

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI



**SEPSİS MORTALİTESİ İÇİN OKSİDATİF STRES
(TİYOL-DİSÜLFİT, İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN) ,
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK BESLENME
İNDEKSİNİN TAHMİN DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖMER SAVAŞ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. KAAN ÇELİK**

BOLU, EYLÜL - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ömer SAVAŞ tarafından hazırlanan “**SEPSİS MORTALİTESİ İÇİN OKSİDATİF STRES (TİYOL-DİSÜLFİT, İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN) İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİNİN TAHMİN DEĞERİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

08/09/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. KAAN ÇELİK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Beliz ÖZTOK TEKTEN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 19/09/2023 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 27 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/248 sayısı ile etik izin alınmıştır.

ÖMER SAVAŞ

ÖZET

‘SEPSİS MORTALİTESİ İÇİN OKSİDATİF STRES (TİYOL DİSÜLFİT, İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN),İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİNİN TAHMİN DEĞERİ’

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER SAVAŞ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. KAAAN ÇELİK)

BOLU, EYLÜL - 2023

XIV+ 54

Giriş: Bu tez çalışmasında sepsis mortalitesi için oksidatif stres belirteçleri (tiyol disülfid, iskemi modifiye albümin),inflamatuar belirteçler ve prognostik beslenme indeksinin tahmin değeri incelenmiştir. Sepsis, ciddi bir enfeksiyon sonucu oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Bu sendrom sonucunda yüksek ölüm oranları gözlenmektedir. Oksidatif stres ise hücrel hasara neden olan serbest radikallerin birikimiyle ilişkilidir. Tiyol disülfid ve iskemi modifiye albümin gibi oksidatif stres biyobelirteçleri, hastaların oksidatif stres seviyelerini yansıtabilmektedir. Ayrıca inflamatuvar belirteçler de sepsis sürecindeki inflamasyonun şiddetini yansıtabilmektedir. Prognostik beslenme indeksi ise hastanın beslenme durumunu ve genel sağlığını yansıtan bir ölçüttür.

Amaç: Bu çalışmada, belirtilen biyobelirteçlerin ve prognostik beslenme indeksinin sepsis hastalarının mortalite riskini öngörebilme yeteneğinin saptanması amaçlanmaktadır. Çalışmanın örneklemini Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi’ne sepsis nedeni ile başvuran hastalar oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada nitel metot kullanılmıştır. Öncelikle sepsis -3 kriterleri ile sepsis tanısı konulan hastaların tiyol-difülfid, iskemi modifiye albumin değerlerine, hemogram ve biyokimyasal inflamatuvar belirteçlerine bakılmıştır. Ardından beslenme durumunu gösteren prognostik beslenme indeksi hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar SPSS programı yardımı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında incelenen 74 vakanın yaş ortalaması $77,20 \pm 11,05$ ’dir. Hastaların %89,20’sinin (n=66) yatışı yapılmış, %8,10’u (n=6) taburcu edilmiş, %2,70 ise (n=2) sevk edilmiştir. Çalışmada hastaların QSOFA ortanca değeri 2, SOFA ortanca değeri 6, APACHE 2 skor ortalaması $23,65 \pm 5,75$,

PNİ ortanca değeri 35,1 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. IMA Abs ortancası 0,62 AU, TTL ortalaması $356,8 \pm 131,94$ $\mu\text{mol/L}$, NTL ortancası 272 $\mu\text{mol/L}$, disülfid ortancası 36 $\mu\text{mol/L}$, SS/SH ortancası 11,185, disülfid/TTL ortalaması $0,10 \pm 0,04$, NTL/TTL ortalaması $0,80 \pm 0,08$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %39,19'unun (n=29) bir ay içinde, %51,35'i (n=38) iki ay içinde ex olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, sepsis hastalarının yönetiminde, klinik karar verme süreçlerini desteklemede ve sepsis hastalarının sağkalımını tahmin etmede potansiyel bir değere sahiptir. Çalışmanın tezi, biyobelirteçlerin ve prognostik beslenme indeksinin, sepsis hastalarının mortalite riskini öngörebilme de oldukça işlevsel olduğudur.

Anahtar Kavramalar: Sepsis Mortalitesi, Oksidatif Stres, İnflamatuvar Belirteçler, Prognostik Beslenme.

ABSTRACT

THE PREDICTIVE VALUE OF OXIDATIVE STRESS (THIOL DISULFIDE, ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN), INFLAMMATORY MARKERS AND PROGNOSTIC NUTRITION INDEX FOR SEPSIS MORTALITY

MEDICAL SPECIALITY THESIS

DR. ÖMER SAVAŞ

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. DR. Kaan ÇELİK)

BOLU, SEPTEMBER 2023

XIV+ 54

Introduction: In this thesis study, oxidative stress markers(thiol disulfide, ischemia-modified albumin), inflammatory markers and the predictive value of the prognostic nutrition index were examined for sepsis mortality. Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by a serious infection. High mortality rates are observed as a result of this syndrome. Oxidative stress, on the other hand, is associated with the accumulation of free radicals that cause cellular damage. Oxidative stress biomarkers such as thiol disulfide and ischemia-modified albumin can reflect the oxidative stress levels of patients. In addition, inflammatory markers may also reflect the severity of inflammation in the sepsis process. The prognostic nutrition index is a criterion that reflects the nutritional status and general health of the patient.

Objective: In this study, it is aimed to determine the ability of the indicated biomarkers and the prognostic nutrition index to predict the mortality risk of sepsis patients. The sample of the study consists of patients admitted to the Emergency Department of Bolu Abant Izzet Baysal University Education and Research Hospital with suspected infection.

Materials and Methods: Qualitative method was used in the study. First of all, thiol-diphulfite, ischemia-modified albumin values, hemogram and biochemical inflammatory markers of patients diagnosed with sepsis with sepsis -3 criteria were examined. Then, the prognostic nutrition index showing the nutritional status was calculated and the results obtained were analyzed with the help of the SPSS program.

Results: The average age of the 74 cases examined within the scope of the study was 77.20 ± 11.05 . 89.20% (n=66) of the patients were admitted, 8.10% (n=6) were discharged, and 2.70% (n=2) were referred. In the study, the median QSOFA value of the patients was determined as 2, the median SOFA value was determined as 6, the average APACHE 2 score was determined as 23.65 ± 5.75 , and the median PNI value was determined as 35.1. The laboratory values of the patients participating in the study were evaluated statistically. The IMA Abs median was calculated as 0.62 AU, TTL mean was 356.8 ± 131.94 $\mu\text{mol/L}$, NTL median was 272 $\mu\text{mol/L}$, disulfide median was 36 $\mu\text{mol/L}$, SS/SH median was 11.185, disulfide/TTL mean was 0.10 ± 0.04 , NTL/TTL mean was 0.80 ± 0.08 . It was determined that 39.19% (n=29) of the patients had ex within one month and 51.35% (n=38) of the patients had ex within two months.

Conclusion: The findings obtained have a potential value in the management of sepsis patients, supporting clinical decision-making processes and predicting the survival of sepsis patients. The thesis of the study is that biomarkers and the prognostic nutrition index are also highly functional in predicting the mortality risk of sepsis patients.

Keywords: Sepsis Mortality, Oxidative Stress, Inflammatory Markers, Prognostic Nutrition.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Sepsis	4
2.1.1 Epidemiyoloji ve Mortalite.....	5
2.1.2 Sepsis Skorlamaları	6
2.2 Sepsis Mortalitesinde Kullanılan Biyobelirteçler ve İndeksler.....	10
2.2.1 Laktat.....	10
2.2.2 C-Reaktif Protein	11
2.2.3 Prokalsitonin	11
2.2.4 Hemogram	12
2.2.5 D-Dimer	13
2.2.6 Tiyo-disülfid	13
2.2.7 İskemik Modifiye Albümin.....	14
2.2.8 Prognostik Nutritional Index (PNI).....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Serum Tiyo-disülfid Homeostazisi Parametreleri Düzeyleri Ölçümü.....	16
3.2. İskemik Modifiye Albümin Düzeyleri Ölçümü.....	17
3.2. İstatistiksel Analiz.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKÇA.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: TTL ,NTL ,NTL/TTL ‘ nin Bir Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatiksek Analizi.....	30
Şekil 2: SS/SH,%, Disülfit($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$), Bilirubin ve CRP’nin Bir Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatiksel Analizi.....	30
Şekil 3: TTL ,NTL ,NTL/TTL ve Albümin ‘in İki Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatiksek Analizi.....	33
Şekil 4: SS/SH,%, Disülfit($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$), Bilirubin,D-Dimer Ve PCT ‘nin İki Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatiksel Analizi.....	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: SOFA Skorlama Sistemi.....	7
Tablo 2: Apache II Skorlama Sistemi.....	8
Tablo 3: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....	18
Tablo 4: Hastaların Vital Bulguları.....	18
Tablo 5: Hastaların Sonuç ve Exitus Durumları.....	19
Tablo 6: Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE 2 ve PNİ Skorları.....	19
Tablo 7: Hastaların Laboratuvar Sonuçları-1.....	20
Tablo 8: Hastaların Laboratuvar Sonuçları-2.....	20
Tablo 9: Hastaların Cinsiyet ve Sonuç Özellikleriyle Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	21
Tablo 10: Hastaların Cinsiyet ve Sonuç Özellikleriyle İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	22
Tablo 11: Hastaların Yaş ve Vital Bulgularıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	22
Tablo 12: Hastaların Yaş ve Vital Bulgularıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	23
Tablo 13: Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE 2 ve PNİ Skorlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	24
Tablo 14: Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE 2 ve PNİ Skorlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.....	24
Tablo 15: Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-1.....	25
Tablo 16: Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-1.....	26
Tablo 17: Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-2.....	26
Tablo 18: Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-3.....	27
Tablo 19: Hastaların Laboratuvar Değerleriyle Bir Aylık Mortalite Durumunun ROC Analiziyle Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 20: Hastaların Laboratuvar Değerleriyle İki Aylık Mortalite Durumunun ROC Analiziyle Değerlendirilmesi.....	34

Tablo 21: Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-1.....	36-38
Tablo 22: Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-2.....	38-40
Tablo 23: Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-3.....	40
Tablo 24: Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-4.....	41
Tablo 25: Bağımsız Risk Faktörlerinin Bir Aylık Mortaliteyi Yordamasına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi.....	42
Tablo 26: Bağımsız Risk Faktörlerinin İki Aylık Mortaliteyi Yordamasına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi.....	42

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

AU: Absorbance Units

AUC : ROC Eğrisinin Altındaki Alan

AHA : American Heart Association

CRP : C-reaktif Protein

DTT : Ditiyotritol

FiO2 : Fraction Of Oxygen

GKS : Glasgow Koma Skalası

HCO3 : Bikarbonat

HCT : Hematokrit

HGB : Hemoglobin

İMA : İskemi Modifiye Albumin

INF-γ : İnterferon Gamma

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LYM : Lenfosit

MODS : Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu

MONO : Monosit

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

NLRC : Nötrofil/lenfosit Sayısı Oranı

NTL : Native Thiol Seviyesi

OAB : Ortalama Arteriyel Basınç

OR : Odds Ratio

PaO2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PCO2 : Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PCT : Prokalsitonin

PLR : Trombosit-Lenfosit Oranı

PLT : Platelet

PNİ : Prognostik Neslenme İndeksi

QSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessmen

RDW : Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
RNS : Reaktif Azot Türleri
SpO2 : Oksijen Satürasyonu
SAPS : Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SH : Native Tiol
SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA : Sepsis Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
STMI : ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
TLL : Total Tiol Seviyesi
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
-SH : Tiol Grubu
-SS : Disülfid Grubu

TEŞEKKÜR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki acil tıp uzmanlık eğitimim sürecinde; bilgi, fikir ve tecrübelerinden yararlandığım, tez konusunun belirlenmesi aşamasından tamamlanmasına kadar bilgi ve deneyimlerini paylaşan, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Kaan ÇELİK 'e,

Gerek eğitim ve gerekse idari konularda acil servisimizin zevkle çalışabileceğimiz bir ortam haline gelmesi için elinden gelen her türlü fedakârlığı gösteren değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kaan ÇELİK'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Beliz ÖZTOK TEKTEN'e, Sayın Dr. Öğr. Mustafa Enes DEMİREL'e Sayın Uzm. Dr. Faruk DANIŞ'a ve Sayın Doç. Dr. Murat ALIŞIK'a

Acil tıp kliniğinde beraber çalıştığım çok değerli uzman doktorlara, asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sağlık memuru ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde emeklerini hiç esirgemeyen parçası olamaktan mutluluk duyduğum aileme, anneme babama ve kardeşlerime, hayat arkadaşım eşim Gül Gonca SAVAŞ'a ve biricik kızım Kumsal SAVAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer SAVAŞ

1. GİRİŞ

Sepsis enfeksiyöz ajanlar ve metabolitlerine bağlı düzensiz konakçı yanıtının neden olduğu, dolaşım bozukluğunun eşlik ettiği yüksek morbidite ve mortalitesi olan klinik bir tablodur(1). Sepsis, antibiyotiklerin ve resüsitasyon tedavilerinin kullanılmasına rağmen kritik hastalarda önde gelen bir ölüm nedenidir. Septik yanıt, inflamatuvar ve antienflamatuvar süreçleri, hücrel reaksiyonları ve dolaşım anormalliklerini içeren olaylar zinciridir(2). Enfeksiyona karşı konakçı savunmasını oluşturan immün yanıtın bileşenleri, bazı durumlarda hücre ve doku hasarına yani sepsisin klinik özelliği olan çoklu organ yetmezliğine yol açabilir(3).

İmmün yanıtın derecesi ve süresi yaşa, altta yatan fiziksel duruma, komorbid hastalıklara, patojen virülansına, patojen yüküne ve genetik faktörlere göre farklılık gösterir. Sepsis yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm sebebidir. Yaşamı tehdit eden bir sorun olmaya da devam etmektedir(4). Dünya çapında sepsisin her yıl 30 milyondan fazla insanı etkilediği ve her yıl 6 milyon ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir(5). Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, tahminler sepsisin dünya çapında kritik hastalıkların önde gelen nedenlerinden biri olduğunu ve önemli bir mortalite sebebi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, sepsisten kurtulan hastaların genellikle önemli sağlık hizmetleri ve sosyal etkileri olan uzun süreli fiziksel, psikolojik ve bilişsel engellere sahip olduklarına dair farkındalık artmaktadır(6).

Sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede biyokimyasal ve hemogram parametreleri skorlama sistemleri ile birlikte kullanılmaktadır. Skorlama sistemleri veya biyokimyasal parametreler sepsis gibi kritik tanımlı hastalarda hızlı bir şekilde değerlendirme, uygun tedaviye karar verme, mortalite ve morbiditeyi öngörmede çeşitli avantajlar sunmaktadırlar(7). Sepsis hastalarında yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri şunlardır:

- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation=Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru),
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment=Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi),

- QSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment =Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi).

Bu skorlardaki yükseklik artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6).

APACHE II skoru: Hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skora kullanılmaktadır. Yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir ilişki göstermektedir (6).

SOFA skoru: Ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş 6 organ sisteminin (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, börekler, santral sinir sistemi) değerlendirildiği bir skordur. Ağır sepsis hastalarının gidişatının günlük olarak değerlendirilmesini sağlar. Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir (6).

Hızlı SOFA (Quick SOFA, QSOFA) puanı: YBÜ dışında erken sepsisli hastaları belirlemek amacıyla “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)” tarafından ileri sürülmüştür. Enfekte acil servis hastalarında QSOFA ≥ 2 nin mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

İnflamatuvar belirteçlerden C-Reaktif Protein (CRP) doku hasarı ve inflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteinidir. Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognoz ve mortalite tahmininde, tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Enfeksiyon ve inflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiği bilinmektedir. PCT’nin sistemik inflamasyonun steril ve enfeksiyöz sebeplerini ayırt etme potansiyeli vardır ve yoğun bakım hastalarında sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını dışlamak veya doğrulamak için kullanılır (8-9).

D-Dimer: Sepsis, hemostaz defektleri ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişimi ile ilişkili bir olaydır. D-dimer fibrinoliz sonrası fibrin yıkım ürünüdür. 1990’lı

yılların başında, d-dimer'in septik hastalarda bakteriyemi varlığını tahmin etmede rolü olduğu ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Sepsis-3 tanımlarında yeterli sıvı alımına rağmen laktat seviyesinin > 2 mmol/L üzerinde olması septik şok olarak tanımlanmıştır. Seri laktat ölçümleri, tedavi etkinliğinin izlenmesinde yararlı olabilir. 24 saat içinde laktat seviyesinde düşme olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (6).

Sepsis patogenezinde; enfeksiyon, hipoperfüzyon ve hipoksiden kaynaklanan oksidatif stres bozukluğunun yer aldığı da bilinmektedir. İnflamasyon ve doku hipoksisi septik hastalarda oksijen radikalleri oluşumunda önemli rol oynar. Serum tiyol-disülfid ve iskemi modifiye albumin, hücre içi ve dışında oksidatif ve antioksidatif durumu gösteren belirteçlerdendir. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (11). Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin ve diğer proteinlerden oluşmaktadır. Tiyol-disülfid dengesi antioksidan korunma, detoksifikasyon hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücrel aktivitede kritik role sahiptir (12).

Beslenme durumu hastaların prognozu ile yakından ilişkilidir(13). PNI (Prognostic Beslenme İndeksi) nin sepsis hastalarında mortaliteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PNI , albümin ve lenfosit seviyelerini içermektedir (14).

Çalışmamızda sepsis tanılı hastalarda mortalite için oksidatif stresin erken göstergelerinden olan tiyol-disülfid ve iskemi sonucu oluşan reaktif oksijen türevlerinin yol açtığı albuminde modifikasyon ile oluşan iskemi modifiye albuminin, inflamatuvar belirteçlerin ve prognostik beslenme indeksinin tahmin değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sepsisli hastalarda oksidatif stresin ilerleyici hasarda etken olduğu bilinmesine rağmen; sepsis tanılı hastaların mortalite tahmin değerleri için tiyoldisülfid ve iskemi modifiye albumin değerlerinin çalışıldığı bir çalışma bildiğimize göre literatürde yoktur. Bu çalışmanın ana amaçları tiyol-disülfid ve iskemi modifiye albumin değerlerinin sepsis tanılı hastalarda mortalite tahmin değerlerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis, yunanca da çürüme anlamına gelen "shpu" kelimesinden türemektedir ve komplike yaraların tanımlamasında kullanılmıştır (13). Tıbbi açıdan 'sepsis' terimi homeros tarafından 2700 yıldan fazla bir süre önce ilk defa kullanılmıştır. Hipokrat ise m.ö. 400'lü yıllarda ölümle sonuçlanan bu hastalıktan vücutta meydana gelen kokulu ve tehlikeli çürüme olarak bahsetmiştir (16). Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur ve Robert Koch tarafından doğrulanan mikrop teorisiyle birlikte sepsis sistemik bir enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (17). Sepsis için aslında altın standard bir tanı yoktur. 1991 yılında Amerika'da oluşturulan Tıbbi Kritik Bakım Derneği (SCCM) üyeleri tarafından yapılan ilk konsensusta sepsis, ağır sepsis, septik şok, SIRS tanımlamaları yapılmıştır. Bu konsensus septik şoku diğer nedenlerle açıklanamayan bir kardiyovasküler disfonksiyon durumu olarak tanımlamaktadır (18).

SIRS(Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu): aşağıdaki kriterlerden iki ya da daha fazlasının olması gerekir (18).

- Hipotermi veya hipertermi varlığı (Ateş>38 °C veya <36 °C)
- Kalp hızının (>90/dk)
- Solunum sayısının (>20 /dk veya PaCO₂<32 mmHg)
- Beyaz küre sayısının (> 12000/mm³ veya <4000/mm³ veya immatür nötrofil >%10)

2001 yılında yapılan ikinci konsensusta taşikardi ve beyaz küre sayısındaki yüksekliğin birçok enfeksiyöz olmayan durumda ortaya çıkabildiği ayrıca vurgulanmıştır ve 1991'de yapılan tanımlamalar kabul görmüştür. Şubat 2016' da Sepsis için Üçüncü Uluslararası Mutabakat Tanımı (Sepsis-3), 1991 ve 2001 tarihli Sepsis tanımlarının yerini almıştır (7-19).

Sepsis, enfeksiyona sistemik yanıt ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Sepsis nedeniyle organ yetmezliği veya hipotansiyon gelişirse mortalite artar. Sepsis önemli bir mortalite, morbidite, maliyet ve sağlık hizmetlerinden yararlanma nedenidir. Enflamasyon, immün sistem, oksijen iletimi ve kullanım yollarındaki anormallikler organ disfonksiyonu ve ölümden rol oynamaktadır (20). Septik şok, altta yatan dolaşımsal, hücrel ve metabolik anormalliklerin tek başına sepsisten daha büyük bir mortalite riski ile ilişkili olduğu bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmaktadır. Septik şok klinik kriterler kullanılarak tanımlanmaktadır. Bu kriterler ortalama kan basıncını 65 mmHg veya daha yüksek tutmak için vazopresörlerin kullanımı ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen >2 mmol / L'den yüksek bir serum laktat seviyesine sahip olan hastaları kapsamaktadır (7).

Geleneksel olarak, sepsise karşı konak immün yanıtının iki ardışık aşama ile karakterize olduğu düşünülmektedir: İlk aşama, hiperinflamatuar yanıtıdır. Bağışıklık sisteminin enfeksiyonla savaşmak için proinflamatuar sitokinleri serbest bıraktığı bir sitokin fırtınası olarak anılır, bunu daha sonra anti-enflamatuar tepkinin takip ettiği düşünülmektedir Hastalık şiddetli ve hasar verici bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkardığı için organ yetmezliği sonucu ölümler meydana gelmektedir (21).

Bütün patojenik organizmalar sepsise yol açabilir. Bakteriler en yaygın sebep olarak tanımlanmıştır. Fungal sepsis insidansı giderek artmaktadır ve yüksek bir mortaliteye sebep olmaktadır. Sepsis vakalarının % 30-50'sinde nedensel patojen bilinmemekte veya belirsizdir. Sepsisin en yaygın sebebi solunum yolu enfeksiyonlarıdır ve vakaların % 50'sini oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasında karın, idrar yolu, cilt veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonları bulunur (22).

2.1.1 Epidemiyoloji ve Mortalite

Sepsis, patojen faktörler ve konakçı faktörler (örn : cinsiyet, ırk ve diğer genetik belirleyiciler, yaş, komorbiditeler, çevre) tarafından şekillenen zamanla gelişebilen özelliklere sahip bir sendromdur (7). Erkek hastalar arasında sepsis riskinin kadın hastalara göre yaklaşık % 30 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sepsis riski Afro-Amerikalılar ve diğer ırklarda beyazlara kıyasla iki kat fazla görülmektedir. Sepsis hastalarında belirli kronik komorbid tıbbi durumlar

yaygındır. Epidemiyolojik çalışmalar kronik komorbiditelerin tüm sepsis hastalarının % 54 ila %65 'inde mevcut olduğunu göstermektedir. Kansere en sık görülen komorbid tıbbi durumdur (23). Miyokart enfarktüsü, inme, kardiyak arrest dahil yaşamı tehdit eden hastalıkların çoğunun tedavisini erken müdahale oluşturmaktadır. Ancak bu hastalıklarla karşılaştırıldığında, sepsis tanısı genellikle daha karmaşıktır ve tanı için hızlı ve spesifik bir test yoktur (24).

Sepsis, Amerika'da (ABD) en sık görülen onuncu ölüm nedenidir. Yakın tarihli bir ABD çalışması, sepsisin yılda 200.000'den fazla ölüme neden olduğunu bildirmiştir. Ölüm oranı geçmişe göre azalırken son 20 yılda sepsis vakalarının sayısında artış meydana gelmektedir (20). Dünya çapında gerçek değeri bilinmesinde yapılan çalışmalarda sepsise bağlı hastane içi mortalite %25-30 olarak bulunmuştur (18).

2.1.2 Sepsis Skorlamaları

Sepsis ile hastaneye başvuran hastaların çoğu başlangıçta acil serviste değerlendirilir. Acil servislerde doğru bir değerlendirme yapmaya olanak sağlayan hastalığın şiddeti hakkında bilgi veren ve hızlı uygulanabilir araçlara ihtiyaç vardır (25). Ölüm riskini tahmin etmede yoğun bakımda kullanım için birçok model oluşturulmuştur ama bu modeller oldukça kapsamlı olup acil servis hekiminin kolayca elde edemeyeceği bilgileri ve verileri içerir. Geleneksel olarak, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE), Sepsis Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA), Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS) ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS) gibi puanlama sistemleri, ölüm ve organ işlev bozukluğu riski artmış hastaları tanımlamak için kullanılmıştır (26).

Enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda basit bir klinik tarama testi geliştirildi. Çalışmalar yoğun bakım ünitesi dışında Sepsis-ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (QSOFA) nin mortalite için SIRS tan daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir. 3 klinik parametresi olan basit ve hızlı bir testtir (24).

Sepsis-ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (QSOFA) şu parametreleri içerir:

- Hipotansiyon ≤ 100 mmHg
- Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13
- Takipne ≥ 22 /dk

Hızlı SOFA (Quick SOFA, QSOFA) puanı : YBÜ dışında erken sepsisli hastaları belirlemek amacıyla “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)” tarafından ileri sürülmüştür(7,27).

Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA), organ yetmezliğinin ciddiyetini derecelendirmek için laboratuvar bulguları ile birlikte klinik bulguları kullanır ve yaş, etnik köken ve komorbid hastalık gibi konakçı faktörlerini dikkate almaz. SOFA skoru ağır sepsis hastalarında gelişen organ yetmezliğini değerlendirmek için geliştirilmiş 6 organ sisteminin (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, börekler, santral sinir sistemi) değerlendirildiği bir skordur ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SOFA skorunda sadece fizyolojik ve laboratuvar değişkenleri kullanılır (7,27).(Tablo 1)

Tablo 1. SOFA Skorlama Sistemi.

Puan	0	1	2	3	4
Solunum PaO₂ /FiO₂ mmHg	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 Solunum desteği ile	≤ 100 Solunum desteği ile
Koagülasyon Trombosit 103 /mm³	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 5.9	6.0- 11.9	>12
Kardiyovasküler Hipotansiyon	yok	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin 5.1- 15 veya Adrenalin ≤ 0.1 veya Noradrenalin $\leq 0.1^*$	Dopamin>15 veya Adrenalin > 0.1 veya Noradrenalin >0.1*
Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6

Böbrek Kre. mg/dL veya idrar debisi	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5- 4.9 ≤500 ml/gün	>5 idrar debisi ≤200 ml/gün
*OAB: Ortalama arter basıncı					
* Tüm katekolamin dozları µg/kg/dk olarak verilmiştir					

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme (APACHE) sistemi, YBÜ'ye kabul edilen kritik hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılır, ancak acil serviste elde edemeyeceğimiz bazı veriler gereklidir. APACHE II'de değerlendirilen fizyolojik değişkenler arasında vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel PH, venöz HCO₃, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit ve GCS (Glaskow Koma Skalası) yer almaktadır. APACHE I'den farklı olarak kan üre nitrojeni yerine kreatin, serum bikorbanatı yerine arteriyel PH kullanılmıştır. Akut renal yetmezliklerde kreatin değerinin aldığı puan artırılmıştır. Ayrıca alveolo-arteryel oksijen basınç gradyenti (alveol ve arteriyel parsiyel oksijen basınçları arasındaki fark olup akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonu hakkında genel bilgi verir) hesaplamasında inspire edilen oksijen (FiO₂) 0.5'ten düşük olduğunda, arteriyel parsiyel oksijen basıncı değerlendirmede kullanılmaktadır. Yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı gösterdiği için hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak puanlamaya dâhil edilmiştir (28).

APACHE II skrolama sistemi Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Apache II Skrolama Sistemi.

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal)	≥ 41	39- 40.9		38.5- 38.9	36- 38.4	34- 35.9	32- 33.9	30-31.9	≤	29.9

Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum hızı (dakikda/spontan/meکانیک)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon FiO2≥0.5 ise A-DaO2	≥ 500	350-499	200-349		≤ 200				
Oksijenasyon FiO2≤0.5 ise PaO2						61-70	55-60		<55
Arteriyel ph	≥ 7.7	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Venöz HCO3	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	16-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dl) Akut Renal Yetmez. x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4			< 0.6	
Hematokrit (%)	>60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Lökosit (/mm3*1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1

Glasgow koma skalası skoru (GKS) Puan = 15 - Gerçek GKS

Akut Fizyoloji Skoru: Yukarıdaki 12 parametrenin toplam

Yaş Puanı (yıl): <44=0 puan ,45-54=2 puan ,55-64=3 puan ,65-74=5 puan ≥75=6

Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immun supresyon varsa*

Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan

Elektif postoperatif hasta = 2 puan

Toplam APACHE II skoru = A+B+C

*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, Karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: İstirahatte anjina, kardiyak semptomlar; Aktiviteyi kısıtlayıcı krpnik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi; İmmunsupresyon: İmmunsupresor, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, aids gibi hastalıklarda)

2.2 Sepsis Mortalitesinde Kullanılan Biyobelirteçler ve İndeksler

Biyobelirteçler sepsisin varlığını, yokluğunu veya şiddetini göstermede kritik öneme sahiptir. Bakteriyel enfeksiyonları diğer enfeksiyonlardan ayırt edebilirler (örn: Prokalsitonin). Ayrıca tedaviye rehberlik etmede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve iyileşme durumunda göstermede yardımcı olurlar. Sepsis komplikasyonlarını öngörmeye ve organ disfonksiyonu (kalp, böbrekler, karaciğer veya çoklu organ disfonksiyonu) hakkında da bilgi verirler. Bu kadar kritik değere sahip olmalarına rağmen septik hastaların yönetiminde kesin rolleri tanımlanmamıştır. Sepsiste kullanım için birçok biyobelirteç değerlendirilmiştir. Hiçbiri klinik pratikte rutin olarak kullanılmak üzere yeterli özgüllüğe veya duyarlılığa sahip değildir. PCT ve CRP en yaygın olarak kullanılanlardır ve prokalsitonin CRP 'den daha spesifiktir. Bu iki belirteç bile sepsisi diğer enflamatuvar durumlardan ayırt etme veya sonucu tahmin etme konusunda sınırlı bir yeteneğe sahiptir (2). Biyobelirteçler klinik değerlendirmeyi tamamlamaya yardımcı olmaktadır ama Sepsis- 3 konsensusunda sepsis tanısı için bir biyobelirteç tanımlanmamıştır (7).

2.2.1 Laktat

İnsanda enerji üretiminin temel yolu aerobik glikolizdir. Bu yol bozulduğunda aneorobik glikoz ile glukoz tüketimi gerçekleşir. Oksijensiz ortamda aneorobik glikolizle pirüvat ve laktat oluşur. Laktat dehidrogenaz aneorobik ortamda pirüvatın laktata dönüşümünü katalizler. Normal fizyolojik şartlarda laktat üretim ve tüketim dengesi korunur. Genellikle oksijen sunumundaki bozulma sonucu hiperlaktatemi gelişir. Doku hipoksemisi, çeşitli dolaşım şoku biçimlerinde meydana gelebilir. Normal şartlarda, yaklaşık 1500 mmol laktat kas, bağırsak, kırmızı kan hücresi, beyin ve cilt tarafından günlük üretilir. Karaciğer tarafından da büyük çoğunluğu metabolize edilir. Normalde kanda laktat konsantrasyonu 1 mEq/l civarındadır. Bu konsantrasyondaki küçük artışlar bile > 1.5 mEq / l'ye yüksek ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur. Sepsis – 3 konsensusu yeterli sıvı alımına rağmen > 2 mmol/L üzeri laktat seviyesi olan hastaları septik şok olarak tanımlamıştır. Hiperlaktateminin tüm sebebi de doku hipoksisi değildir. Metabolik sebepler

artmış katekolamin deşarjı da buna katkıda bulunabilir. Laktat klirensinin seri olarak ölçülmesi tedavi etkinliğinin takibinde yararlıdır (29).

Yapılan çalışmalarda yüksek laktat seviyelerinin artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Laktat seviyesi ne kadar yüksek ise sonucu da o derece kötüleştirir (30).

2.2.2 C-Reaktif Protein

İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 ‘nın uyarısıyla büyük çoğunluğu karaciğer tarafından üretilir. CRP’nin hepatik sentezi yaklaşık 6-8 saat sürer. Enfeksiyon sonrası 36-50 saatte pik düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü 19 saattir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Nöronlar lenfositler ve aterosklerotik plaklarda da çok az olmak üzere CRP üretimi yapılmaktadır (31). Enfeksiyon şiddeti ile crp nin ciddi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Povoa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP 'nin enfeksiyon için %93.4 duyarlılığı ve %86.1 özgüllüğü olduğu bulunmuştur. Bu özgüllük ve duyarlılık hastalarda $> 38,2^{\circ}\text{C}$ ateşle birleştiğinde özgüllüğün %100 'e yükseldiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada eşik değeri 8,7 mg/dL olarak belirlenmiş ve bu değerin %88 oranında enfeksiyon riski olduğu sonucuna varılmıştır (10).

2.2.3 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyonun ağırlığının belirlenmesinde, prognoz ve mortalite tahmininde, tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteç olarak görülmektedir. Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitoninin öncü maddesidir. Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Enfeksiyon ve inflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiği bilinmektedir. PCT 'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α ,IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli ilişki içerisindedir. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir (10).

PCT 'nin sistemik inflamasyonun steril ve enfeksiyöz sebeplerini ayırt etme potansiyeli vardır ve yoğun bakım hastalarında sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlarını dışlamak veya doğrulamak için kullanılır (10).

Normalde sağlıklı hastaların serumunda saptanamayan PCT seviyeleri enfeksiyonun başlamasından sonra hızla artabilir. Daha yüksek seviyeler, enfeksiyonun şiddetinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum PCT 'nin terapötik yanıtı izlemek için kullanılabileceğini düşündürmektedir (32). Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında antibiyotik tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve klinik iyileşmenin takibinde yararlı olduğu gösterilmiştir. PCT değerleri $<0.1 \mu\text{g/L}$ olan hastalarda daha çok viral enfeksiyonları PCT seviyeleri 0.25 ila $1 \mu\text{g} / \text{L}$ arasında değiştiğinde ise daha çok bakteriyel enfeksiyonları düşündürür. PCT seviyeleri $1 \mu\text{g} / \text{L}$ 'yi aştığında, daha şiddetli, sistemik bir bakteriyel enfeksiyon düşünülmelidir (32). PCT sepsis hastalarının prognozunu belirlemede de rol oynamıştır. Yüksek PCT düzeylerini inceleyen bir başka çalışma yüksek seviyelerin sepsise bağlı yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Birçok çalışma da sepsiste PCT düzeyleri ile enfeksiyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Uygun antibiyotik tedavisi PCT değerlerinde hızlı düşüslere sebep olmaktadır (32).

2.2.4 Hemogram

Hemogram beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve kırmızı kan hücresi indekslerini içerir. Ayrıca beyaz kan hücrelerinin farklı alt gruplarının yüzdeleri ve mutlak sayıları hakkında da bilgi verir. Alerji, immün yetmezlik, anemi, akut kanama, enfeksiyonlar ve hematolojik kanserler hakkında bilgi verir (49). Beyaz kan hücreleri daha önce kullanılan dört SIRS kriterinden biri iken şimdi trombosit sayısı şuan kullanılan SOFA skorunun bir bileşenidir. Bakteriyel sepsiste sıklıkla trombositopeni görülür. Bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan nötrofiller sepsis patogeneğinde önemli bir yere sahiptir (49). Nötrofil/lenfosit sayısı oranı (NLCR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW), septik hastaların yönetiminde değerlendirilen ve kullanımı kanıtlanmış hemogram göstergeleridir (34).

2.2.5 D-Dimer

Fibrinoliz sonrası fibrin yıkım ürünü olarak ortaya d-dimer çıkar. Yaygın damar içi pıhtılaşma hoemostaz ve sepsis ile ilişkilidir. 1990'lı yılların başında, D-dimer'in septik hastalarda bakteriyemi varlığını tahmin etmede rolü olduğu ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sepsisli hastalarda d-dimerin belirgin yüksekliği PROWESS çalışması ile teyit edilmiştir (10). Aşırı derecede yüksek bir d-dimer değeri venöz tromboemboli, sepsis ve kanser dahil birçok hastalıkla yüksek ilişki içindedir (35).

Koagülasyon sistemindeki bozulmayla birlikte yaygın damar içi pıhtılaşma yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Septik şok ve sepsis tanılı hastalarda d-dimer seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu yüksek mortaliteyi azaltmak için koagülopatiye yönelik yapılan tedavi yöntemleride mortalitede anlamlı bir azalmaya yol açmıştır (36).

2.2.6 Tiyo-disülfid

Sepsis patofizyolojisinde oksidatif stres ile ilişkili hücre hasarı etkilidir. Hasar mikrosirkülasyonu bozarak çoklu organ yetmezliğine yol açar (11). Eritrositlerde çekirdek yoktur ve oksijensiz ortamda diğer hücrelerden daha fazla oksidatif strese maruz kalırlar. Oksijensiz ortamda sürekli serbest radikal üretilir. Güçlü bir antioksidan olan glutatyon tarafından bu radikaller nötralize edilir. Bu homeostazın bozulması sonucunda eritrositlerde hücre hasarı başlar ve dokularda oksijen ihtiyacı karşılanamaz (37).

Tioller merkaptanlar olarakta bilinir, bir kükürt atomu ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan bir sülfhidril grubu (-SH) içeren bir organik bileşiktir. Tioller (RSH), oksidanlar yoluyla oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid (RSSR) bağları oluşturabilir. Plazma tiol havuzunu albümin tiolleri, protein tiolleri ve hafif olarak sistein (Cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tioller oluşturur. Oksidatif stres koşulları altında sistein kalıntılarının oksidasyonu protein tiyo grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında karışık disülfidlerin geri

dönüşümlü oluşumuna neden olabilir. Oluşan disülfid bağları tiyol gruplarına indirgenebilir. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (11-12).

Tiyol-disülfid dengesi antioksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücresel aktivitede kritik role sahiptir. Anormal bir tiol-disülfid homeostaz durumunun, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, multipl skleroz ve amiotrofik lateral skleroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, dinamik tiol-disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (12).

2.2.7 İskemi Modifiye Albümin

Albümin insan vücudundan en çok bulunan proteinlerden biridir. Çoğu hücre dışı sıvının önemli bir bileşenidir. Yaklaşık 10-12 gram albümin günlük karaciğerde sentezlenir (38). Kobalt, bakır, nikel gibi ağır metallerin sadece insanlarda bulunan albüminin amino grup terminaline doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (38). Albümin iskemik koşullar altında asidoz gelişimi ve oksidatif strese bağlı bazı değişikliklere uğrar. Oksidatif stresin neden olduğu bozulmaya karşı albüminin n-terminal dizisi çok hassastır. Bu bozunmayla birlikte n-terminal ucun geçiş metallerine özellikle kobalta olan ilgisi azalır. Albüminin bu varyantına iskemik modifiye albümin denir (İMA)(38).

İMA'nın bir çok hastalık için spesifik olmayan bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm ve hipertiroidizm bunlardan bazılarıdır. Bazı hastalıkların süresi komplikasyonları ve ayırıcı tanısında kullanılabilir. Diğer belirteçlere göre İMA 'nın avantajı iskemik durumları daha erken saptamasıdır. Sepsis hastalarında İMA seviyesi yapılan çalışmalarda anlamlı yüksek bulunmuştur(38).

2.2.8 Prognostik Nutritional Index (PNİ)

Sepsiste bağışıklık sistemi kötüleşir. Oksidatif stres artar. İltihabi durumdaki artmaya bağlı hüresel hasar artar, mitokondriyal fonksiyonlar bozulur. Prognostik beslenme indexi (PNİ), albümin düzeylerine ve lenfositlere bağlı inflamasyonun kapsamlı ve yeni bir biyobelirtecidir. Serum albümin konsantrasyonu (g / L) $+0.005 \times$ toplam lenfosit sayısı formülü ile hesaplanır. PNİ ilk olarak kanser hastalarının prognostik değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Ancak şuan hastaların beslenme ve inflamatuvar durumunu daha iyi yansıttığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek PNİ değeri yüksek mortaliteyi gösterebilir sepsisli hastaların prognozundaki belirsizlik devam etmektedir (14). Sepsis tanılı kritik hastalarda enteral beslenme bozukluğu fizyolojik bazı olaylara sebep olmaktadır. İskemi, sepsis ve septik şokta beslenme bozukluğuna bağlı makrofajlar aktive olur ve bu makrofajlar bağırsakların mikrodolaşımadaki nötrofilleri aktive eder. Sistemik dolaşıma ulaşan bu nötrofiller abartılı ve uzamış sistemik inflamatuvar yanıtı yola açar ve genel komplikasyonlarda artış meydana gelir. Mikroorganizmalar tarafından üretilen konakçı türevli moleküller ile yabancı moleküller birlikte bağışıklık hücrelerinde bulunan patojen tanıma reseptörlerini uyarır. Bu uyarı sonucunda sepsiste doğal bağışıklık dengesiz şekilde aktive edilir. Bozulmuş beslenme bağırsakların fonksiyonel ve yapısal bütünlük kaybına, azalmış kontraktileteye ve bakterilerin çoğalmasına sebep olur. Tüm kritik hastalarda enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Enteral yapılamıyor ise parenteral beslenme başlanmalıdır. 24 saat içinde erken beslenme desteği başlanmasının pnömoni insidansını azalttığı gösterilmiştir (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif gözlemsel çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) klinik araştırmalar etik kurulunun 11.10.2022 tarihli ve 2022/248 karar numaralı onayı ile kasım/2022-haziran/2023 tarihleri arasında BAİBÜ İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaş ve üzeri olgulardan; sepsis kriterleri esas alınarak sepsis veya septik şok tanısı alan hastalar dahil edildi. 18 yaş altı olgular, gebe olanlar, yatış tanısı sepsis ve septik şok dışında

olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olmayı yazılı izinleri ile kabul eden ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uyan hastaların demografik verileri ve vital bulguları alındı. QSOFA, SOFA ve APACHE II skorlarını hesapladık. Vazopresör/inotrop ajanlarla tedavi alanlar-almayanlar kaydedildi. İnflamatuar belirteçler ve prognostik beslenme indeksi bileşenleri (albümin, lenfosit) rutin kan tahlillerinden bakıldı. Bu hastalardan acil servise başvuru sırasında bir adet fazladan biyokimya (sarı kapaklı) tüpüne ve bir adet fazladan hemogram (mor kapaklı) tüpüne kan alındı. Kan örnekleri antekübital venden alındı. Biyokimya tüplerine alınan örnekler oda sıcaklığında 1500 Gravit (G)'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra 1 saat içerisinde alikotlanarak -80° C'de donduruldu. Hemogram tüpleri de alındıktan sonra yarım saat içerisinde -80° C'de donduruldu. 8 ay sonunda çalışma sonlandırılarak örnekler aynı anda çözündürülerek çalışıldı. Serum örneklerinden Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yöntemle TTL, NTL, disülfid parametreleri düzeylerini çalıştık. İnflamatuar ve oksidatif stres belirteçleri kayıt altına alındı. Tanı kriterlerini karşılayan ve verileri elde edilebilen 74 hastanın sağ-ölü bilgileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları, ölüm bildirim sistemi ve birinci derece yakınından alınan telefon bilgileri kullanılarak 1. ve 2. ay mortalite durumları kayıt altına alındı.

3.1. Serum Tiyol-Disülfid Homeostazisi Parametreleri Düzeyleri Ölçümü

Serum tiyol-disülfid homeostazisi Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçme yöntemi ile analiz edildi. Bu yöntem iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta örnek içerisinde bulunan nativ tiyol düzeyleri DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic) acid] ile tespit edilmektedir. İkinci basamakta dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları (-S-S) sodyum borohidrit (NaBH₄) varlığında serbest fonksiyonel (reaktif) tiyol gruplarına (-SH) indirgenmektedir. Kullanılmadan kalmış olan indirgeyici NaBH₄ formaldehit ile tüketilerek temizlenmektedir. Daha sonra hem NaBH₄ ile indirgenmiş hem de nativ tiyol içeren toplam tiyol grupları DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic) acid] ile reaksiyon sonrası tespit edilmektedir. Nativ tiyol (-SH) ve toplam tiyol (-SH+-S-S) konsantrasyonları belirlendikten sonra ve bu iki değerin arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarını vermektedir. Ek olarak disülfid (-S-S) / nativ tiyol

grupları (-SH), disülfid (-S-S) / toplam tiyol (-SH+-S-S) ve nativ tiyol grupları (-SH) / toplam tiyol (-SH+-S-S) yüzde oranları hesaplanmaktadır (12).

3.2. İskemi Modifiye Albümin Düzeyleri Ölçümü

Albuminin n-terminal ucu geçiş metallerini (kobalt, nikel, bakır) bağlar ve iskemik durumlarda, kobaltın albümine bağlanması azalır. Albuminin bu modifiye haline iskemik modifiye albümin (IMA) denir. Bu çalışmada serum IMA düzeyi, Bar-Or ve ark. tarafından tarif edilen yöntem olan albumin kobalt bağlama testi ile ölçüldü. Bu testte hasta serumu, kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. Bu süreçte kobaltın albümine bağlanmasını sağlandı. İnkübasyondan sonra ditiyotritol (DTT) eklenerek karıştırıldı ve DTT'nin albumine bağlanmamış kobalt ile renkli bir kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar ABSU olarak rapor edildi (40).

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortanca, 25. p., 75. p., ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact test ile analiz edildi. Laboratuvar değerlerinin bir ve iki aylık mortaliteyi öngörmede kesme değerleri ROC analizi ile incelendi. Araştırmada yer alan numerik veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon ve Pearson korelasyon (*Korelasyon katsayısı 0-0,39 zayıf; 0,40-0,59 orta; 0,60-0,79 yüksek; 0,80-1 çok yüksek*) analizi kullanılarak değerlendirildi. Bir ve iki aylık mortaliteyi yordamaya ilişkin bağımsız risk faktörlerinin etkisi lojistik regresyon analiziyle araştırıldı. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Sepsis tanısı alan 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Oksidatif stres belirteçlerine bakmak için kan aldığımız 5 hastamızın numuneleri isim barkodlarındaki silinme sebebiyle kan numunelerinin karışma ihtimaline karşı çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 74 hasta istatistiksel analize dahil edildi.Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $77,20 \pm 11,05$ olarak hesaplandı. Katılımcıların %45,95'i (n=34) kadındı. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.

Yaş		77,20±11,05
Cinsiyet	Kadın	34 (45,95)
	Erkek	40 (54,05)

Ort. ±Std. Sapma, N (%)

Hastaların sistolik tansiyon ortanca değeri 103 mmHg, diastolik tansiyon ortanca değeri 60 mmHg, SPO2 ortanca değeri %91, ateş ortanca değeri 36,7, nabız ortalaması 105 ± 24 , solunum sayısı ortanca değeri 24 olarak saptandı. Hastaların vital bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Vital Bulguları.

Sistolik TA (mmHg)	103 (90-125)
Diastolik TA (mmHg)	60 (50-70)
SPO2 (%)	91 (84-95)
Ateş	36,7 (36,4-37)
Nabız	105 ± 24
SS	24 (22-26)

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

Hastaların %89,20'si (n=66) yatışla sonuçlanırken, %8,10'unda (n=6) taburculuk, %2,70'inde (n=2) sevk sonuç durumuydu. Hastaların %39,19'u (n=29) bir ay içinde, %51,35'i (n=38) iki ay içinde ex olduğu belirlendi. Hastaların sonuç ve exitus durumları Tablo 5'te gösterilmiştir

Tablo 5. Hastaların Sonuç ve Exitus Durumları.

Sonuç	Taburcu	6 (8,10)
	Yatış	66 (89,20)
	Sevk	2 (2,70)
Bir aylık mortalite	Yaşıyor	45 (60,81)
	Exitus	29 (39,19)
İki aylık mortalite	Yaşıyor	36 (48,65)
	Exitus	38 (51,35)

N (%)

Çalışmada hastaların QSOFA ortanca değeri 2, SOFA ortanca değeri 6, APACHE II skor ortalaması 23,65±5,75, PNİ ortanca değeri 35,1 olarak belirlendi. Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE II ve PNİ skorları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE II ve PNİ Skorları.

QSOFA	2 (2-2)
SOFA	6 (4-9)
APACHE II	23,65±5,75
PNİ	35,1 (31,2-39,95)

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. IMA Abs ortancası 0,62 AU, TTL ortalaması 356,8±131,94 µmol/L, NTL ortancası 272 µmol/L, disülfid ortancası 36 µmol/L, SS/SH ortancası

11,185, disülfıt/TTL ortalaması 0,10±0,04, NTL/TTL ortalaması 0,80±0,08 olarak hesaplandı. Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Laboratuvar Sonuçları-1.

IMA Abs (AU)	0,62 (0,45-0,99)
TTL(μmol/L)	356,8±131,94
NTL(μmol/L)	272 (205-375)
Disülfıt(μmol/L)	36 (29,5-39,5)
SS/SH, %	11,185 (8,69-15,46)
Disülfıt(μmol/L)/TTL(μmol/L)	0,10±0,04
NTL(μmol/L)/TTL(μmol/L)	0,80±0,08

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

Hastaların diğer laboratuvar sonuçları Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Sonuçları-2.

Albumin	30,99±6,59
Kreatinin	1,73 (1,04-2,47)
Bilirubin	0,86 (0,62-1,2)
D-dimer	5,53 (2,45-7,87)
Laktat	1,87 (1,25-2,59)
Sodyum	138,72±9,14
Potasyum	4,46±0,9
Wbc	13 (8,86-18,26)
Hgb	11,19±2,72

Hct	34,31±7,43
Plt	241,85±134,74
Lenfosit	0,8 (0,48-1,38)
Nötrofil	11,27±5,51
Monosit	0,6 (0,33-0,91)
Ph	7,45 (7,37-7,5)
Hco3	22,83±6,47
Pao2	65,7 (55,1-82,5)
Spo2	92,55 (88,2-95,8)
Pco2	33,7 (28,4-41,2)
Pct	1,13 (0,24-7,48)
Crp	159,12±93,62

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

Çalışmada hastaların cinsiyet ve sonuç özellikleriyle bir aylık mortalite durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların cinsiyet ve sonuç özellikleriyle bir aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 9 'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Cinsiyet ve Sonuç Özellikleriyle Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

		bir aylık mortalite		
		Yaşıyor	Exitus	p
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	22 (64,71)	12 (35,29)	^a 0,527
	Erkek	23 (57,5)	17 (42,5)	
Sonuç	Taburcu	5 (83,33)	1 (16,67)	^b 0,123
	Yatış	40 (61,54)	25 (38,46)	
	Sevk	0 (0)	2 (100)	

^aKi Kare test

^bFisher's Exact test

Çalışmada hastaların cinsiyet ve sonuç özellikleriyle iki aylık mortalite durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların

cinsiyet ve sonuç özellikleriyle iki aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Cinsiyet ve Sonuç Özellikleri İle İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

		İki aylık mortalite		p
		Yaşıyor	Exitus	
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	18 (52,94)	16 (47,06)	^a 0,496
	Erkek	18 (45)	22 (55)	
Sonuç	Taburcu	5 (83,33)	1 (16,67)	^b 0,086
	Yatış	31 (47,69)	34 (52,31)	
	Sevk	0 (0)	2 (100)	

^aKi Kare test

^bFisher’s Exact test

Hastalardan bir ay içinde ex olanların SPO2 değerleri ex görülmeyenlerden istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$). Hastaların yaş ve vital bulgularıyla bir aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Yaş ve Vital Bulgularıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

	Bir aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
Yaş	78,22±10,27	75,62±12,18	^a 0,326
Sistolik TA	105 (93-135)	100 (87-120)	^b 0,546
Diastolik TA	61,56±13,96	61,34±17,07	^a 0,954
SPO2	92 (87-97)	90 (79-94)	^b 0,024*

Ateş	36,7 (36,4-36,9)	36,6 (36,4-37,1)	^b 0,721
Nabız	102,89±22,87	109,31±25,73	^a 0,265
SS	24 (22-25)	26 (22-30)	^b 0,112

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)
^aBağımsız örneklem t test ^{*}p<0,05
^bMann Whitney U test

Hastaların yaş ve vital bulgularıyla iki aylık mortalite durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Hastaların yaş ve vital bulgularıyla iki aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Yaş ve Vital Bulgularıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

	İki aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
Yaş	77,86±9,76	76,58±12,25	^a 0,621
Sistolik TA	107 (95-138)	99 (86-119)	^b 0,075
Diastolik TA	64 (50-74)	57 (47-65)	^b 0,128
SPO2	91 (85-97)	91 (82-94)	^b 0,249
Ateş	36,6 (36,4-37)	36,7 (36,4-37)	^b 0,571
Nabız	102,92±24,56	107,76±23,68	^a 0,390
SS	24 (22-26)	24 (21-28)	^b 0,737

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)
^aBağımsız örneklem t test ^{*}p<0,05
^bMann Whitney U test

Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE II ve PNİ skorlarıyla bir aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 13 te gösterilmiştir. Hastalardan bir ay içinde exitus görülenlerin PNİ değeri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0,05).

Tablo 13. Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE II ve PNİ Skorlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

	Bir aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
QSOFA	2 (2-2)	2 (2-2)	^b 0,153
SOFA	6 (4-8)	7 (5-9)	^b 0,146
APACHE II	22,78±5,28	25±6,28	^a 0,105
PNİ	36,5 (33,05-41,2)	33,25 (30,60-36,90)	^b 0,024

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

^aBağımsız örneklem t test

^bMann Whitney U test.

Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE 2 ve PNİ skorlarıyla iki aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 14’te gösterilmiştir. Hastalardan iki ay içinde exitus görülenlerin PNİ değeri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0,05).

Tablo 14. Hastaların QSOFA, SOFA, APACHE II ve PNİ Skorlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

	İki aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
QSOFA	2 (2-2)	2 (2-2)	^b 0,104
SOFA	5,78±2,38	7,45±3,19	^a 0,146
APACHE II	22,22±4,81	25±6,29	^a 0,105
PNİ	38,3 (34,70-44,25)	33,13 (30,45-36,50)	^b <0,001*

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

^aBağımsız örneklem t test

*p<0,01

^bMann Whitney U test

Hastaların oksidatif stres markerları sonuçlarıyla bir aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 15’te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen

hastalardan bir ay içinde exitus görülenlerin TTL, NTL ve NTL/TTL değerleri düşükken SS/SH % ve Disülfit($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) değerleri yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 15. Hastaların Oksidatif Stres Markerları Sonuçlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-1.

	Bir aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
IMA Abs (AU)	0,57 (0,43-1,03)	0,82 (0,48-0,98)	^b 0,213
TTL($\mu\text{mol/L}$)	385,56 $\pm$ 139,75	312,17 $\pm$ 106,33	^a 0,013*
NTL($\mu\text{mol/L}$)	298 (207-437)	234 (176-294)	^b 0,021*
Disülfit($\mu\text{mol/L}$)	36,5 (28,5-39,5)	35 (30-40)	^b 0,991
SS/SH %	9,69 (8,09-13,27)	14,32 (10,97-16,98)	^b 0,002**
Disülfit($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$)	0,08 (0,07-0,1)	0,11 (0,09-0,13)	^b 0,002**
NTL($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$)	0,84 (0,79-0,86)	0,78 (0,75-0,82)	^b 0,002**

Ort. $\pm$ Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

^aBağımsız örneklem t test * $p<0,05$ ** $p<0,01$

^bMann Whitney U test

Hastaların oksidatif stress markerları sonuçlarıyla iki aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki ay içinde exitus görülenlerin TTL, NTL ve NTL/TTL değerleri düşükken SS/SH % ve Disülfit($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) değerleri yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 16. Hastaların Oksidatif Stres Markerları Sonuçlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-1.

	İki aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
IMA Abs (AU)	0,61 (0,48-1,09)	0,68 (0,45-0,98)	^b 0,713
TTL(μmol/L)	401,17±146,05	314,76±102,17	^a 0,005*
NTL(μmol/L)	336±134,35	247,71±93,1	^a 0,002*
Disülfit(μmol/L)	36,3 (28,3-39,3)	36 (30-40)	^b 0,799
SS/SH %	9,49 (7,97-12,04)	13,92 (10,8-17,56)	^{<} ^b 0,001**
Disülfit(μmol/L)/TTL(μmol/L)	0,08 (0,07-0,1)	0,11 (0,09-0,13)	^{<} ^b 0,001**
NTL(μmol/L)/TTL(μmol/L)	0,84 (0,81-0,86)	0,78 (0,74-0,82)	^{<} ^b 0,001**

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

^aBağımsız örneklem t test

^{*}p<0,05

^{**}p<0,001

^bMann Whitney U test

Hastaların labaratuvar sonuçlarıyla bir aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 17’de gösterilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir ay içinde exitus görülenlerin albumin düzeyi exitus görülmeyenlerden düşükken crp düzeyi yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu (p<0,05).

Tablo 17. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla Bir Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-2.

	Bir aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
Albumin	32,27±6,52	29±6,29	^a 0,036*
Kreatinin	1,6 (1-2,66)	1,85 (1,06-2,4)	^b 0,842
Bilirubin	0,79 (0,57-1,15)	1,09 (0,7-2,3)	^b 0,045
D-dimer	5,07 (2,02-7,27)	6,14 (3,07-20,04)	^b 0,104
Laktat	1,81 (1,19-2,27)	2,15 (1,37-2,96)	^b 0,148

Sodyum	138,61±7,16	138,9±11,72	^a 0,905
Potasyum	4,35±0,86	4,64±0,93	^a 0,167
Wbc	12,49 (8,86-19,1)	13,2 (9,03-16,9)	^b 0,934
Hgb	11,1 (9,2-12,3)	11,4 (10,5-13,8)	^b 0,106
Hct	33,1±6,86	36,19±7,99	^a 0,081
Plt	235 (162-332)	202 (112-294)	^b 0,195
Lenfosit	0,82 (0,47-1,44)	0,78 (0,61-1,24)	^b 0,996
Nötrofil	11,41±5,63	11,06±5,41	^a 0,787
Monosit	0,7 (0,41-0,94)	0,59 (0,33-0,84)	^b 0,591
Ph	7,45 (7,38-7,49)	7,45 (7,3-7,5)	^b 0,934
Hco3	23,36±6,35	22,01±6,68	^a 0,385
Pao2	68 (57,6-83,9)	60,4 (52,4-73)	^b 0,086
Spo2	93 (89,5-96)	91,2 (86,8-94)	^b 0,102
Pco2	34 (29-40,9)	31 (27,1-45)	^b 0,599
Pct	0,76 (0,23-7,04)	2,19 (0,42-9,41)	^b 0,180
Crp	135,18±88,73	196,27±90,14	^a 0,005**

Ort. ±Std. Sapma, ortanca (25. p-75. p)

^aBağımsız örneklem t test *p<0,05 **p<0,01

^bMann Whitney U test

Hastaların labaratuvar sonuçlarıyla iki aylık mortalite durumlarının karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki ay içinde exitus görülenlerin albumin düzeyi exitus görülmeyenlerden düşükken Bilirubin ve pct düzeyi yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu (p<0,05).

Tablo 18. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarıyla İki Aylık Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması-3

	İki aylık mortalite		
	Yaşıyor	Exitus	p
Albumin	33,56±6,13	28,55±6,13	^a <0,001**
Kreatinin	1,59 (1,1-2,45)	1,88 (1,01-2,47)	^b 0,750

Bilirubin	0,79 (0,49-1,16)	0,96 (0,7-2,3)	^b0,046*
D-dimer	4,78 (1,92-6,79)	6,15 (3,41-19,42)	^b 0,020
Laktat	1,83 (1,19-2,18)	2,04 (1,37-2,96)	^b 0,147
Sodyum	138,5 (135-143,5)	135 (130-144)	^b 0,125
Potasyum	4,33±0,84	4,59±0,94	^a 0,219
Wbc	13,54 (8,9-19,54)	13 (8,86-17)	^b 0,681
Hgb	11,1 (9,8-12,4)	11,1 (9,2-13,2)	^b 0,669
Hct	33,92±6,07	34,69±8,59	^a 0,658
Plt	251 (162-343)	206 (121-296)	^b 0,317
Lenfosit	0,85 (0,49-1,45)	0,77 (0,46-1,22)	^b 0,405
Nötrofil	11,39±5,61	11,17±5,49	^a 0,866
Monosit	0,73 (0,45-1,11)	0,59 (0,29-0,84)	^b 0,194
Ph	7,45 (7,38-7,5)	7,45 (7,36-7,5)	^b 0,783
Hco3	23,76±5,9	21,95±6,93	^a 0,232
Pao2	65,7 (56,15-82,2)	65,45 (55-83,9)	^b 0,833
Spo2	92,55 (88,05-95,9)	92,7 (88,2-95,1)	^b 0,996
Pco2	34,3 (30,05-40,95)	30,95 (27-45)	^b 0,261
Pct	0,66 (0,22-5,12)	2,26 (0,37-12,18)	^b0,026*
Crp	139,03±94,79	178,15±89,59	^a 0,072

^aBağımsız örneklem t test

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

^bMann Whitney U test

TTL ve bir aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. TTL için sınır değeri 383,5 olarak saptandı. TTL değeri 383,5 ve altında olan hastaların bir aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,646, duyarlılık %82,8 ve özgüllük %46,7 olarak hesaplandı (Şekil 1). Sepsis tanılı hastalarda TTL ve bir aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

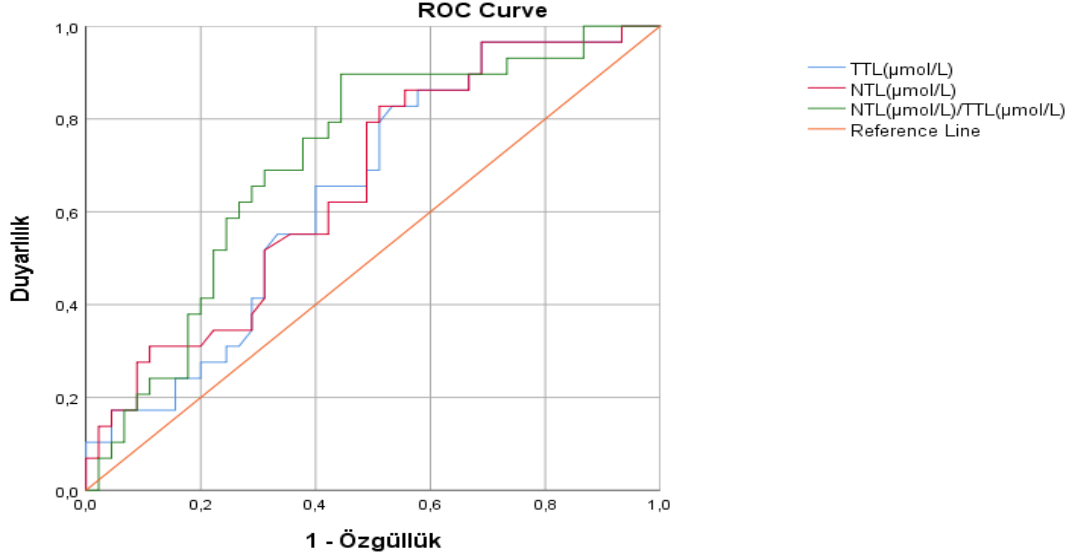
NTL ve bir aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. NTL için sınır değeri 308,50 olarak saptandı. NTL 308,50 ve altında olan hastaların Bir aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek

saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,660, duyarlılık %82,8 ve özgüllük %48,9 olarak hesaplandı (Şekil 1). Sepsis tanılı hastalarda NTL ve bir aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu sonucu bulundu.

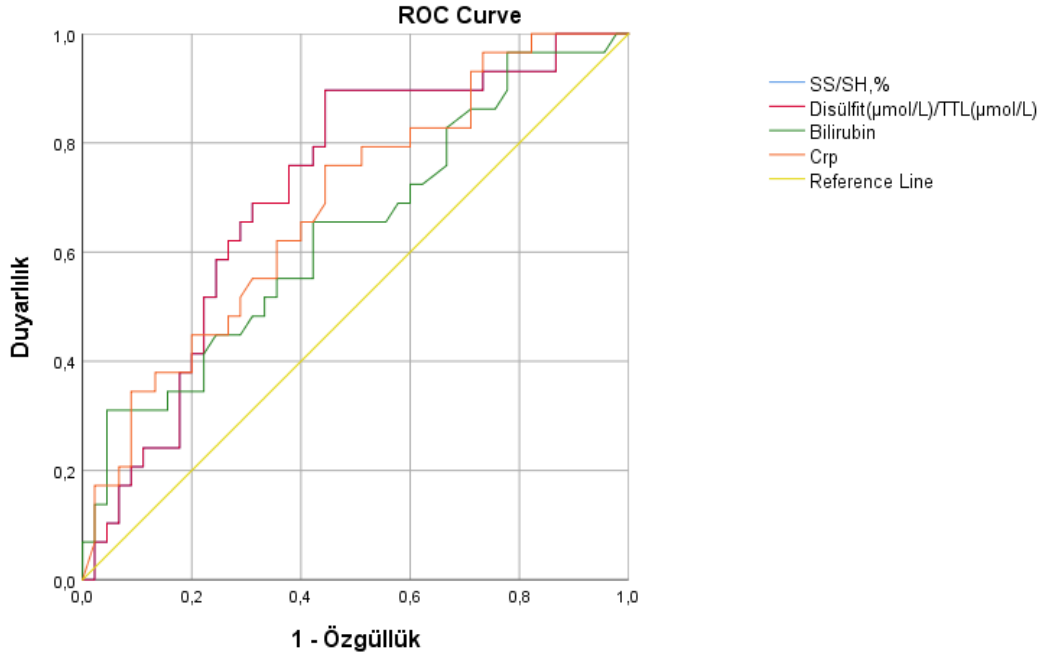
NTL/TTL, SS/SH,%, Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) ve bir aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi ve sınır değer NTL/TTL için 0,8346 ve altında, SS/SH,% için 9,9116 ve üstünde ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) için 0,0829 ve üstünde olan hastaların bir aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,713, duyarlılık %89,7 ve özgüllük %55,6 olarak hesaplandı. (Şekil 1-2). Sepsis tanılı hastalarda NTL/TTL, SS/SH,%, Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) ve bir aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının orta (makul) düzeyde olduğu bulundu.

Bilirubin ve bir aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Bilirubin için sınır değer 2,06 olarak saptandı. Bilirubin 2,06 ve üstünde olan hastaların bir aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,639, duyarlılık %31,0 ve özgüllük %95,6 olarak hesaplandı (Şekil 2). Sepsis tanılı hastalarda bilirubin ve bir aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

CRP ve bir aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. CRP için sınır değer 132 olarak saptandı. CRP 132 ve üstünde olan hastaların bir aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,685, duyarlılık %75,9 ve özgüllük %55,6 olarak hesaplandı (Şekil 2). Sepsis tanılı hastalarda CRP ve bir aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının orta (makul) derecede olduğu bulundu.



Şekil 1: TTL ,NTL ,NTL/TTL ‘ nin Bir Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatistiksel Analizi



Şekil 2: SS/SH, %, Disülfid(μmol/L)/TTL(μmol/L), Bilirubin ve CRP’nin Bir Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatistiksel Analizi

Hastaların laboratuvar değerleriyle bir aylık mortalite durumunun ROC analiziyle değerlendirilmesi Tablo 19 da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların Laboratuvar Değerleriyle Bir Aylık Mortalite Durumunun ROC Analiziyle Değerlendirilmesi.

	AUC	Std. Hata	p	%95 güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
IMA Abs (AU)	,586	,068	,213	,453	,719
TTL(μ mol/L)	,646	,064	,034	,521	,772
NTL(μ mol/L)	,660	,064	,021	,535	,784
Disülfit(μ mol/L)	,501	,069	,991	,366	,635
SS/SH,%	,713	,061	,002	,593	,832
Disülfit(μ mol/L)/TTL(μ mol/L)	,713	,061	,002	,593	,832
NTL(μ mol/L)/TTL(μ mol/L)	,713	,061	,002	,593	,832
Alb	,636	,065	,050	,508	,764
Kreatinin	,514	,068	,842	,380	,648
Bilirubin	,639	,067	,045	,508	,769
D-dimer	,613	,069	,104	,477	,748
Lactate	,600	,070	,148	,463	,737
Sodyum	,525	,074	,715	,380	,671
Potasyum	,554	,069	,435	,418	,690
Wbc	,506	,070	,934	,369	,643
Hgb	,612	,068	,106	,478	,746
Hct	,604	,068	,132	,470	,738
Plt	,590	,070	,195	,452	,727
Lym	,500	,069	,996	,365	,635
Neu	,523	,069	,744	,388	,657
Mono	,537	,069	,591	,401	,673
Ph	,506	,070	,934	,369	,643
Hco3	,559	,070	,394	,422	,696
Pao2	,619	,068	,086	,486	,751
Spo2	,613	,066	,102	,483	,743
Pco2	,536	,072	,599	,396	,677
Pct	,593	,067	,180	,461	,725
Crp	,685	,062	,007	,563	,807

TTL ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi TTL için sınır değeri 377,5 olarak saptandı. TTL 377,5 ve altında olan hastaların iki aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek

saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,677, duyarlılık %78,9 ve özgüllük %55,6 olarak hesaplandı (Şekil 3). Sepsis tanılı hastalarda TTL ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

NTL ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi NTL için sınır değer 308,50 olarak saptandı. NTL 308,50 ve altında olan hastaların İki aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,690, duyarlılık %81,6 ve özgüllük %55,6 olarak hesaplandı (Şekil 3). Sepsis tanılı hastalarda NTL ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

NTL/TTL, SS/SH,%, Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi ve sınır değer NTL/TTL için 0,8346 ve altında, SS/SH,% için 9,9116 ve üstünde ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) için 0,0827 ve üstünde olan hastaların iki aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,740, duyarlılık %84,2 ve özgüllük %61,1 olarak hesaplandı (Şekil 3-4). Sepsis tanılı hastalarda NTL/TTL, SS/SH,%, Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının orta (makul) derecede olduğu bulundu.

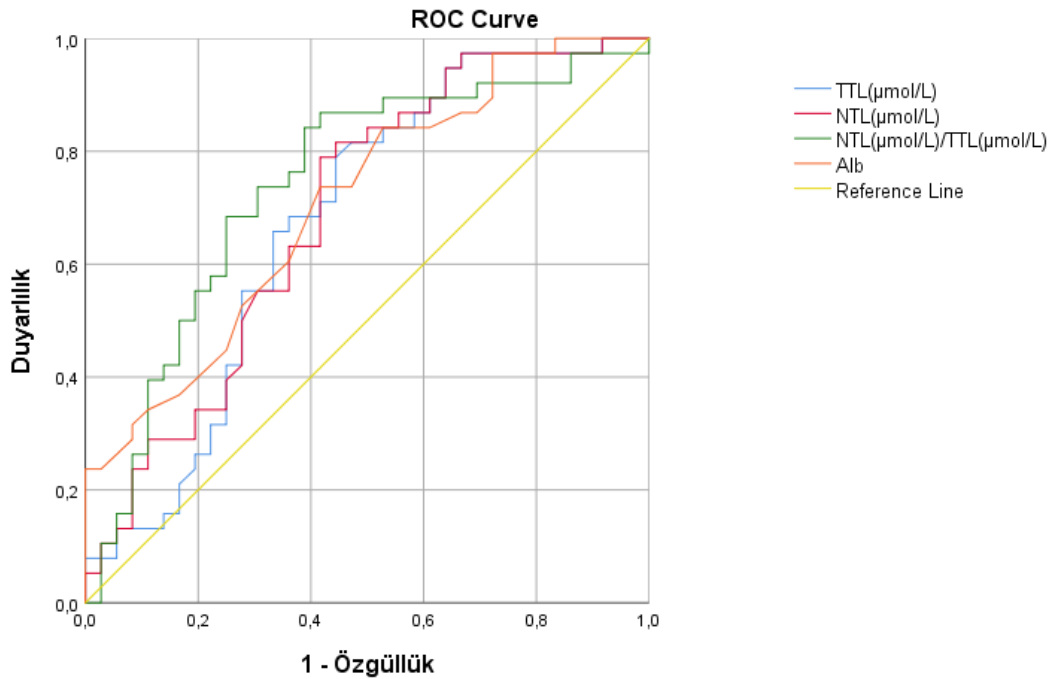
Albumin ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi NTL için sınır değer 31,50 olarak saptandı. Albumin 31,50 ve altında olan hastaların iki aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,708, duyarlılık %73,7 ve özgüllük %58,3 olarak hesaplandı (Şekil 4). Sepsis tanılı hastalarda albümin ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının orta (makul) düzeyde olduğu bulundu.

Bilirubin ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Bilirubin için sınır değer 2,06 olarak saptandı. Bilirubin 2,06 ve üstünde olan hastaların iki aylık mortalite riski istatistiksel anlamlı olarak daha

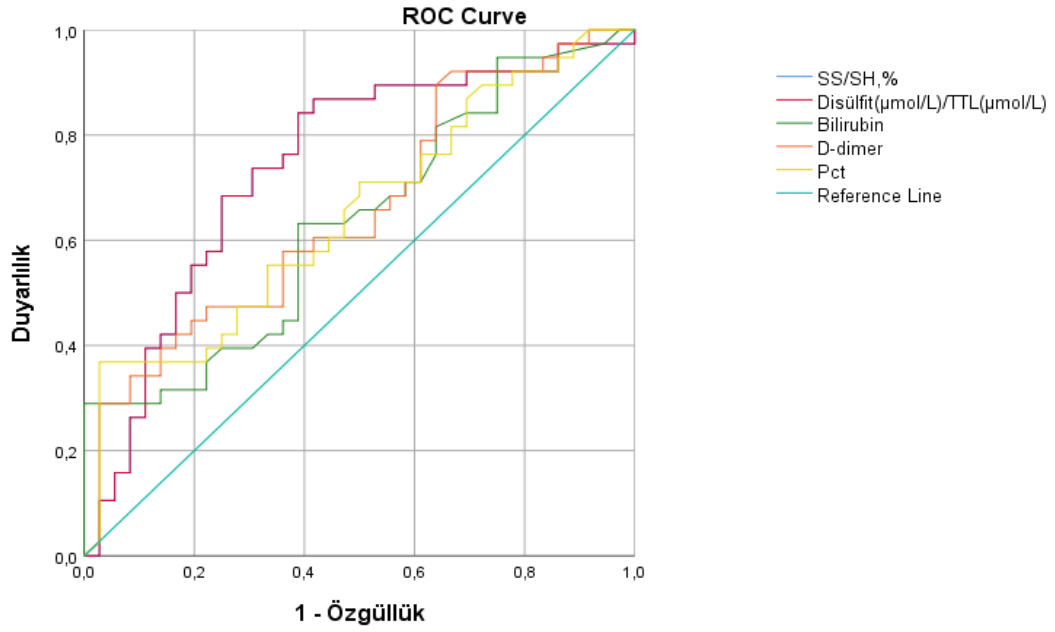
yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,635, duyarlılık %28,9 ve özgüllük %100 olarak hesaplandı (Şekil 4). Sepsis tanılı hastalarda bilirubin ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

D-dimer ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. D-dimer için sınır değeri 12,115 olarak saptandı. D-dimer 12,115 ve üstünde olan hastaların İki aylık mortalite riski istatistiksel anlamı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,657, duyarlılık %28,9 ve özgüllük %97,2 olarak hesaplandı. (Şekil 4) Sepsis tanılı hastalarda d-dimer ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.

PCT ve iki aylık mortalite durumu ROC analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. PCT için sınır değeri 8,905 olarak saptandı. PCT 8,905 ve üstünde olan hastaların iki aylık mortalite riski istatistiksel anlamı olarak daha yüksek saptandı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,651, duyarlılık %36,8 ve özgüllük %97,2 olarak hesaplandı (Şekil 4) Sepsis tanılı hastalarda PCT ve iki aylık mortalite durumu değerlendirildiğinde ROC analizinin test başarısının zayıf olduğu bulundu.



Şekil 3: TTL ,NTL ,NTL/TTL ve Albümin 'in İki Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatistiksel Analizi



Şekil 4: SS/SH,%, Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$), Bilirubin,D-Dimer Ve Pct ‘nin İki Aylık Mortalite Durumunu Gösteren ROC İstatiksel Analizi

Hastaların Laboratuvar Değerleriyle İki Aylık Mortalite Durumunun ROC Analiziyle Değerlendirilmesi tablo 20 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaların Laboratuvar Değerleriyle İki Aylık Mortalite Durumunun ROC Analiziyle Değerlendirilmesi.

	AUC	Std. Hata	p	%95 güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
IMA Abs (AU)	,525	,068	,713	,391	,659
TTL($\mu\text{mol/L}$)	,677	,064	,009	,551	,803
NTL($\mu\text{mol/L}$)	,690	,062	,005	,567	,812
Disülfid($\mu\text{mol/L}$)	,517	,068	,799	,384	,651
SS/SH,%	,740	,060	,000	,624	,857
Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/ TTL($\mu\text{mol/L}$)	,740	,060	,000	,624	,857
NTL($\mu\text{mol/L}$)/TT L($\mu\text{mol/L}$)	,740	,060	,000	,624	,857

Alb	,708	,059	,002	,592	,824
Kreatinin	,522	,069	,750	,386	,657
Bilirubin	,635	,064	,046	,509	,761
D-dimer	,657	,063	,020	,533	,781
Lactate	,598	,066	,147	,468	,728
Sodyum	,603	,068	,126	,470	,737
Potasyum	,554	,068	,424	,422	,687
Wbc	,528	,068	,681	,395	,661
Hgb	,529	,068	,669	,395	,662
Hct	,520	,068	,770	,386	,654
Plt	,568	,067	,317	,436	,699
Lym	,556	,068	,405	,423	,689
Neu	,526	,068	,697	,392	,660
Mono	,588	,067	,194	,457	,719
Ph	,519	,068	,783	,385	,652
Hco3	,596	,067	,153	,466	,727
Pao2	,514	,068	,833	,381	,647
Spo2	,500	,068	,996	,367	,633
Pco2	,576	,068	,261	,442	,710
Pct	,651	,064	,026	,526	,776
Crp	,617	,065	,084	,489	,745

Çalışmada elde edilen sayısal değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analiziyle araştırıldı. Ateş ve solunum sayısı ile sistolik ve diastolik tansiyon, QSOFA ile solunum sayısı, SS/SH % ile SOFA, NTL($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) ile PNI, kreatinin ile APACHE II skoru, bilirubin ile SOFA, D-dimer ile QSOFA ve APACHE II skoru, Hgb ile QSOFA, hct ve lym ile PNI, HCO₃ ile SPO₂, sistolik ve diastolik tansiyon, PaO₂ ile SPO₂, PCO₂ ile sistolik ve diastolik tansiyon, SPO₂ ve ateş, PCT ile ateş ve APACHE II skoru, TTL ve NTL ile IMA, SS/SH % ile disülfid, albumin ile disülfid, potasyum ile kreatinin, plt ile NTL/TTL, monosit ile NTL ve NTL/TTL, hgb ve hct ile laktat ve potasyum, plt ile wbc, neu ile pltmonosit ile lym ve neu pH ile plt arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptandı.

Solunum sayısı ile SPO₂, QSOFA ile SPO₂, sistolik ve diastolik tansiyon, SOFA ile sistolik ve diastolik tansiyon, NTL ile APACHE II skoru, SS/SH % ile PNI, NTL/TTL ve pH ile SOFA ve APACHE II skoru, albumin ile SOFA, PCO₂

ile QSOFA, albumin ile SS/SH % ve NTL/TTL, plt ile SS/SH %, disülfıt/TTL ve bilirubin, monosit ile SS/SH %, disülfıt/TTL, HCO₃ ile albumin, PaO₂ ile bilirubin, SpO₂ ile IMA ve bilirubin HCO₃ ile laktat, sodyum, hgb, hct, PCO₂ ile laktat, pct ile HCO₃ arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde korelasyon saptandı.

APACHE II skoru ve kreatinin ile SOFA, TTL ve NTL ile PNI, disülfıt ile TTL ve NTL, albumin ile TTL, NTL, disülfıt/TTL, hgb ile bilirubin ve albumin, monosit ile wbc arasında pozitif yönlü, orta düzeyde korelasyon saptandı. Plt ile SOFA, SS/SH % ile TTL, pH ile potasyum arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon saptandı. PCO₂ ile HCO₃ arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde korelasyon saptandı. SS/SH % ile NTL arasında negatif yönlü, yüksek, düzeyde korelasyon saptandı. Albumin ile PNI, NTL ile TTL, neu ile wbc, SPO₂ ile PaO₂ arasında pozitif yönlü, çok yüksek düzeyde korelasyon saptandı. Hastaların sayısal değişkenleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirilmesi tablo 21 de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-1.

		Yaş	Sistolik TA	Diastolik TA	SPO ₂	Nabız	Ateş	SS	QSOFA	SOFA	APACHE2	PNI
Sistolik TA	R	,140										
	P	,235										
Diastolik TA	R	,066	,696									
	P	,574	,000									
SPO ₂	R	,024	,098	,079								
	P	,842	,406	,502								
Ateş	R	-,149	,258	,230	-,086							
	P	,206	,026	,049	,464							
Nabız	R	-,196	,024	,100	,056	,010						
	P	,095	,836	,396	,633	,933						
SS	R	,037	,273	,240	-,238	,184	,066					
	P	,755	,019	,040	,041	,117	,575					
QSOFA	R	-,068	-,271	-,294	-,245	-,191	,194	,253				
	P	,562	,019	,011	,036	,103	,098	,029				
SOFA	R	-,127	-,340	-,334	-,079	,140	-,113	-,079	,082			
	P	,282	,003	,004	,502	,235	,338	,505	,489			
APACHE2	R	,054	,047	-,004	,123	,086	,069	,077	,035	,512		

	P	,646	,693	,971	,298	,468	,559	,515	,768	,000		
PNI	R	,087	,048	,184	-,126	-,109	,089	,194	-,019	-,220	-,086	
	P	,460	,683	,117	,286	,354	,451	,098	,875	,059	,467	
IMA Abs (AU)	R	-,058	-,028	-,085	-,139	-,075	,090	,024	-,124	,029	-,022	,084
	P	,622	,813	,472	,238	,527	,445	,837	,292	,803	,852	,476
TTL(μmol/L)	R	-,138	,023	,116	,010	-,196	,133	-,051	-,058	-,208	-,210	,497
	P	,242	,848	,323	,931	,094	,257	,664	,624	,075	,072	,000
NTL(μmol/L)	R	-,112	,018	,120	,010	-,185	,096	-,075	-,067	-,210	-,225	,492
	P	,340	,879	,308	,933	,114	,414	,528	,569	,073	,054	,000
Disülfit(μmol/L)	R	-,064	,041	,055	-,002	-,164	,010	,026	-,046	-,070	,046	,249
	P	,588	,732	,644	,989	,162	,932	,826	,695	,553	,695	,032
SS/SH,%	R	,005	-,023	-,146	-,058	,129	-,085	,128	-,005	,231	,225	-,287
	P	,967	,844	,214	,625	,274	,471	,276	,969	,047	,054	,013
Disülfit(μmol/L)/TTL(μmol/L)	R	-,034	-,023	-,146	-,058	,129	-,069	,128	-,005	,231	,257	-,287
	P	,777	,844	,214	,625	,274	,557	,276	,969	,047	,027	,013
NTL(μmol/L)/TTL(μmol/L)	R	,034	,023	,146	,058	-,129	,069	-,128	,005	-,231	-,257	,287
	P	,777	,844	,214	,625	,274	,557	,276	,969	,047	,027	,013
Alb	R	,084	-,028	,125	-,153	-,170	,086	,174	,015	-,232	-,174	,882
	P	,478	,815	,289	,193	,147	,467	,139	,898	,047	,139	,000
Kreatinin	R	-,106	-,259	-,227	,045	,003	-,217	-,176	-,061	,531	,393	-,108
	P	,367	,026	,052	,705	,978	,064	,133	,603	,000	,001	,358
Bilirubin	R	,042	-,108	-,166	-,138	-,108	-,013	,040	,101	,369	,210	-,026
	P	,723	,360	,159	,242	,358	,910	,736	,393	,001	,073	,825
D-dimer	R	,054	-,304	-,188	-,200	,029	-,016	-,043	,229	,312	,250	-,126
	P	,650	,008	,109	,087	,804	,894	,713	,049	,007	,031	,283
Lactate	R	-,103	-,135	-,025	-,078	,000	,175	,135	-,001	,103	-,031	,107
	P	,380	,252	,830	,507	1,000	,135	,252	,992	,381	,793	,364
Sodyum	R	,298	-,024	-,007	-,0	-,030	-,063	,015	,044	,227	,224	,003
	P	,010	,838	,952	,928	,798	,594	,902	,709	,051	,055	,980
Potasyum	R	,115	,010	,087	-,034	-,089	,077	-,169	,002	,086	,059	-,041
	P	,327	,936	,459	,775	,450	,516	,150	,984	,467	,618	,729
Wbc	R	,062	-,085	,024	-,050	-,086	-,045	,080	,140	-,076	,137	,195
	P	,601	,472	,839	,672	,464	,701	,499	,233	,517	,243	,096
Hgb	R	-,075	-,208	,014	-,172	-,138	,133	,031	,255	,093	,130	,257
	P	,523	,076	,905	,143	,242	,258	,796	,028	,431	,269	,027
Hct	R	-,030	-,190	,039	-,189	-,116	,130	,046	,221	,079	,131	,275
	P	,797	,106	,741	,106	,326	,271	,697	,058	,504	,266	,018
Plt	R	,049	,152	,142	,096	-,175	,173	,088	,054	-,502	-,024	,141

	P	,681	,197	,228	,415	,136	,139	,458	,645	,000	,841	,231
Lym	R	,088	,082	,085	,019	-,005	,147	,110	,043	,001	,178	,370
	P	,456	,487	,471	,873	,969	,211	,351	,717	,991	,128	,001
Neu	R	,009	-,109	,004	,004	-,119	-,084	-,006	,165	-,103	,144	,049
	P	,942	,356	,972	,971	,312	,474	,960	,161	,382	,220	,677
Mono	R	,102	-,188	-,037	,079	-,122	,009	,060	,065	,014	,192	,338
	P	,388	,109	,756	,504	,299	,937	,609	,583	,905	,102	,003
Ph	R	,014	,131	,082	-,079	,091	-,053	,194	-,049	-,273	-,238	,097
	P	,907	,265	,489	,502	,440	,655	,098	,680	,018	,041	,409
Hco3	R	,054	,370	,234	,260	,162	-,174	-,088	-,206	-,201	-,133	-,194
	P	,649	,001	,044	,025	,168	,137	,457	,078	,085	,259	,098
Pao2	R	,084	,067	,008	,310	-,085	-,051	-,221	-,139	,079	-,054	-,199
	P	,477	,573	,944	,007	,473	,665	,059	,237	,503	,648	,089
Spo2	R	,091	,143	,097	,320	-,038	-,044	-,206	-,153	,026	-,058	-,179
	P	,438	,224	,411	,006	,750	,711	,078	,193	,827	,624	,128
Pco2	R	,006	,318	,247	,230	,259	-,196	-,186	-,275	-,052	,161	-,131
	P	,958	,006	,034	,049	,026	,095	,112	,018	,663	,171	,268
Pct	R	-,150	-,028	-,010	-,010	,345	,068	,048	-,039	,225	,251	-,190
	P	,202	,814	,935	,931	,003	,567	,683	,739	,054	,031	,105
Crp	R	-,101	,090	,071	-,125	,085	,113	,037	-,191	,038	,051	-,177
	P	,391	,445	,548	,290	,470	,336	,756	,103	,745	,666	,132

Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi.

Hastaların sayısal değişkenleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirilmesi Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-2.

		Disülfid(									
		IMA		μmol/L) NTL(μmo							
		Abs	TTL(μ	NTL(μ	Disülfid(	SS/SH,	/TTL(μ	I/L)/TTL(	Kreat	Bilirubi	
		(AU)	mol/L)	mol/L)	μmol/L)	%	mol/L)	μmol/L)	Alb	inin	n
TTL(μmol/L)	R	,323									
	P	,005									
NTL(μmol/L)	R	,321	,986								
	P	,005	,000								
Disülfid(μmol/L)	R	,173	,542	,425							
	P	,140	,000	,000							

SS/SH,%	R	-,043	-,499	-,614	,272						
	P	,718	,000	,000	,019						
Disülfit(μmol/L)/	R	-,043	-,471	-,614	,272	1,000					
TTL(μmol/L)	P	,718	,000	,000	,019	.					
NTL(μmol/L)/TT	R	,043	,471	,614	-,272	-1,000	-1,000				
L(μmol/L)	P	,718	,000	,000	,019	.	.				
Alb	R	,111	,512	,482	,233	-,289	-,304	,304			
	P	,346	,000	,000	,046	,013	,008	,008			
Kreatinin	R	,080	-,045	-,047	,016	,139	,139	-,139	-,072		
	P	,495	,701	,688	,890	,237	,237	,237	,544		
Bilirubin	R	,095	,078	,091	,057	-,038	-,038	,038	,037	,063	
	P	,420	,507	,441	,632	,747	,747	,747	,756	,592	
D-dimer	R	,037	-,190	-,193	-,086	,168	,168	-,168	-,192	,110	,137
	P	,753	,104	,099	,466	,153	,153	,153	,100	,350	,243
Lactate	R	,167	-,018	-,039	,102	,106	,106	-,106	,165	-,153	,337
	P	,155	,882	,743	,385	,369	,369	,369	,161	,193	,003
Sodyum	R	,080	-,225	-,229	-,041	,222	,207	-,207	-,069	,060	-,057
	P	,496	,054	,049	,729	,058	,077	,077	,561	,611	,632
Potasyum	R	,191	,073	,108	-,064	-,074	-,074	,074	,066	,352	,116
	P	,102	,534	,359	,585	,531	,531	,531	,576	,002	,324
Wbc	R	,017	,059	,069	-,024	-,089	-,089	,089	,146	-,001	,100
	P	,887	,620	,561	,842	,452	,452	,452	,215	,996	,398
Hgb	R	,004	,033	,081	-,007	-,041	-,023	,023	,244	,048	,402
	P	,973	,781	,495	,955	,731	,844	,844	,036	,683	,000
Hct	R	,096	,102	,103	-,019	-,066	-,074	,074	,318	,042	,363
	P	,415	,385	,384	,875	,577	,531	,531	,006	,724	,001
Plt	R	,020	,155	,124	,027	-,242	-,258	,258	,049	-,222	-,326
	P	,868	,187	,294	,821	,037	,027	,027	,678	,058	,005
Lym	R	,048	,097	,116	,019	-,149	-,149	,149	-,040	-,080	-,005
	P	,685	,411	,326	,874	,205	,205	,205	,734	,499	,966
Neu	R	,079	-,076	-,004	,003	-,001	-,029	,029	,031	,028	,062
	P	,504	,517	,971	,980	,994	,805	,805	,794	,814	,597
Mono	R	-,098	,202	,233	,054	-,267	-,267	,267	,210	,161	,108
	P	,405	,084	,046	,649	,022	,022	,022	,073	,170	,360
Ph	R	-,075	-,012	-,031	,029	,030	,030	-,030	-,018	-,396	,161
	P	,523	,918	,794	,804	,802	,802	,802	,876	,000	,172
Hco3	R	-,138	-,201	-,179	-,124	,035	,059	-,059	-,272	-,205	-,143
	P	,242	,086	,128	,294	,767	,615	,615	,019	,079	,223
Pao2	R	-,238	-,103	-,110	-,009	,108	,108	-,108	-,216	,036	-,333
	P	,041	,382	,352	,937	,362	,362	,362	,064	,759	,004
Spo2	R	-,311	-,123	-,141	,011	,132	,132	-,132	-,181	-,057	-,318

	P	,007	,297	,231	,926	,262	,262	,262	,124	,630	,006
Pco2	R	-,034	-,109	-,100	-,066	,046	,046	-,046	-,195	,047	-,220
	P	,771	,356	,396	,579	,699	,699	,699	,095	,688	,060
Pct	R	-,060	-,110	-,129	,060	,206	,206	-,206	-,107	,120	,067
	P	,611	,352	,275	,614	,079	,079	,079	,363	,307	,572
Crp	R	-,117	-,093	-,097	,029	,107	,078	-,078	-,178	,058	,052
	P	,323	,431	,409	,804	,364	,512	,512	,128	,625	,659

Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi.

Tablo 23. Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-3.

		D- dime r	Lacta te	Sody um	Potas yum	Wbc	Hgb	Hct	Plt	Lym	Neu	Mon o	Ph
Lactate	R	-,016											
	P	,893											
Sodyum	R	,082	,087										
	P	,489	,460										
Potasyum	R	-,022	-,009	-,120									
	P	,851	,941	,307									
Wbc	R	,044	,062	-,101	,076								
	P	,709	,599	,394	,523								
Hgb	R	,038	,270	,034	,260	,158							
	P	,750	,020	,775	,025	,180							
Hct	R	,015	,278	,094	,353	,206	,893						
	P	,897	,017	,425	,002	,078	,000						
Plt	R	-,091	-,117	-,168	-,133	,337	-,191	-,218					
	P	,441	,321	,153	,259	,003	,104	,062					
Lym	R	,121	,025	,173	-,199	,182	,075	,098	,185				
	P	,304	,835	,140	,089	,121	,523	,405	,114				
Neu	R	-,005	,048	-,161	,103	,883	,082	,194	,373	,010			
	P	,964	,687	,172	,384	,000	,489	,098	,001	,935			
Mono	R	-,009	-,070	,061	-,128	,418	,179	,160	,150	,397	,245		
	P	,940	,553	,605	,276	,000	,127	,172	,202	,000	,035		
Ph	R	-,031	,100	-,194	-,436	,001	-,013	-,092	,254	,193	-,015	,014	
	P	,791	,399	,097	,000	,995	,910	,435	,029	,100	,900	,907	
Hco3	R	-,159	-,349	,053	-,274	-,155	-,302	-,328	-,012	,057	-,096	-,098	,219
	P	,177	,002	,651	,018	,186	,009	,004	,920	,630	,415	,407	,061
Pao2	R	-,098	-,190	,201	,008	-,097	-,249	-,210	-,050	-,108	-,119	-,083	-,184
	P	,405	,105	,086	,943	,412	,033	,072	,671	,360	,313	,481	,116

Spo2	R	-,074	-,176	,118	-,029	-,108	-,158	-,142	-,064	-,122	-,102	-,143	-,089
	P	,528	,133	,318	,807	,358	,178	,226	,589	,300	,387	,223	,450
Pco2	R	-,182	-,266	,076	,020	-,022	-,225	-,167	-,091	,016	,041	-,084	-,194
	P	,120	,022	,520	,869	,849	,054	,156	,443	,890	,726	,475	,097
Pct	R	,175	,173	-,158	-,007	,143	-,089	-,088	-,044	-,185	,147	-,205	-,215
	P	,136	,141	,178	,954	,224	,452	,455	,708	,115	,211	,080	,065
Crp	R	,012	,211	-,108	-,086	,133	,002	-,038	,163	-,030	,159	,037	,044
	P	,920	,071	,360	,466	,260	,984	,746	,165	,797	,175	,753	,712

Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi.

Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların Sayısal Değişkenleri Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi İle Değerlendirilmesi-4.

		Hco3	Pao2	Spo2	Pco2	Pct
Pao2	R	,142				
	P	,229				
Spo2	R	,195	,920			
	P	,096	,000			
Pco2	R	,654	,066	,096		
	P	,000	,578	,418		
Pct	R	-,289	,004	,005	-,035	
	P	,012	,976	,964	,765	
Crp	R	-,167	-,124	-,086	-,178	,311
	P	,156	,291	,465	,128	,007

Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi.

Çalışmada tek değişkenli analizlerde bir aylık süre içindeki mortalite varlığı ile istatistiksel anlamlı ilişki gözlenen bağımsız risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeline dahil edildi. Oluşturulan modelin bir aylık süre içindeki mortalite varlığını yordamada istatistiksel anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre d-dimer (OR: 1,074; $p=0,025$), CRP'nin (OR: 1,009; $p=0,006$) bir aylık süre içindeki mortalite varlığı açısından risk

faktörleri olduğu saptandı. Bir aylık süre içindeki mortaliteye ait toplam varyansın %33,3'ü bu model tarafından açıklanabilmektedir. Bağımsız Risk Faktörlerinin İki Aylık Mortaliteyi Yordamasına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Bağımsız Risk Faktörlerinin Bir Aylık Mortaliteyi Yordamasına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi.

		B	Std. Hata.	p	O.R.	%95 güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
Model 1^a	TTL(μ mol/L)	-,002	,003	,356	,998	,992	1,003
	SS/SH,%	,059	,046	,201	1,061	,969	1,161
	D-dimer	,072	,032	,025	1,074	1,009	1,144
	Crp	,009	,003	,006	1,009	1,003	1,016

$$R^2=\%33,3$$

Çalışmada tek değişkenli analizlerde iki aylık süre içindeki mortalite varlığı ile istatistiksel anlamlı ilişki gözlenen bağımsız risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeline dahil edildi. Oluşturulan modelin iki aylık süre içindeki mortalite varlığını yordamada istatistiksel anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı ($p<0,05$). Analiz sonuçlarına göre albumin (OR: 0,877; $p=0,022$) ve bilirubinin (OR: 3,089; $p=0,027$) iki aylık süre içindeki mortalite varlığı açısından risk faktörleri olduğu saptandı. İki aylık süre içindeki mortaliteye ait toplam varyansın %41,4'ü bu model tarafından açıklanabilmektedir (Tablo 26).

Tablo 26. Bağımsız Risk Faktörlerinin İki Aylık Mortaliteyi Yordamasına İlişkin Lojistik Regresyon Analizi.

		B	Std. Hata.	p	O.R.	%95 güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
Model 2^a	TTL(μ mol/L)	-,003	,003	,261	,997	,992	1,002
	Alb	-,131	,057	,022	,877	,784	,982
	Bilirubin	1,128	,509	,027	3,089	1,138	8,380
	D-dimer	,056	,039	,149	1,058	,980	1,142
	Constant	3,555	1,590	,025	35,005		

$$R^2=\%41,4$$

5.TARTIŞMA

Sepsis, dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunudur. Bu ölümcül sağlık sorunu, vücutta hızla ilerleyen bir enfeksiyonun neden olduğu yıkım olarak tanımlanmaktadır. Sepsisin patofizyolojisi oldukça karmaşık olduğundan etkili tedavi stratejileri geliştirmek ve hastaların prognozunu değerlendirmek zorlaşmaktadır. Bu tezde ele alınan konu, sepsis mortalitesinin değerlendirilmesi için oksidatif stres belirteçleri (tiyol-disülfid dengesi, iskemi modifiye albümin), inflamatuvar belirteçler ve prognostik beslenme indeksinin (PNI) tahmin değeri üzerine odaklanmıştır.

Tüm sepsis hastalarının %60'ını ve sepsise bağlı ölümlerin %80'ini yaşlı nüfus oluşturmaktadır (41). Bu durum yaşa bağlı ek hastalıkların varlığına bağlanmıştır. 2009-2019 yılları arasını kapsayan bir sistematik inceleme çalışmasında sepsis hastalarının medyan yaşının 64 olduğu bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte yaşlı popülasyondan oluşmaktadır ve hastaların yaş ortalaması $77,20 \pm 11,05$ olarak bulunmuştur (Tablo 3). Ülkemizde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Katılımcıların %45,95'i (n=34) kadındı. Bir çok çalışma sepsiste cinsiyete özgü farklılıklar olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet hormonlarının hücrel bağışıklığı baskılayıcı olduğu ve kadın cinsiyet hormonlarının ise bağışıklık sistemine koruyucu etki gösterdiği bulunmuş. Cinsiyetin sepsis mortalitesi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada erkeklerde mortalite oranının % 70 olduğu ve bu sonucun anlamlı olduğu bulunmuş (42-43). Bizde çalışmamızda da erkek ölüm oranının kadın ölüm oranından daha fazla olduğu sonucuna vardık ama biz cinsiyet ve sonuç özellikleriyle bir ve iki aylık mortalite durumları arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.(Tablo 9-10)

Sepsis ve septik şoka bağlı %15-56 arasında değişen ölüm oranları belirtilmiştir ve ölüm oranında yıllık tahmini %0,43-3,3'lük bir düşüş bildirilmektedir (5). Bizim sepsis tanımlı hastalarımızın da %39,19'u (n=29) bir ay içinde, %51,35'i (n=38) iki ay içinde ex oldu. Bu yüksek oran sepsise bağlı mortalite oranının bizim ülkemizde de benzer çalışmalar ile uyum içinde olduğunu ve ortak sonuca vardığımızı gösteriyor. Bu oranı hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olmasına ve erkek cinsiyet oranının fazla olmasına da bağlayabiliriz.

İleri yaş hastalarda termoregülayon bozukluğuna bağlı tipik ateş bulguları olmayabilir. Yaşlı hastalarda normal ateş aralığında bile sepsis bulguları görülebilir. Bizde çalışmamızda ateş ortanca değerini 36,7 olarak bulduk. Yaşa bağlı gelişen hastalıklar (örn. KOAH) solunum hızını ve oksijenizasyonu etkileyebilir. Bizde SPO2 ortanca değerini %91 olarak belirledik. Bir ay içinde ex olanların SPO2 değerlerini ex görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptadık. Sepsisin en sık sebebinin solunum yolu enfeksiyonu olmasına bağlı bir düşüklük olmuş olabilir veya hastalarımızda kronik ve yapısal akciğer hastalığının fazla olmasına bağlı bir durum olabilir (22). Nabız ortalamasını 105 ± 24 , solunum sayısı ortanca değerini 24 olarak saptamamıza rağmen yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda ilaç kullanımı ve farklı sebeplerden dolayı klasik semptomların olmayabileceği veya farklı olabileceği vurgulanmaktadır (41).

Prognostik beslenme indeksi (PNI), hastaların beslenme durumunu ve metabolik stresle başa çıkma kapasitesini yansıtan bir faktör olsa da sepsis sürecindeki metabolik değişiklikler ve inflamasyonun etkisi nedeniyle PNI'nin sepsis prognozunu değerlendirmedeki kesin rolü net değildir ama sepsis hastalarında PNI ile mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(14). Bir ve iki ay içinde exitus olan hastalarımızın PNI değerini ex olmayan hastalarımızı göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptadık. Bağışıklık sisteminde etkin rol üstlenen lenfosit sayısındaki azalma ve azalmış protein üretimine bağlı albümindeki düşüş sepsis hastalarında PNI değerinin düşmesine yola açar (14). Bu durum bir ve iki ay içinde ex olan hastalarımızın albümin değerindeki anlamlı düşüklüğünde açıklamaktadır ($p=0,036, p<0,001$). Diğer yandan da yaşlı popülasyonda iştahsızlık ve azalmış sıvı alımına bağlı PNI düşüklüğü olmuş olabilir (41),(Tablo 13-14).

İnflamatuvar belirteçler, sepsis hastalarının prognozunu değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Arslan ve ark. sepsis tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmada ex olan ve şifa ile taburcu olan grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen bizim çalışmamızda bir ay içinde ex olanlarda CRP düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (44),(Tablo 17).

Sepsiste bakteriyel hepatosit hasarına veya konakçının toksinlere karşı verdiği yanıtla bağı olarak bilirubin yüksekliği olabilir. Özellikle gram negatif bakteri enfeksiyonunda sık rastlandığı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki ay içinde exitus görülenlerin bilirubin düzeyini yüksek olarak saptadık. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,05$)(45).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan iki ay içinde exitus görülenlerin PCT düzeyi yüksek olarak saptandı ve bu yükseklik anlamlıydı. Serum prokalsitonin seviyesinin sepsisin şiddetiyle ilişkili olduğunu ve acil serviste sepsise bağı mortaliteyi tahmin etmede kullanılabileceğini Lee ve ark. Bildirmiştir (46). İnflamasyonun karmaşıklığı ve bireysel yanıtların farklılığı, bu belirteçlerin tek başına yetersiz olabileceği anlamına geleceğinden, inflamatuvar belirteçlerin zaman içinde nasıl değiştiğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sepsis şüphesi olan hastalarda QSOFA hastalığın şiddeti, çoklu organ yetmezliği ve mortalite risk sınıflaması açısından kabul edilebilir bir değere sahiptir (47). Çalışmaya QSOFA puanı 2 ve üzeri hastalar dahil edildiği için ortanca değeri 2 olarak saptadık. Mortalite tahmininde 2'den büyük bir QSOFA skorunun 2'den büyük SIRS puanından daha iyi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (55). Sepsis şüphesi olan hastalarda QSOFA şiddet, çoklu organ yetmezliği ve mortalite risk sınıflaması açısından kabul edilebilir bir değere sahiptir. Tıbbi personelin eğitilmesi ve hastaların sepsis açısından sık sık taranması vurgulanmaktadır. Bu durum kritik septik hastalarda mortalite tahmininde QSOFA'nın değerini artırmaya yardımcı olacaktır (47). SOFA skorundaki her bir puanlık artışın mortalitede artışa yol açtığı gösterilmiş (5-48). Bauer ve ark. yaptığı çalışmada SOFA skoru ile ölüm oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuş ve 1 puanlık SOFA skoru artışının mortaliteyi % 2,4 puan artırdığı gösterilmiştir (5). Bizde çalışmamızda SOFA skorlarıyla bir aylık mortalite durumunu karşılaştırdığımızda ex olan hastalarımızın SOFA skoru daha yüksek çıkmıştır. Mortalite ile SOFA skoru pozitif korelasyon göstermektedir ama ex olmayan grup ile arasında anlamlı bir fark yoktur.

Antioksidanlar tarafından yok edilemeyecek seviyelerde üretilen reaktif oksijen (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) protein ve nükleik asit gibi yapılara zarar vermektedir ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. ROS ve RNS'nin belirli bir seviyede üretimi hücre içi ve dışı belirli indirgenme yükseltme reaksiyonlarına yol açar. Genelde indirgenme yönünde korunan dengenin başkahramanlarından bir tanesi tiollerdir. Tioller ile oksidanlar arasında kurulan geri dönüşümlü disülfid bağı ile redoks reaksiyonlar gerçekleşir. Bu reaksiyonlarla tiol-disülfid homeostazı sağlanmış olur (49). Diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar (50). Kozanhan ve ark. sepsisli hastalarda yapmış olduğu çalışmada, nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (51). Çelik ve arkadaşlarının STMI tanılı hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada mortalite ve mortalite dışı grup arasında total tiyol, nativ tiyol, disülfid, disülfid / toplam tiyol, disülfid / nativ tiyol ve nativ tiyol / toplam tiyol, seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (50). Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen hastalardan bir ve iki ay içinde exitus görülenlerin TTL, NTL ve NTL/TTL değerlerini düşük SS/SH % ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) değerlerini yüksek saptadık. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu ($p<0,05$). Avcıoğlu ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada bakteriyel sepsisli hastalarda nativ tiyol ve total tiyol seviyeleri bizim çalışmamızı destekler nitelikte anlamlı düşük bulunmuştur (37).

Literatürde İMA'nın pulmoner emboli, akut koroner sendrom, iskemik serebrovasküler hastalık gibi iskemik patolojilerde yüksek olduğundan bahsedilmiştir (52). Ulubaş ve ark. neonatal sepsis ve septik şoklu hastalarda yaptığı çalışmada sepsisli yenidoğanlarda İMA düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş (53). Duman ve ark. rutin biyokimya tahlili esnasında baktıkları İMA düzeyleri ortalama 0.37 ± 0.08 absorban üitesi olarak saptanmış (54). Bizim sepsis tanılı hastalarımızda İMA seviyeleri Duman ve ark. bulmuş olduğu ortalama İMA düzeyinden daha yüksek olmasına rağmen bir ve iki aylık mortalite durumlarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Tiyol-disülfid dengesi ve iskemi modifiye albümin gibi oksidatif stres belirteçleri, hücresel hasarın ve yangısal süreçlerin bir yansıması olarak sıkça kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin sepsis hastalarındaki kesin rolü ve tahmin değeri hakkında bazı karışıklıklar vardır. Oksidatif stresin karmaşıklığı, tiyol-disülfid dengesi gibi belirteçlerin sepsis prognozunu tek başına yeterince tahmin edip edemediği konusunda soru işaretleri yaratmaktadır. Bu belirteçlerin spesifitesi ve duyarlılığı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Sepsis tanıli hastalarda mortalite durumunu belirlemede genel kabul gören bir TTL,NTL, NTL/TTL , SS/SH,% ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/ TTL($\mu\text{mol/L}$ eşik değeri bulunmamaktadır.TTL için 377, NTL için 308,5, NTL/TTL için 0,8346 olarak bulduğumuz eşik değerlerin altındaki hastalarda mortalite anlamlı artmaktadır. SS/SH,% için 9,9116 ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/ TTL($\mu\text{mol/L}$ için 0,0829 olarak bulduğumuz eşik değerlerin üstündeki hastalarda mortalite anlamlı artmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Balcan ve ark. yapmış olduğu çalışmada CRP değeri 96,5 mg/L ve üzerinde seyreden hastalarda ise %65 sensitivite ve spesifite ile mortalitenin arttığı gözlemlenmiştir. Yaptığımız analize göre sepsis mortalitesini göstermede en yüksek sensitivite ve spesifite değerinin CRP eşik değeri 132 alındığında ulaşıldığı görülmüştür. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,685, duyarlılık %75,9 ve özgüllük %55,6 olarak hesaplandı (55).

Yaptığımız analize göre sepsis mortalitesini göstermede en yüksek sensitivite ve spesifite değerinin albüminin eşik değeri 31,50 dg/l alındığında ulaşıldığı görülmüştür.Bu değer altında olan hastaların mortalite riskinde bir artış olacağı klinisyen için uyarıcı olmalıdır.

D-dimer'in sepsis mortalite öngörüsünü amaçlayan Han ve ark. yaptığı çalışmada ROC eğrisi analizinde d-dimer 'ın AUC'si 0.59 (%95 CI, 0.53-0.65; $P < 0.010$) olarak bulunmuş. D-dimer ve iki aylık mortalite durumuna baktığımız şekil 4'te ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,657, duyarlılık %28,9 ve özgüllük %97,2 olarak hesaplandı (56).

Çalışmada elde edilen sayısal değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analiziyle değerlendirildiğinde TTL ve NTL'nin IMA ve PNI ile arasında pozitif

düzeyde korelasyon saptadık. Literatüre baktığımızda tiol-disülfid homeostazis seviyelerinin İMA ve PNI ile olan korelasyonunu saptamaya yönelik bir çalışma bulamadık.

6.SONUÇ

Bu çalışmada sepsis mortalitesi için oksidatif stres, inflamatuvar belirteçler ve prognostik beslenme indeksinin tahmin değeri incelenmiştir. Çalışma kapsamında 74 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %39,19'unun (n=29) bir ay içinde, %51,35'inin (n=38) iki ay içinde ex olduğu belirlendi. Sepsis hastalarının çoğu yaşlı popülasyondan oluşmakta ve mortalite durumları açısından cinsiyetler arası fark bulunmamaktadır.

Çalışmanın sonuçları, sepsis nedeniyle ex olan hastaların TTL, NTL ve NTL/TTL değerlerinin düşük SS/SH % ve Disülfid($\mu\text{mol/L}$)/TTL($\mu\text{mol/L}$) değerlerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Klinik skorlar (QSOFA, SOFA, APACHE II) hastaların ciddiyet seviyelerini yansıtmaktadır. PNI hastaların beslenme durumunu göstermekle birlikte mortalite riskini tahmin etmede de kullanılabilir. Mortalite oranının yüksek olması, sepsis hastalarının ciddiyetini ve tedavi ihtiyacını vurgulamaktadır.

D-dimer ve CRP'nin bir aylık süre içindeki albümin ve bilirubinin iki aylık süre içindeki mortalite gelişme durumu açısından risk faktörleri olduğu saptandı. Bu biyobelirteçler kötü prognozu işaret edebilirler ve mortalite tahmininde kullanılabilirler. Prognostik beslenme indeksi ise hastaların beslenme durumunu yansıttığından, düşük indeks değerleri kötü prognozu işaret etmektedir.

Çalışmanın bulgularına göre, oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar belirteçlerin yükselmiş olması ile sepsis hastalarının mortalite riskinin arttığı görülmüştür. Aynı şekilde, yüksek iskemi modifiye albümin düzeyleri ve düşük prognostik beslenme indeksi değerleri de yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle oksidatif stres belirteçleri, inflamatuvar belirteçler ve prognostik beslenme indeksi, sepsis hastalarının prognozunu tahmin etmede yardımcı olabilecek önemli göstergeler olarak değerlendirilebilir.

Araştırmanın sonuçları, oksidatif stres belirteçlerinin PNI, skorlamalar ve biyobelirteçler ile bir arada değerlendirilmesi gerektiğini aralarındaki pozitif ve negatif korelasyon nedeniyle hastaların risk düzeylerini daha hassas bir şekilde belirlemeye yardımcı olabileceklerini bize söylemektedir.

Çalışmanın sonuçları, oksidatif stresin ve inflamasyonun sepsis hastalarının prognozunu etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, sepsis tedavisinde antioksidan tedavilerin veya inflamasyonu azaltıcı yöntemlerin potansiyel etkileri değerlendirilmelidir. Ayrıca, düşük beslenme indeksine sahip hastaların beslenme desteği ve izlemi konusunda özel bir dikkat gerekebilir.

Çalışma sonuçları, sepsis hastalarının tedavi ve yönetiminde bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Her hastanın oksidatif stres, inflamasyon ve beslenme durumu farklı olabilir. Bu nedenle, hastaların klinik durumlarına ve belirteç düzeylerine göre özelleştirilmiş tedavi planları oluşturulması gerekebilir.

Bu çalışma, sepsis hastalarının mortalite riskini tahmin etmede oksidatif stres belirteçlerinin, inflamatuvar belirteçlerin ve prognostik beslenme indeksinin değerli olduğunu ve birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu bulgular, sepsis tedavisinde ve hasta yönetiminde bu belirteçlerin kullanımının potansiyel yararlarını vurgulamaktadır. Ancak, daha geniş örneklemli ve uzun vadeli takip gerektiren çalışmalarla bu bulguların doğrulanması önerilmektedir.

7.KAYNAKÇA

- 1- Cohen, J. (2002). The Immunopathogenesis of Sepsis. *Nature*, 420(6917), 885-891.
- 2- Pierrakos, C., & Vincent, J. L. (2010). Sepsis Biomarkers: A Review. *Critical care*, 14, 1-18.
- 3- Al Jalbout, N., Troncoso Jr, R., Evans, J. D., Rothman, R. E., & Hinson, J. S. (2019). Biomarkers and Molecular Diagnostics for Early Detection and Targeted Management of Sepsis and Septic Shock in The Emergency Department. *The journal of applied laboratory medicine*, 3(4), 724-729.
- 4- Matot, I., & Sprung, C. L. (2001). Definition of Sepsis. *Intensive Care Medicine*, 27(14), S3-S9.
- 5- Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., & Adam, D. (2020). Mortality in Sepsis and Septic Shock in Europe, North America and Australia Between 2009 And 2019—Results from A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, 24(1), 1-9.
- 6- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- 7- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... & Singer, M. (2016). 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*, 315(8), 775-787.
- 8- Vincent, J. L., Donadello, K., & Schmit, X. (2011). Biomarkers in The Critically Ill Patient: C-Reactive Protein. *Critical care clinics*, 27(2), 241-251.
- 9- Reinhart, K., & Meisner, M. (2011). Biomarkers In The Critically Ill Patient: Procalcitonin. *Critical Care Clinics*, 27(2), 253-263.
- 10- Fan, S. L., Miller, N. S., Lee, J., & Remick, D. G. (2016). Diagnosing Sepsis—The Role of Laboratory Medicine. *Clinica Chimica Acta*, 460, 203-210. homeostasis. *Clinical biochemistry*, 47(18), 326-332.
- 11- Jones, D.P. and Y. Liang, *Measuring The Poise of Thiol/Disulfide Couples In Vivo*. *Free Radical Biology And Medicine*, 2009. 47(10): p. 1329-1338.
- 12- Erel, O. and S. Neselioglu, A Novel And Automated Assay for Thiol/Disulphide Homeostasis. *Clinical biochemistry*, 2014. 47(18): p. 326-332.
- 13- Robinson, M. K., Mogensen, K. M., Casey, J. D., McKane, C. K., Moromizato, T., Rawn, J. D., & Christopher, K. B. (2015). The Relationship Among Obesity, Nutritional Status, And Mortality in The Critically Ill. *Critical Care Medicine*, 43(1), 87-100.

- 14- Wu, H., Zhou, C., Kong, W., Zhang, Y., & Pan, D. (2022). Prognostic Nutrition Index Is Associated with The All- Cause Mortality in Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(4), e24297.
- 15- Evans, T. (2018). Diagnosis and Management of Sepsis. *Clinical Medicine*, 18(2), 146.
- 16- Kreymann, G., & Wolf, M. (1996). History And Definition Of Sepsis--Do We Need New Terminology?. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 31(1), 9-14.
- 17- Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis And Septic Shock: A History. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83-101.
- 18- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., ... & Reinhart, K. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-Treated Sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(3), 259-272
- 19- Angus, D. C., & Van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840-851.
- 20- O'Brien Jr, J. M., Ali, N. A., Aberegg, S. K., & Abraham, E. (2007). Sepsis. *Amerikan Tip Dergisi*, 120(12), 1012-1022.
- 21- Biron, B. M., Ayala, A., & Lomas-Neira, J. L. (2015). Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker insights*, 10, BMI-S29519.
- 22- Wiersinga, W. J., & van der Poll, T. (2022). Immunopathophysiology of Human Sepsis. *EBioMedicine*, 86.
- 23- Danai, P. A., Moss, M., Mannino, D. M., & Martin, G. S. (2006). The Epidemiology of Sepsis in Patients with Malignancy. *Chest*, 129(6), 1432-1440.
- 24- Usman, O. A., Usman, A. A., & Ward, M. A. (2019). Comparison of SIRS, Qsofa, And NEWS for The Early Identification of Sepsis In The Emergency Department. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(8), 1490-1497.
- 25- Macdonald, S. P., Arendts, G., Fatovich, D. M., & Brown, S. G. (2014). Comparison Of PIRO, SOFA, And MEDS Scores For Predicting Mortality In Emergency Department Patients With Severe Sepsis And Septic Shock. *Academic Emergency Medicine*, 21(11), 1257-1263.
- 26- Rodelo, J. R., De la Rosa, G., Valencia, M. L., Ospina, S., Arango, C. M., Gómez, C. I., ... & Jaimes, F. A. (2012). D-Dimer Is A Significant Prognostic Factor In Patients With Suspected Infection And Sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 30(9), 1991-1999.

- 27- Shapiro, N. I., Wolfe, R. E., Moore, R. B., Smith, E., Burdick, E., & Bates, D. W. (2003). Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score: A Prospectively Derived and Validated Clinical Prediction Rule. *Critical Care Medicine*, 31(3), 670-675.
- 28- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A Severity of Disease Classification System. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829.
- 29- Vincent, J. L., Quintairos e Silva, A., Couto, L., & Taccone, F. S. (2016). The Value of Blood Lactate Kinetics in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Critical Care*, 20, 1-14.
- 30- Liu, Z., Meng, Z., Li, Y., Zhao, J., Wu, S., Gou, S., & Wu, H. (2019). Prognostic Accuracy Of The Serum Lactate Level, The SOFA Score And The Qsofa Score For Mortality Among Adults With Sepsis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine*, 27, 1-10.
- 31- Mierzchała-Pasierb, M., & Lipińska-Gediga, M. (2019). Sepsis Diagnosis And Monitoring—Procalcitonin As Standard, But What Next?. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(4), 299-305.
- 32- Foushee, J. A., Hope, N. H., & Grace, E. E. (2012). Applying Biomarkers to Clinical Practice: A Guide for Utilizing Procalcitonin Assays. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2560-2569.
- 33- Mammen, E. F. (1998). The Haematological Manifestations Of Sepsis. *The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 41(suppl_1), 17-24.
- 34- Orfanu, A. E., Popescu, C., Leuştean, A., Negru, A. R., Tilişcan, C., Aramă, V., & Aramă, Ş. S. (2017). The Importance of Haemogram Parameters In The Diagnosis And Prognosis Of Septic Patients. *The Journal of Critical Care Medicine*, 3(3), 105.
- 35- Schutte, T., Thijs, A., & Smulders, Y. M. (2016). Never Ignore Extremely Elevated D-Dimer Levels: They Are Specific for Serious Illness. *Neth J Med*, 74(10), 443-448.
- 36- Anggraini, D., Maani, H., & Rofinda, Z. D. (2018). Coagulation Activity And D-Dimer In Sepsis Patients. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 24(2), 151-154.
- 37- Avcioğlu, Gamze & Otal, Yavuz & Erel, Ozcan. (2022). Intracellular and extracellular thiol/disulfide homeostasis in bacterial sepsis. Turkish Society of Clinical Biochemistry. 10.56615/tkdb.2022.01.
- 38- Shevtsova, A., Gordiienko, I., Tkachenko, V., & Ushakova, G. (2021). Ischemia-Modified Albumin: Origins And Clinical Implications. *Disease Markers*, 2021, 1-18.
- 39- Cohen, J., & Chin, D. N. (2013). Nutrition and Sepsis. *Nutrition in Intensive Care Medicine: Beyond Physiology*, 105, 116-125.

- 40- Bar-Or, D., Lau, E., & Winkler, J. V. (2000). A Novel Assay For Cobalt-Albumin Binding And Its Potential As A Marker For Myocardial Ischemia—A Preliminary Report. *The Journal of emergency medicine*, 19(4), 311-315.
- 41- Conner, Tony & Thompson, Juliana & Parkinson, Mark. (2022). Sepsis In The Older Person. *Nursing And Residential Care*. 23. 1-7.
- 42- Nasir, Nosheen & Jamil, Bushra & Siddiqui, Shahla & Talat, Najeeha & Khan, Fauzia & Hussain, Rabia. (2015). Mortality In Sepsis And Its Relationship With Gender. *Pakistan Journal of Medical Sciences Online*. 31. 10.12669/pjms.315.6925.
- 43- Angele, Martin & Pratschke, Sebastian & Hubbard, William & Chaudry, Irshad. (2013). Gender Differences In Sepsis. *Virulence*. 5. 10.4161/viru.26982.
- 44- Arslan, Ö. A., Arslan, B., Öztürk, G., & Tükek, T. (2015). Sepsisli Hastalarda Sistatin-C, Pro-BNP, Prokalsitonin ve CRP Düzeyinin Mortalite Üzerine Etkisi.
- 45- Shah, Y. R., Dahiya, D. S., Chitagi, P., & Rabinowitz, L. G. (2023). Hyperbilirubinemia In A Patient With Sepsis: A Diagnostic Challenge. *ACG Case Reports Journal*, 10(6).
- 46- Lee, C. C., Chen, S. Y., Tsai, C. L., Wu, S. C., Chiang, W. C., Wang, J. L. & Hsueh, P. R. (2008). Prognostic Value Of Mortality In Emergency Department Sepsis Score, Procalcitonin, And C-Reactive Protein In Patients With Sepsis At The Emergency Department. *Shock*, 29(3), 322-327
- 47- Shamsavarinia, K., Moharramzadeh, P., Arvanagi, R. J., & Mahmoodpoor, A. (2020). Qsofa Score For Prediction Of Sepsis Outcome In Emergency Department. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(4), 668
- 48- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H. & Thijs, L. G. (1996). 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 (See Contributors To The Project In The Appendix).
- 49- Moran, L. K., Gutteridge, J., & Quinlan, G. J. (2001). Thiols In Cellular Redox Signalling And Control. *Current medicinal chemistry*, 8(7), 763-772.
- 50- Çelik, M., Sökmen, E., Murat, E. R. E. R., Sivri, S., Yıldırım, A., Boduroğlu, Y., ... & Özbek, S. C. (2020). The association of thiol/disulphide homeostasis with 6-month mortality in patients with acute st-elevation myocardial infarction. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 11(1), 47-54.
- 51- Kozanhan, Betül & Eğilmez, Ayşe & Tok Cekmecelioglu, Busra & Tutar, Mahmut & Eren, Gulay & Özel, Deniz & Deniz, Çiğdem & Neselioglu, Salim & Erel, Ozcan. (2020). Sepsis İçin Yeni Bir Oksidatif Stres Biyobelirteci: Dinamik Tiyol-Disülfür Homeostazisi. *Cukurova Medical Journal*. 45. 63-70. 10.17826/cumj.637127

- 52- Yıldırım, M. A., Kocabas, R., Kılınç, I., Şimşek, G., Sentürk, M., Cakir, M., & Belviranlı, M. (2022). Role Of Thiol-Disulfide Hemostasis İn Early Diagnosis Of Acute Mesentery İschemia: An Experimental Study. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 28(4), 403.
- 53- Ulubas, D., Kavurt, A. S., Aydemir, O., Baş, A. Y., & Demirel, N. (2020). Serum İschemia-Modified Albumin Levels İn Neonatal Sepsis And Septic Shock. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*, 2(1), 7-12.
- 54- Duman, Can & Eşsizöğlu, Ertan & Demircan, Elif & Kırtay Tütüncüler, Funda & CoşkunBakar, & Kurtulmus, Yusuf. (2013). Relationship Between Ischemia Modified Albumin and Inflammatory Parameters. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 11. 113-117.
- 55- Balcan, B., Olgun, Ş., Torlak, F., Sağmen, S. B., Eryüksel, E., & Karakurt, S. (2015). Determination of factors affecting mortality of patients with sepsis in a tertiary intensive care unit. *Turkish Thoracic Journal*, 16(3), 128.
- 56- Han, Y. Q., Yan, L., Zhang, L., Ouyang, P. H., Li, P., Lippi, G., & Hu, Z. D. (2021). Performance of D-dimer for predicting sepsis mortality in the intensive care unit. *Biochemia Medica*, 31(2), 309-317.