur [63]. Kolombiya'da 2008'de yapılan bir sepsis çalışmasında ise hastaların %51'i kadındır [64]. DSÖ tarafından 2020'de yayınlanan raporda küresel sepsis insidansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek (sırasıyla 100 binde 717 ile 643) saptanmıştır [17].

Çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında mortalite oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,518). Sepsis hastalarında cinsiyetin mortalite üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. ABD'de yaklaşık 193 bin ağır sepsis hastası ile yapılan bir çalışmada yaş, komorbid hastalıklar ve enfeksiyon bölgesi çok değişkenli regresyon analizine eklenerek bakıldığında kadın ve erkek cinsiyet arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır [23]. 2006'da İtalya'da yoğun bakımda yatan hastalar ile yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarında kadınların mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır [21]. 2020 yılında yayınlanan DSÖ raporunda küresel sepsis ilişkili mortalite erkeklerde kadınlardan daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 100 binde 164 ve 134) [17].

Çalışmamızda sepsis hastalarının yaş ortalaması 69,36 ± 15,1 yıl, septik şok hastalarının yaş ortalaması 65,08 ± 14,1 yıl idi. İleri yaşın sepsis için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir [15]. 2005 ile 2012 yılları arasında Güney Kore'de yapılan

epidemiyolojik bir çalışmada 22882 sepsis hastasının %61,3'ünün 65 yaş üstü olduğu bulunmuştur [65]. 1,5 milyon sepsis hastasının olduğu Kaliforniya kohortunda ise 65 yaş ve üstü hastalar sepsis hastalarının %60,4'ünü oluşturmaktadır [63]. ABD'de 1979 ile 2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada 10 milyon sepsis hastasının %64,9'unu 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır [20]. Çalışmamızda benzer şekilde hastaların çoğu 65 yaş üstü olup, sepsis hastalarının % 66'sını (n=33), septik şok hastalarının %58,3'ünü (n=7) oluşturmaktaydı. İtalya'da yoğun bakımdaki hastalarla yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarının yaş ortalaması kadınlarda 67.7 ± 14.3 yıl, erkeklerde 63.1 ± 15 yıl bulunmuştur [21]. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1979 ile 2022 yılları arasında sepsis hastalarının yaş ortalaması 64,1'den 68,2 yıla yükselmiştir [20].

Literatürde ileri yaşta sepsis mortalitesinin arttığı gösterilmiştir [20, 63, 66]. Ancak çalışmamızda sağ kalanlar ile 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalar arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,226).

Çalışmamızda sepsis ve septik şok hastalarının %93,5'inde (n=58) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık saptanan komorbid hastalıklar HT, DM, KBY, solid malignite, KAH, kalp yetmezliği ve SVH idi. Ancak sepsis, septik şok ve kontrol hasta gruplarında komorbid hastalıklar açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.1). İleri yaş, immünsüpresif hastalıklar, kanser, diyabet ve diğer komorbid durumların sepsis için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [67]. 2016'da yayınlanan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) raporunda çalışmaya alınan 246 sepsis hastasının %97'sinde en az bir komorbid hastalık mevcuttur [68]. 2018'de yayınlanan Yunanistan'da yapılan bir çalışmada hastaların bir komorbid hastalığının olmasının, komorbid hastalığı olmayanlara göre sepsis ve ölüm riskini arttırdığı, 2 komorbid hastalık varlığının riski daha fazla arttırdığı gösterilmiştir [69]. Yapılan çalışmalarda sepsis risk faktörü olarak gösterilen en sık hastalıklar diyabet, KBY, kardiyovasküler hastalıklar , kronik akciğer hastalıkları, kanser, HT, dislipidemi, SVH, demanstır [68-71]. Çalışmamızda sepsis ve septik şok hastalarında görülen en sık komorbid hastalıklar literatür ile uyumlu saptanmıştır. Gruplar arasında komorbid hastalık açısından anlamlı fark saptanmaması, sepsis, septik şok ve kontrol gruplarında komorbid hastalık oranının benzer şekilde yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Komorbid hastalıkların sepsiste mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [67, 69, 72, 73]. Ancak çalışmamızda HT, DM, KBY, KAH, kalp

yetmezliği, SVH, hematolojik ve solid malignitesi olan hastalar ve olmayanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4).

Sepsis tüm dünyada mortalitesi yüksek küresel bir halk sağlığı sorunudur. 2020'de yayınlanan DSÖ'nün raporunda sepsisin çocuk ve erişkinlerde toplam mortalite oranı %26,7, yoğun bakımda takip edilen sepsis hastalarında ise % 42,0 bildirilmiştir [17]. ABD'de 1995'te yaklaşık 193 bin sepsis hastası ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada hastane içi mortalite %28,6 bildirilmiştir [23]. ABD'de 1999 yılında kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada ağır sepsis mortalitesi % 52 saptanmıştır [62]. İtalya'da 2006'da yoğun bakımda yatan hastalar ile yapılan bir çalışmada ağır sepsis hastalarının mortalite oranı % 51,1 bulunmuştur [21]. 2020 yılında yayınlanan bir meta analizde 30 günlük sepsis mortalite oranı % 24,4, septik şok mortalite oranı %34,7 bulunmuştur [24]. Çalışmamızda sepsis hastalarının mortalite oranı literatürle benzer orandadır. Çalışmamızda septik şok hastalarının mortalite oranının daha yüksek bulunması yeterli sayıda septik şok hastasına ulaşılamadığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda septik şok hastalarının SOFA skoru ortalaması (11,58 ± 3,8) sepsis hastalarından (6,86 ± 2,9) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,008). Sepsis hastalarının SOFA skoru ortalaması kontrol grubuna (0,87 ± 1,3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). SOFA skorunun organ disfonksiyon şiddetini belirlediği çok merkezli bir çalışma ile desteklenmiştir [74]. 760 ağır sepsis ve septik şok hastası ile yapılan bir çalışmada septik şok hastalarının SOFA skoru ortalaması ağır sepsis hastalarından daha yüksek bulunmuştur [75]. Çalışmamızda 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalarda SOFA skoru (8,39 ± 4,0), sağ kalan hastalara (3,59 ± 3,4) göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0,001). SOFA skorunun yüksek olması mortalite ile ilişkilendirilmiştir [35]. Yapılan çalışmalar yüksek SOFA skrounun mortalite ile ilişkisini desteklemektedir [75-77]. Çalışmamızdaki bulgular literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde NEWS skoru ortalaması septik şok hastalarında sepsis hastalarından daha yüksek (p<0,001) ve sepsis hastalarında kontrol hastalarından daha yüksek (p<0,001) bulundu. Çalışmamızda NEWS skoru ortalaması 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalarda (9,61 ± 3,9) sağ kalan hastalara (4,20 ± 4,3) göre daha yüksek bulundu (p<0,001). Amerika'da 2016 yılında toplam 930 ağır sepsis ve septik şok hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada NEWS'in sepsis erken

tanısında SIRS ve qSOFA'ya göre daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir [78]. İsviçre'de 300 sepsis hastası ile yapılan bir çalışmada sepsis tanısında NEWS'in qSOFA'ya göre sensivitesinin daha yüksek olduğu ve NEWS'in sepsis ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [79]. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde NEWS skoru yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur [80, 81]. Hollanda'da yapılan bir çalışmada sepsis hastalarında 10 ve 30 günlük mortaliteyi tahmin etmede NEWS skoru qSOFA ve SIRS'e göre daha üstün bulunmuştur [82].

Çalışmamızda MEWS skoru ortalaması septik şok hastalarında sepsis hastalarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Sepsis hastalarında MEWS skoru ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Çalışmamızdaki bu bulgular literatürle benzer şekildedir. MEWS yoğun bakıma ihtiyaç duyabilecek hastaları belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir [14]. Sepsis tarama aracı olarak da kullanılmaktadır [83]. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde MEWS skoru ortalaması 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalarda (5,17 ± 2,4), sağ kalanlara göre (2,39 ± 2,5) anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p<0,001$).Yüksek MEWS skorunun mortalite ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [81, 84].

Çalışmamızda septik şok hastalarının lökosit ortalaması sepsis hastalarından daha yüksekti. Sepsis hastalarının lökosit ortalaması kontrol hasta grubundan daha yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında lökosit ortalaması bakımından görülen bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,117$). Lökosit sayısının artışı ve azalışı enfeksiyon ile ilişkilendirimiştir. 1991 yılında ACCP/SCCM Konsensusu'nda hem lökositoz hem loköpeni SIRS kriteri olarak alınmıştır [9]. Sepsis ve septik şok hastaları ile kontrol hastaları arasında lökosit bakımından fark olmaması, hem enfeksiyöz hem enfeksiyon dışı sebeplerden lökositoz oluşması sebebiyle olabilir. Ayrıca lökosit ortalamasını etkileyen bir özellik olarak çalışmamızda sepsis grubunda bir hastada, kontrol hasta grubunda 2 hastada hematolojik malignite mevcuttu.

Çalışmamızda 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalarda sağ kalanlara göre lökosit ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,005$). İspanya'da 1991 ile 1993 yılları arasında 242 bakteriyemili hasta ile yürütülen bir çalışmada lökositoz ve lökopeni mortalite ile ilişkilendirilmiştir [85]. Yaklaşık 6 bin enfeksiyonu olduğu düşünülen yoğun bakım hastası ile yapılan bir çalışmada normal lökosit sayısına göre

lökositoz ve lökopeninin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [86]. Çalışmamızda saptanan lökositozun mortalite ile ilişkisi litertürü destekler şekildedir.

Çalışmamızda septik şok hastalarının trombosit ortalaması trombosit normal sınırının altında bulundu (128,42 ± 101,9 $10^3/\mu L$); fakat septik şok, sepsis ve kontrol hasta grupları arasında trombosit ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmadı (p=0,092). Sağ kalan hastalar ve 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalar arasında trombosit ortalaması bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=0,288). Sepsiste trombosit aktivasyonu sonucu DİK gelişimi ile trombositopeni görülebilir [87]. Ayrıca sepsiste trombositopeni gelişimi mortalite ile ilişkilidir [15]. Çalışmamızda mortalite ile ilişki saptanmaması hasta sayısının az olması sebebiyle olabilir.

Çalışmamızda sepsis ve septik şok hastalarında CRP ve prokalsitonin değerleri kontrol hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Çalışmamızda 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalarda CRP ve prokalsitonin değerleri ortalamaları, sağ kalanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p<0,001, p=0,018). İnflamatuar biyobelirteçler olan CRP ve prokalsitonin sepsis öngörücü ve tanı belirteci olarak kullanılmaktadır [88-90]. CRP ve prokalsitonin yüksekliği yapılan diğer çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur [91, 92]. Çalışmamızda sepsis, septik şok hastalarında CRP ve prokalsitonin yüksekliği ve mortalite ile ilişkileri literatürü desteklemektedir. Ancak sepsis grubunda 2 hastanın, kontrol hasta grubunda 5 hastanın prokalsitonin değerleri ölçülmemişti.

Çalışmamızda sepsis hastalarında raftlin ortalaması, kontrol hastalarından anlamlı olarak yüksekti (p=0,040). Farelerle yapılan bir çalışmada sağlıklı grupta raftlin ortanca değeri 364.9 ng/ml, sepsis grubunda 496.1 ng/ml, ağır sepsiste 681.6 ng/ ml, septik şok grubunda 891.6 ng/ ml bulunmuştur ve gruplar arasındaki fark anlamlı bildirilmiştir ($p < 0.000001$) [2]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen 64 sepsis hastası (24.85 ± 12.3) ile 74 kontrol hastası (23.28 ± 11) arasında raftlin ortalaması bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.350). Literatürde sepsis hastalarında raftlin ile ilgili çalışmalar yakın zamanda başlamıştır. Septik şok grubunda hasta sayısının az olması sebebiyle diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunamadığı düşünüldü; ancak literatürle uyumlu olarak sepsiste raftlin düzeyinin arttığı çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamızda sağ kalan hastalar ile 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalar arasında raftlin ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,408).

Çalışmamızda literatürü destekler şekilde sepsis hastalarının HRG ortalaması (43,05 ± 20,4 µg/ml), kontrol hastalarından (67,41 ± 32,4 µg/ml) anlamlı derecede düşük bulundu (p= 0,006). Bir çalışmada yoğun bakımda yatan sepsis hastalarında HRG ortalaması [8,71 µg/ml (çeyrekler aralığı, 6,7-15,7 µg/ml)], enfeksiyonu olmayan SIRS hastalarına [33,27 µg/ml (çeyrekler aralığı, 26,6-45 µg/ml)] göre daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Sepsis olan ve olmayan SIRS hastalarında HRG ortalaması [28,72 µg/ml (çeyrekler aralığı, 15,7-41,5)], SIRS olmayan yoğun bakım hastalarına [38,64 µg/ml (çeyrekler aralığı, 30,3-51,8)] göre daha düşük bulunmuştur (p=0,049). Ayrıca bu çalışmada vefat eden hastalarda HRG ortalaması, sağ kalanlara göre daha düşük bulunmuştur (p<0,001) [7]. 2020 ile 2021 yılları arasında toplam 67 hasta ile yapılan bir çalışmada kontrol hastalarında HRG ortalaması SIRS hastalarına göre daha yüksek (p<0,001), SIRS hastalarının HRG ortalaması sepsis hastalarından daha yüksek (p<0,001) bulunmuştur. 2021 yılında yayınlanan Japonya'da yapılan bir başka çalışmada sepsis, ağır sepsis ve septik şok hastalarında HRG ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır; fakat vefat edenlerin HRG ortalaması, sağ kalanlara göre daha düşük bulunmuştur (p<0,01) [47]. Septik şok grubu ile kontrol ve sepsis grupları arasında anlamlı fark bulunmaması, septik şok grubunda hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda sağ kalan hastalar ile 28 günlük mortalite gerçekleşen hastalar arasında HRG ortalaması bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=607).

Çalışmamızda gruplar arasında TAS ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,666). Sağ kalanlar ile 28 günlük mortalite gerçekleşenler arasında TAS ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,538). 1996'da yayınlanan 15 ağır sepsis hastası ve 15 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada, kontrol hastalarının TAS ortalaması, ağır sepsis hastalarından daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Aynı çalışmada sağ kalanların TAS ortalaması, vefat eden hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (p<0,01). Bu çalışmada ağır sepsis başlangıcında düşük olan TAS düzeylerinin takibinde yükseldiği gösterilmiştir [5]. 1998'de yayınlanan Toplam Radikal Yakalayıcı Parametre (TRAP) yöntemi ile ölçüm yapılan bir çalışmada, kontrol hastalarının antioksidan kapasite ortalamasının sepsis hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak septik şok hastalarında kontrol hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır [56]. Literatürde sepsis hastalarında başlangıçta düşük olan antioksidan kapasitenin takipte artabileceği gösterilmiştir [5].

Bu sebepe çalışmamızda hastalardan tek vizitte örnek alınması ile bu takibin yapılamamış olması çalışmamızın eksik yönlerinlendir.

Çalışmamızda TOS ortalaması açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,784). Sağ kalanlar ile 28 günlük mortalite gerçekleşenler arasında anlamlı fark yoktu (p=0,156). Sepsiste oksidan kapasitenin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [60, 61]. Yakın zamanda 346 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada TOS düzeyi sepsis hastalarında sağlıklı gönüllü grubuna ve travma /cerrahi grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek, TAS düzeyi anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p<0,001) [60].

Çalışmamızda literetürle uyumlu olarak sepsis hastalarının tiyol ortalaması (122,78 ± 63,9), kontrol grubundan (152,54 ± 51,4) anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,023). Septik şok hastalarının tiyol ortalaması (99,10 ± 10), kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,035). Septik şok hastalarının tiyol ortalaması, sepsis hastalarından daha düşüktü, fakat anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,581). Çalışmamızda total tiyol ortalaması açısından sağ kalanlar ve 28 günlük mortalite gerçekleşenler arasında fark saptanmadı (p=0,110). Serum antioksidan moleküllerinin önemli bir bölümünü oluşturan tiyol proteinleri ile yapılan çalışmalarda sepsis ile ilişkisi gösterilmiştir. Örneğin ülkemizden yapılan bir çalışmada 38 sepsis hastası çocuğun total tiyol düzeyi, kontrol hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001) [93]. 2020 yılında yayınlanan ülkemizden 113 sepsis ve septik şok hastası ile yapılan bir çalışmada total tiyol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,01). Aynı çalışmada sağ kalanlar ve vefat edenlerde total tiyol ortalaması açısından fark saptanmamıştır [94].

6. SONUÇ

Oksidatif stres belirteçlerinin sepsis açısından riskli hasta gruplarında bakılması, ardışık ölçümlerle takibi sepsis tanısında faydalı olabilir. Sepsisten iyileşen ve mortalite gerçekleşen hastalarda bu seyir takibi prognoz açısından da bilgi verebilir.

Çalışma bulguları raftlin ve HRG'nin sepsiste tanı belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Septik şok hastaları ile ilgili anlamlı sonuca ulaşılamadığı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Raftlin, HRG ve oksidatif stres belirteçlerinin sepsis hastalarında tanı ve prognoz takibi açısından maliyet etkinlik çalışmalarına da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mervyn Singer, M., FRCP1; Clifford S. Deutschman, MD, MS2; Christopher Warren Seymour, MD, MSc3; et al, *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* 315, 2016. **8**: p. 801-810.
2. Lee, W., et al., *Raftlin: a new biomarker in human sepsis.* Inflammation, 2014. **37**(3): p. 706-11.
3. Fouad, M.A., A.H. Abd Elrahman, and M.S. El-Melouk, *Comparison of Histidine rich glycoprotein, a novel biomarker for sepsis, with traditional biomarkers in adult ICU patients.* Egypt J Immunol, 2022. **29**(2): p. 41-47.
4. Poon, I.K., et al., *Histidine-rich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma.* Blood, 2011. **117**(7): p. 2093-101.
5. Cowley, H.C., et al., *Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors.* Crit Care Med, 1996. **24**(7): p. 1179-83.
6. Ozer, O.F., et al., *Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study.* J Pak Med Assoc, 2018. **68**(11): p. 1660-1665.
7. Kuroda, K., et al., *Decrease in Histidine-Rich Glycoprotein as a Novel Biomarker to Predict Sepsis Among Systemic Inflammatory Response Syndrome.* Crit Care Med, 2018. **46**(4): p. 570-576.
8. Bilgen, F., A. Ural, E.B. Kurutas, and M. Bekerecioglu, *The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing.* Int Wound J, 2019. **16**(5): p. 1178-1184.
9. Bone, R.C., 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): p. 1644-55.
10. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
11. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.* Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 165-228.
12. Evans, L., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.* Intensive Care Med, 2021. **47**(11): p. 1181-1247.
13. *National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*. 2017 29.09.2023]; Available from: https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2.
14. Subbe, C.P., M. Kruger, P. Rutherford, and L. Gemmel, *Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions.* Qjm-Monthly Journal of the Association of Physicians, 2001. **94**(10): p. 521-526.

15. John E. Bennett, R.D., Martin J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Sepsis and Septic Shock ed. W.J.W. Tom van der Poll. 2019. 990-1008.
16. Martin, G.S., D.M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss, *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.* N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
17. *Global Report on the Epidemiology and Burden Sepsis*. 2020, World Health Organization.
18. Baykara, N., et al., *Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study.* Crit Care, 2018. **22**(1): p. 93.
19. Chiu, C. and M. Legrand, *Epidemiology of sepsis and septic shock.* Curr Opin Anaesthesiol, 2021. **34**(2): p. 71-76.
20. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis.* Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 15-21.
21. Sakr, Y., et al., *The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis.* Critical Care, 2013. **17**(2).
22. Baykara, N., et al., *Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study.* Critical Care, 2018. **22**.
23. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* Critical Care Medicine, 2001. **29**(7): p. 1303-1310.
24. Bauer, M., et al., *Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis.* Crit Care, 2020. **24**(1): p. 239.
25. Arora, J., A.A. Mendelson, and A. Fox-Robichaud, *Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2023. **324**(5): p. R613-R624.
26. Gentile, L.F., et al., *Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care.* J Trauma Acute Care Surg, 2012. **72**(6): p. 1491-501.
27. Mankowski, R.T., et al., *Older Adults Demonstrate Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS) After Sepsis.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022. **77**(1): p. 188-196.
28. Chousterman, B.G., F.K. Swirski, and G.F. Weber, *Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis.* Semin Immunopathol, 2017. **39**(5): p. 517-528.
29. Cavaillon, J.M., *During Sepsis and COVID-19, the Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Responses Are Concomitant.* Clin Rev Allergy Immunol, 2023.
30. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.* JAMA, 2009. **302**(21): p. 2323-9.
31. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.* Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
32. Umemura, Y., et al., *Current spectrum of causative pathogens in sepsis: A prospective nationwide cohort study in Japan.* Int J Infect Dis, 2021. **103**: p. 343-351.
33. Kushimoto, S., et al., *The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis.* Crit Care, 2013. **17**(6): p. R271.

34. Vincent, J.L., *The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring.* PLoS Med, 2016. **13**(5): p. e1002022.
35. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.* Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
36. Ayşe Willke Topcu, G.S., Mehmet Doğanay, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4 ed. 2017, İstanbul
37. Pierrakos, C., et al., *Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal.* Critical Care, 2020. **24**(1).
38. Diaconu, C.C., A. Balaceanu, and E. Morosan, *Sepsis Biomarkers. Past, Present and Future.* Farmacia, 2015. **63**(6): p. 811-815.
39. Povoa, P., et al., *C-reactive protein as an indicator of sepsis.* Intensive Care Med, 1998. **24**(10): p. 1052-6.
40. Carrol, E.D., A.P. Thomson, and C.A. Hart, *Procalcitonin as a marker of sepsis.* Int J Antimicrob Agents, 2002. **20**(1): p. 1-9.
41. Wacker, C., A. Prkno, F.M. Brunkhorst, and P. Schlattmann, *Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Infectious Diseases, 2013. **13**(5): p. 426-435.
42. Wake, H., et al., *Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation.* EBioMedicine, 2016. **9**: p. 180-194.
43. Rydengard, V., A.K. Olsson, M. Morgelin, and A. Schmidtchen, *Histidine-rich glycoprotein exerts antibacterial activity.* FEBS J, 2007. **274**(2): p. 377-89.
44. Rydengard, V., et al., *Histidine-rich glycoprotein protects from systemic Candida infection.* PLoS Pathog, 2008. **4**(8): p. e1000116.
45. Nishibori, M., H. Wake, and H. Morimatsu, *Histidine-rich glycoprotein as an excellent biomarker for sepsis and beyond.* Crit Care, 2018. **22**(1): p. 209.
46. Jones, A.L., M.D. Hulett, and C.R. Parish, *Histidine-rich glycoprotein: A novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems.* Immunology and Cell Biology, 2005. **83**(2): p. 106-118.
47. Kuroda, K., et al., *Histidine-rich glycoprotein as a prognostic biomarker for sepsis.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 10223.
48. Pike, L.J., *Lipid rafts: bringing order to chaos.* Journal of Lipid Research, 2003. **44**(4): p. 655-667.
49. Saeki, K., et al., *The B cell-specific major raft protein, Raftlin, is necessary for the integrity of lipid raft and BCR signal transduction.* EMBO J, 2003. **22**(12): p. 3015-26.
50. Watanabe, A., et al., *Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation.* J Biol Chem, 2011. **286**(12): p. 10702-11.
51. Bayliss, A.L., A. Sundararaman, C. Granet, and H. Mellor, *Raftlin is recruited by neuropilin-1 to the activated VEGFR2 complex to control proangiogenic signaling.* Angiogenesis, 2020. **23**(3): p. 371-383.
52. Galley, H.F., *Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis.* Br J Anaesth, 2011. **107**(1): p. 57-64.
53. Gutteridge, J.M. and J. Mitchell, *Redox imbalance in the critically ill.* Br Med Bull, 1999. **55**(1): p. 49-75.

54. Mantzarlis, K., V. Tsolaki, and E. Zakynthinos, *Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies.* Oxid Med Cell Longev, 2017. **2017**: p. 5985209.
55. Ntyonga-Pono, M.P., *COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment?* Pan Afr Med J, 2020. **35**(Suppl 2): p. 12.
56. Pascual, C., et al., *Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis.* Crit Care Med, 1998. **26**(4): p. 705-9.
57. Tsai, K.V., et al., *Is the endogenous peroxyl-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans?* Free Radical Biology and Medicine, 2000. **28**(6): p. 926-933.
58. Yildiz, H., *Thiol/disulphide homeostasis in intensive care unit patients with sepsis and septic shock.* Turk J Med Sci, 2020. **50**(4): p. 811-816.
59. Akkoyunlu, Y., et al., *Integrase inhibitor-based antiretroviral treatments decrease oxidative stress caused by HIV infection.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020. **24**(23): p. 12389-12394.
60. Miliaraki, M., et al., *Oxidant/Antioxidant Status Is Impaired in Sepsis and Is Related to Anti-Apoptotic, Inflammatory, and Innate Immunity Alterations.* Antioxidants, 2022. **11**(2).
61. Kumar, S., et al., *Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis.* Scand J Immunol, 2018. **87**(4): p. e12653.
62. Williams, M.D., et al., *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care.* Critical Care, 2004. **8**(5): p. R291-R298.
63. Wardi, G., et al., *Age-related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008? 2015.* Journal of Critical Care, 2021. **62**: p. 212-217.
64. Rodríguez, F., et al., *The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals.* Critical Care Medicine, 2011. **39**(7): p. 1675-1682.
65. Kim, J., K. Kim, H. Lee, and S. Ahn, *Epidemiology of sepsis in Korea: a population-based study of incidence, mortality, cost and risk factors for death in sepsis.* Clinical and Experimental Emergency Medicine, 2019. **6**(1): p. 49-+.
66. Arvaniti, K., et al., *Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2022. **60**(1).
67. Cecconi, M., L. Evans, M. Levy, and A. Rhodes, *Sepsis and septic shock.* Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
68. Novosad, S.A., et al., *Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention.* Mmwr-Morbidity and Mortality Weekly Report, 2016. **65**(33): p. 864-869.
69. Sinapidis, D., et al., *Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection.* Bmc Infectious Diseases, 2018. **18**.
70. Rhee, C., et al., *Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014.* Jama-Journal of the American Medical Association, 2017. **318**(13): p. 1241-1249.

71. Donnelly, J.P., et al., *Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study.* Lancet Infectious Diseases, 2017. **17**(6): p. 661-670.
72. Garg, R., et al., *Epidemiology of sepsis and risk factors for mortality in intensive care unit: a hospital based prospective study in South India.* Infectious Diseases, 2022. **54**(5): p. 325-334.
73. Xie, J.F., et al., *The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey.* Critical Care Medicine, 2020. **48**(3): p. E209-E218.
74. Moreno, R., et al., *The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM.* Intensive Care Med, 1999. **25**(7): p. 686-96.
75. Baig, M.A., et al., *Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country.* Turkish Journal of Emergency Medicine, 2018. **18**(4): p. 148-151.
76. Raith, E.P., et al., *Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit.* Jama-Journal of the American Medical Association, 2017. **317**(3): p. 290-300.
77. Innocenti, F., et al., *SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity.* Internal and Emergency Medicine, 2018. **13**(3): p. 405-412.
78. Usman, O.A., A.A. Usman, and M.A. Ward, *Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department.* American Journal of Emergency Medicine, 2019. **37**(8): p. 1490-1497.
79. Durr, D., et al., *National Early Warning Score (NEWS) Outperforms Quick Sepsis-Related Organ Failure (qSOFA) Score for Early Detection of Sepsis in the Emergency Department.* Antibiotics-Basel, 2022. **11**(11).
80. Corfield, A.R., et al., *Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department.* Emergency Medicine Journal, 2014. **31**(6): p. 482-487.
81. Redfern, O.C., et al., *A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score in Non-ICU Patients With/Without Infection.* Critical Care Medicine, 2018. **46**(12): p. 1923-1933.
82. Brink, A., et al., *Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score.* Plos One, 2019. **14**(1).
83. Roney, J.K., B.E. Whitley, and J.D. Long, *Implementation of a MEWS-Sepsis screening tool: Transformational outcomes of a nurse-led evidence-based practice project.* Nursing Forum, 2020. **55**(2): p. 144-148.
84. Usul, E., et al., *The role of the quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and modified early warning score (MEWS) in the pre-hospitalization prediction of sepsis prognosis.* American Journal of Emergency Medicine, 2021. **41**: p. 158-162.
85. Deulofeu, F., et al., *Predictors of mortality in patients with bacteremia:: The importance of functional status.* Journal of the American Geriatrics Society, 1998. **46**(1): p. 14-18.

86. Belok, S.H., N.A. Bosch, E.S. Klings, and A.J. Walkey, *Evaluation of leukopenia during sepsis as a marker of sepsis-defining organ dysfunction.* Plos One, 2021. **16**(6).
87. Cox, D., *Sepsis - it is all about the platelets.* Frontiers in Immunology, 2023. **14**.
88. Póvoa, P., et al., *How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians.* Intensive Care Medicine, 2023. **49**(2): p. 142-153.
89. Faix, J.D., *Biomarkers of sepsis.* Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2013. **50**(1): p. 23-36.
90. Opal, S.M. and X. Wittebole, *Biomarkers of Infection and Sepsis.* Critical Care Clinics, 2020. **36**(1): p. 11-+.
91. Lobo, S.M.A., et al., *C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients.* Chest, 2003. **123**(6): p. 2043-2049.
92. van Engelen, T.S.R., W.J. Wiersinga, B.P. Scicluna, and T. van der Poll, *Biomarkers in Sepsis.* Critical Care Clinics, 2018. **34**(1): p. 139-+.
93. Ayar, G., et al., *Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis.* Archivos Argentinos De Pediatria, 2019. **117**(3): p. 143-148.
94. Yildiz, H., *Thiol/disulphide homeostasis in intensive care unit patients with sepsis and septic shock.* Turkish Journal of Medical Sciences, 2020. **50**(4): p. 811-816.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi