

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANISINDA VE PROGNOZUN
ÖNGÖRÜLMESİNDE PRESEPSİN VE PRO-
ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGÜN ÖZAYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE SEZA İNAL

ADANA-2025



**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON
HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANISINDA VE PROGNOZUN
ÖNGÖRÜLMESİNDE PRESEPSİN VE PRO-
ADRENOMEDULLİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGÜN ÖZAYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ AYŞE SEZA İNAL

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TTU-2024-16443 No'lu proje ile desteklenmiştir.**

ADANA-2025



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde önemli katkıları olan, tez çalışmam esnasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Ü. Ayşe Seza İnal'a,

Eğitim sürem içerisinde bana yapmış oldukları katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Yeşim Taşova, Prof. Dr. Behice Kurtaran, Prof. Dr. Aslıhan Candevir, Doç. Dr. Süheyla Kömür, Doç. Dr. Ferit Kuşçu, Dr. Öğr. Ü. Damla Ertürk'e,

Yaptığı çok önemli katkılar için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli uzman abla, ağabeylerime ve asistan yoldaşılarım,

Tezimin hazırlanması sırasındaki önemli destekleri için istatistik çalışmaları boyunca yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Yusuf Kemal Arslan'a,

Hastaların toplanması sürecinde yoğun bakımda desteklerini hiç esirgememiş dahiliye asistanı yoldaşılarım ve Dahiliye Yoğun Bakım hemşire ve personellerine, sayın hocam Doç. Dr. Kaniye Aydın'a,

Biyokimya laboratuvarındaki müthiş özverili destekleri için Dr. Zeynep Tan, Dr. Emine Uğur, Dr. Melis Elif Ahtık ve sayın hocam Dr. Öğr. Ü. Gülçin Dağlıoğlu'na,

Güzel sohbetleri ile günümüzü güzelleştiren tüm servis hemşireleri, enfeksiyon kontrol hemşireleri, laboratuvar teknisyenleri, servis personeli ve adını, unvanını tek tek sayamayacağım tüm hastane doktor ve personeline,

Asistanlık hayatımda bana her açıdan destek olan, sevgisini hep yanımda hissettiğim, bana hayatımın en güzel hediyesi oğlumuzu veren sevgi dolu fedakâr eşim Lutfiye'ye ve asistanlık sürem bana kazandırdığı en kıymetli değer olan oğlum Kıvanç'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Özgün Özaydın

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMA LİSTESİ	X
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	18
2. GENEL BİLGİLER	20
2.1. Tanımlar	20
2.1.1. Enfeksiyon	20
2.1.2. SIRS	20
2.1.3. Sepsis	21
2.1.4. Ağır Sepsis	21
2.1.5. Septik Şok	21
2.2. Sepsis ve Septik Şok	22
2.2.1. Sepsis ve Septik Şokta Epidemiyoloji	22
2.2.2. Sepsis ve Septik Şokta Etiyoloji	24
2.2.3. Sepsiste Patofizyoloji	26
2.2.4. Bakteriyel Enfeksiyonlarda Sepsis	28
2.2.4.1. Gram-negatif Bakteriler İlişkili Sepsis Patofizyolojisi	29
2.2.5. Sepsiste tarama	30
2.2.6. Sepsisin teşhisi	30
2.2.6.1. Sepsis Teşhisinde Makine Öğreniminin Rolü	31
2.2.7. Sepsiste Erken Tedavi	32

2.2.8. Sepsiste Antibiyotik Başlama Zamanı	32
2.2.9. Sepsiste Antibiyotik Süresi	33
2.2.10. Antibiyotik Kesilmesi veya De-eskalasyonu	33
2.2.10.1 Antibiyotik Tedavisini Kesme Kararında Biyobelirteçler	34
2.3 Skolama Sistemleri	34
2.3.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II)	34
2.3.2. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)	37
2.3.3. Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (qSOFA) Skoru	38
2.3.4. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS)	39
2.3.5. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS)	40
2.3.6. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	42
2.3.7. Glasgow Koma Skoru (GKS)	45
2.4. Sepsis Tanısındaki Biyobelirteçler	46
2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)	46
2.4.2. Prokalsitonin (PCT)	47
2.4.3. Laktat	48
2.4.4. Platelet	49
2.4.5. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)	49
2.4.6. Albümin	50
2.4.7. Presepsin	51
2.4.7.1. Presepsinin Özellikleri	51
2.4.7.2. Presepsinin Oluşum mekanizması	52
2.4.7.3. Enfeksiyonda Teşhis ve Prognoz Yönünden Presepsin	53
2.4.8. Proadrenomedullin	57
2.4.8.1. Proadrenomedullinin Özellikleri	57
2.4.8.2. Proadrenomedullinin Oluşum Mekanizması	57
2.4.8.3. Enfeksiyonda Teşhis ve Prognoz Yönünden Proadrenomedullin	58
2.4.8.4. Enfeksiyonu olmayan vakalarda Proadrenomedullin	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması	61
3.2. Analizlerin Yapılması	62
3.2.1. İnsan presepsin ELISA Kiti ve İnsan Pro-ADM ELISA Kiti Analizi	62
3.2.2. Diğer Analizler	63
3.2.3. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler	63
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	117



TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu)	20
Tablo 2. Sepsiste Hayatta Kalma Kampanyası 1 Saatlik Bakım/Uygulama Paketi	32
Tablo 3. Her değişken için ayrılmış puanlarla Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) Skorlama Sistemi	36
Tablo 4. APACHE II skoru cerrahi olmayan hastalar için hastane mortalite yorumu	37
Tablo 5. Her değişkene ayrılmış puanlarla SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme) Skoru	38
Tablo 6. qSOFA (Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme) Skoru	40
Tablo 7. NEWS (Ulusal Erken Uyarı Skoru)	41
Tablo 8. MEWS (Modifiye Erken Uyarı Skoru)	42
Tablo 9. SIRS, qSOFA, SOFA, MEWS araçlarının hastane içi mortaliteye ilişkin duyarlılık ve özgüllükleri	42
Tablo 10. CCI (Charlson Komorbidite İndeksi)	43
Tablo 11. GKS (Glasgow Koma Skalası)	46
Tablo 12. Ölçümü Yapılan Değişkenlere Ait Birimler	63
Tablo 13. Vaka ve kontrol grupları arasında ilk gelişteki tam kan tetkiki, biyokimya, presepsin, pro-ADM, NLR, PLR ortalama, ortanca ve istatistiksel değerleri	66
Tablo 14. Presepsin, pro-ADM, NLR ve PLR için eğri altında kalan alanlar	66
Tablo 15. Presepsin için sepsis tanısını koyduran kesim noktası	67
Tablo 16. NLR, PLR için sepsis tanısını koyduran kesim noktası	68
Tablo 17. Vakalarda presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin 0., 3. ve 7. gündeki ortalama veya ortanca değerleri ve zamana bağlı değişiminin istatistiksel değeri	68
Tablo 18. Vakalarda presepsin, CRP ve PCT düzeylerinin 0., 3. ve 7. günler arasındaki değişiminin istatistiksel değeri	69
Tablo 19. Presepsin ve pro-ADM seri ölçümlerinin 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortaliteyi ön görmede istatistiksel değerleri	72

Tablo 20. Presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin seri ölçümlerinin 65 yaştan büyük ve küçük hastaları ayırt etmede istatistiksel değerleri	72
Tablo 21. Vakaların yaşlarının 7., 14. ve 28. gün sonundaki mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değeri	73
Tablo 22. Vaka grubunda cinsiyet, komorbiditelere göre mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri	74
Tablo 23. Vaka grubunda tarama araçlarına ve vital bulgulara göre mortalite oranları ve istatistiksel değerleri	75
Tablo 24. Vakaların vücut sıcaklığı ve nabız değerlerine göre mortalite oranları	76
Tablo 25. Vaka grubunda enfeksiyon odaklarına göre mortalite oranları	77
Tablo 26. COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre mortalite oranları	77
Tablo 27. Tüm enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde saptanan etkenler	78
Tablo 28. Bakteriyemi mevcut olan vakalarda tespit edilen etkenler ve oranları	79
Tablo 29. Vaka grubunda ilk 24 saat içinde ölçülen presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin bakteriyemiye ön görmedeki istatistiksel değerleri	79
Tablo 30. Vaka grubunda bakteriyemi varlığı ile mortalite arasındaki ilişki	80
Tablo 31. Presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin seri ölçümlerinin septik şoku ön görmedeki istatistiksel değerleri	80
Tablo 32. Septik şok varlığı/yokluğu durumunda 7., 14. ve 28. gün mortalite oranları	82
Tablo 33. Presepsin ve pro-ADM'nin polimikrobiyal ve monomikrobiyal etkenlerin saptandığı alt gruplardaki 0., 3. ve 7. günlerdeki düzeylerinin istatistiksel değerleri	83
Tablo 34. Monomikrobiyal etken tespit edilen vakalar içerisinde presepsin ve pro-ADM düzeylerinin gram-negatif ve gram-pozitif etkenlerin saptandığı alt gruplardaki 0., 3. ve 7. günlerdeki düzeylerinin istatistiksel değerleri	83
Tablo 35. Vakaların tespit edilen etkene göre ayrıldığı iki alt grupta 7-14-28 gün sonundaki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri	84
Tablo 36. Monomikrobiyal etken tespit edilen vakaların gram-negatif ve gram-pozitif üreme olarak ayrıldığı iki alt grupta 7-14-28 gün sonundaki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri	84
Tablo 37. Sepsisli hastalardaki biyokimyasal değerlerin 0., 3. ve 7. günlerdeki sonuçlarının 28. gündeki mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değerleri	86
Tablo 38. Mortaliteyi (28. gün) etkileyen risk faktörleri (lojistik regresyon analizi)	88

Tablo 39. Gelište trombositopeni/ağır trombositopeni varlığında 7., 14. ve 28. gündeki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri

89

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 1. Sepsis patofizyolojisi	27
Şekil 2. Presepsin Sentezinin Mekanizması	53
Şekil 3. Pre-proADM geni ve PAPM, mr-proADM, Adrenomedüllin, Adrenotensin peptidlerinin biyosentezi	58
Şekil 4. Presepsin ve pro-ADM için eğri altında kalan alanlar (ROC eğrisi)	67
Şekil 5. NLR ve PLR için eğri altında kalan alanlar (ROC eğrisi)	67
Şekil 6. Presepsin düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği	69
Şekil 7. Pro-ADM düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği	70
Şekil 8. CRP düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği	70
Şekil 9. PCT düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği	71
Şekil 10. Presepsin belirtecinin septik şoku ön görmedeki etkisi (ROC eğrisi)	81
Şekil 11. Pro-ADM belirtecinin septik şoku ön görmedeki etkisi (ROC eğrisi)	81
Şekil 12. Gram-pozitif, gram-negatif ve polimikrobiyal etken alt gruplarının her biri arasında hesaplanan CCI değerlerinin grafiksel gösterimi	85

KISALTMA LİSTESİ

A. baumannii: *Acinetobacter baumannii*

aa: Aminoasit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği (orijinal adıyla; American College of Chest Physicians)

ADM: Adrenomedullin

AIDS/HIV: Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu/ İnsan immünyetmezlik virüsü

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

ark.: arkadaşları

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATS: Amerikan Toraks Derneği (orijinal adıyla; the American Thoracic Society)

BUN: Kan üre nitrojeni

C3a: Kompleman 3a

C5a: Kompleman 5a

CBC: Tam kan tetkiki

CCI: Charlson komorbidite indexi

CD: Başkalaşım kümesi

COVID-19: Koronavirüs-19 hastalığı

COVID-19 PCR: COVID-19 Polimeraz zincir reaksiyonu

CRP: C-reaktif protein

CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi

ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

DAMPs: Tehlike ilişkili moleküler kalıplar

DAP: Diamonyum fosfat

DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon

DM: Diyabetes mellitus

E. coli: *Escherichia coli*

E. faecium: *Enteroccus faecium*

EAKA: Eğri altında kalan alan

EDTA: Ethylene diamine tetraacetic acid

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMBASE: Excerpta Medica dataBASE

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (orijinal adıyla; extended spectrum β -lactamase)

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ESICM: Avrupa Yoğun Bakım Derneği

EWS: Erken Uyarı Skoru

G-CSF: Granülosit kolonisini stimülasyon faktörü

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GGT: Gama glutamil transferaz

GKS: Glasgow koma skalası

GM-CSF: Granülosit-monosit-koloni-stimulan faktör

HbA1c: Glikozile hemoglobin

HCO₃⁻: Serum bikarbonat düzeyi

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HT: Hipertansiyon

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflaması

IFN- γ : Gama-interferon

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

KABG: Koroner arter by-pass grefti

KBH: Kronik böbrek hastalığı

kDa: Kilodalton

KNAS: Kültür negatif Ağır Sepsis

KNS: Koagülaz Negatif *Staphylococcus*

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LBP: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein

LPS: Lipopolisakkarid

mCD14: Membrana bağlı CD14

MEDS: Acil Servis Sepsis Mortalite Skoru

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

MI: Miyokard infarktüsü

Mr-proADM: Proadrenomedüllinin orta bölüm parçası

mSOFA: Modifiye Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

NO: Nitrik oksit

OAB: Ortalama arter basıncı

OR: Odds Oranı

PAF: Platelet aktive edici faktör

PAMP: Patojen ilişkili moleküler patern

PAPM: pro-ADM N-terminal parçası

PCT: Prokalsitonin

pH: Hidrojen potansiyeli

PLR: Platelet/lenfosit oranı

PreproADM: Preproadrenomedullin

Pro-ADM: Proadrenomedullin

PRRs: Kalıp tanıma reseptörleri

RSV: Solunum sinsityal virüsü

qSOFA: Hızlı ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi

RCP: Kraliyet Tıp Akademisi (orijinal adıyla; Royal College of Physicians)

ROC: Alıcı işletim karakteristiği (orijinal adıyla; Receiver Operating Characteristic)

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

SAPS II: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II

SAUROC: İşletim eğrisi altındaki birleştirilmiş alan

SCCM: Kritik Bakım Tıbbi Derneği (orijinal adıyla; Society of Critical Care Medicine)

sCD14: Çözünabilir CD14

sCD14-ST: sCD14 alt türü

SE: Septik ensefalopati

SIRS: Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu

SIS: Cerrahi Enfeksiyon Derneği (orijinal adıyla; the Surgical Infection Society)

SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (orijinal adıyla; Statistical Package for Social Science)

spp.: türleri

SS: Standart sapma

sTREM-1: Çözünebilir TREM-1

SVH: Serebrovasküler hastalık

TKP: Toplum kökenli pnömoni

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF: Tümör nekrotize edici faktör

TNF- α : Tümör nekrotize edici faktör-alfa

TREM-1: Miyeloid hücreler üzerinde ifade edilen tetikleyici reseptör

UV: Ultraviyole

vb.: ve benzeri

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

WBC: Beyaz kan hücresi sayımı

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Sepsis Ve Septik Şok Tanısında Ve Prognozun Öngörülmesinde Presepsin Ve Pro-Adrenomedullin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Sepsis gelişikten sonraki ilk saatlerde erken teşhis ve uygun yönetimin sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir. Tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren biyobelirteçler gereklidir. Sepsisin erken fark edilmesine yardımcı, sepsisin taranmasında, uygun hastalarda antibiyoterapinin kısa zamanda başlanmasında, tedavi de-eskalasyonunda, prognozu öngörmeye kullanılabilecek alternatif iki biyobelirteç olan bu moleküllerin etkinliğinin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka-kontrol çalışması yapılmıştır, 27 Ekim 2023-23 Ağustos 2024 tarihleri arasında tarihleri arasında hastanemiz Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde sepsis/septik şok ile takip edilen ve hastanemiz polikliniklerine enfeksiyon dışı nedenler ile başvuran hastalar dahil edilmiştir. Vaka grubunda 0., 3. ve 7. günlerde ve kontrol grubunda tek sefer ölçülen presepsin ve pro-adrenomedullin, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay yöntemiyle (ELK Biotechnology-PRC) tespit edilmiştir. Bu iki belirteç diğer rutin belirteçlerle ve mortalite yönünden kıyaslanmış, teşhis ve takipteki rolü araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmanın vaka ve kontrol gruplarına 99'ar kişi dahil edilmiştir. Yaş ortalaması $60,7 \pm 15,4$ idi. %62,6'sı erkek, %37,4'ü ise kadındı. Yaş ve cinsiyet farklılığı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,050$). İki grupta beyaz küre, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, platelet, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, kreatinin, laktat, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve presepsin açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,050$). Presepsin için $0,701 \text{ ng/mL}$, platelet/lenfosit oranı için $209,3$, nötrofil/lenfosit oranı için $4,95$ değeri kesim noktası olarak belirlenmiştir. Vakalarda presepsin, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,050$). Presepsin düzeylerinin 0. gün-3. gün arası ve 3. gün-7. gün arasındaki zamana bağlı düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,050$). Presepsin ve pro-adrenomedullin düzeyleri 65 yaş sınır kabul edilerek oluşturulan iki alt grubun ayırımında, septik şok tablosunun ve 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortalitenin ön görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,050$). Solid tümör varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0,026$). SOFA, qSOFA, NEWS, MEWS, Charlson Komorbidite İndeksi araçlarının mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,050$). Kan basıncı ve Glasgow Koma Skalası ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,005$). Septik şok saptanan hastalarda ($p < 0,001$) ve ventilatör ilişkili pnömoni saptanan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0,013$). Kültürlerde tespit edilen etkenler ile presepsin ve pro-adrenomedullin arasında ayrıca bakteriyemi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,050$). Seri ölçümlerde 3. günde nötrofil, 7.

günde platelet, prokalsitonin, direkt bilirubin ve pro-adrenomedullin düzeyleri, 3. ve 7. günlerde laktat ve protein düzeyleri, 0. ve 7. günlerde aspartat aminotransferaz düzeyleri, her üç noktadaki albümin düzeyleri mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,050$). Mortaliteyi yeni Koronavirüs (COVID-19) hastalığı varlığının yaklaşık 13,69, septik şok varlığının yaklaşık 5,06, Charlson Komorbidite İndeksi'ndeki her bir puan yükselişin yaklaşık 1,22, potasyumdaki her bir birimlik yükselişin yaklaşık 1,85, albümindeki her bir birimlik düşüşün yaklaşık 1,11, vücut sıcaklığındaki bir °C düşüşün yaklaşık 2,4 katına çıkardığı görülmüştür ($p<0,050$). Gelişte trombositopeninin 7. günde mortaliteyi, ağır trombositopeninin 7. ve 14. günde mortaliteyi öngördüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,050$).

Sonuç: Presepsin teşhiste kullanılabilir, sepsisi olmayan hastaların ekartasyonunda yetersizdir ve bu durum gereksiz antibiyoterapi başlanmasına neden olabilir. Presepsin prognoz için başka biyobelirteçler ile kullanıldığında dahi yetersizdir. Pro-adrenomedullinin ilk kabulde ölçülmesi maliyet düşünüldüğünde etkin değildir. Pro-adrenomedullinin sepsisteki etkinliğine dair kesin bir bulgu olmayıp, septik şok ve mortalitede ön görücü olduğunun gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: sepsis, presepsin, pro-adrenomedullin, mortalite

ABSTRACT

Evaluation of Presepsin and Pro-Adrenomedullin Levels in the Diagnosis and Prediction of Prognosis of Sepsis and Septic Shock

Objective: It is known that early diagnosis and appropriate management in the first hours after sepsis develops improves outcomes. Biomarkers that provide accurate and rapid results to support diagnosis are required. The aim is to demonstrate the effectiveness of these molecules, which are two alternative biomarkers that can be used to help detect sepsis early, screen for sepsis, start antibiotic therapy in appropriate patients in a short time, de-escalate treatment, and predict prognosis.

Materials and Methods: A prospective case-control study was conducted, and patients who were followed up with sepsis/septic shock in our hospital's Internal Medicine Intensive Care Unit between October 27, 2023 and August 23, 2024 and who applied to our hospital's outpatient clinics for non-infectious reasons were included. Presepsin and pro-adrenomedullin, measured once on days 0, 3 and 7 in the case group and in the control group, were determined by the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay method (ELK Biotechnology-PRC). These two markers were compared with other routine markers and in terms of mortality, and their role in diagnosis and follow-up was investigated.

Results: The study included 99 people each in the case and control groups. The mean age was 60.7 ± 15.4 . 62.6% were male and 37.4% were female. No statistically significant difference was found between the two groups in age and gender ($p>0.050$). Significant differences were found in the two groups in terms of white blood cells,

lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, platelets, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, creatinine, lactate, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and presepsin ($p<0.050$). The cut-off point was determined as 0.701 ng/mL for presepsin, 209.3 for platelet/lymphocyte ratio and 4.95 for neutrophil/lymphocyte ratio. The time-dependent change in presepsin, CRP and procalcitonin levels in cases was found to be statistically significant ($p<0.050$). The time-dependent decrease in presepsin levels between day 0-day 3 and day 3-day 7 was found to be statistically significant ($p<0.050$). Presepsin and pro-adrenomedullin levels were not found to be statistically significant in the prediction of septic shock and mortality at the end of 7, 14 and 28 days in the distinction of two subgroups formed by accepting the age limit of 65 ($p>0.050$). A significant relationship was found between solid tumor and mortality ($p=0.026$). The relationship between SOFA, qSOFA, NEWS, MEWS, Charlson Comorbidity Index tools and mortality was found to be statistically significant ($p<0.050$). A significant relationship was found between blood pressure and Glasgow Coma Scale and mortality ($p<0.005$). Mortality was found to be statistically significantly higher in patients with septic shock ($p<0.001$) and in patients with ventilator-associated pneumonia ($p=0.013$). No statistically significant relationship was found between the factors detected in cultures and presepsin and pro-adrenomedullin, and also between bacteremia and mortality ($p>0.050$). In serial measurements, neutrophil levels on day 3, platelet, procalcitonin, direct bilirubin and pro-adrenomedullin levels on day 7, lactate and protein levels on days 3 and 7, aspartate aminotransferase levels on days 0 and 7, and albumin levels at all three points were found to be statistically significant in predicting mortality ($p<0.050$). It was observed that the presence of the new Coronavirus (COVID-19) disease increased mortality by approximately 13.69 times, the presence of septic shock by approximately 5.06 times, each point increase in the Charlson Comorbidity Index by approximately 1.22 times, each unit increase in potassium by approximately 1.85 times, each unit decrease in albumin by approximately 1.11 times, and a one °C decrease in body temperature by approximately 2.4 times ($p<0.050$). It was found that thrombocytopenia at presentation predicted mortality on the 7th day, and severe thrombocytopenia predicted mortality on the 7th and 14th days, which was statistically significant ($p<0.050$).

Conclusion: Presepsin can be used for diagnosis, but it is insufficient to exclude patients without sepsis, which may lead to unnecessary antibiotic therapy. Presepsin is insufficient for prognosis even when used with other biomarkers. Measuring pro-adrenomedullin at the time of admission is not cost-effective. There is no definitive finding regarding the effectiveness of pro-adrenomedullin in sepsis, and further studies are needed to show that it is predictive of septic shock and mortality.

Key Words: sepsis, presepsin, pro-adrenomedullin, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur.¹ Sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve etkilediği kişilerin üçte biri ile altıda birini öldüren önemli sağlık sorunları olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.² Sepsis geliştikten sonraki ilk saatlerde erken teşhis ve uygun yönetimin sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir.²

Sepsis özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) 'nde takip edilen olgularda sık karşılaşılan morbidite ve mortalite nedenidir.³ Günümüzde sepsiste kullanılan birçok yeni tedavi yöntemine rağmen tanıdaki gecikmeler nedeniyle mortalite oranları halen yüksektir.³

Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)'nın en sık görülen bulguları olan vücut sıcaklığındaki değişimler, lökositoz ve taşikardi enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etiyolojiyi belirlemek için yeterince duyarlı ve özgül değildir. Sepsisin başlangıç dönemindeki özgün olmayan bu bulgular gereksiz veya gecikmiş antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanıyı destekleyecek doğru ve hızlı sonuç veren biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.⁴

Özellikle yaşlı ve eşlik eden hastalığı olanlarda, klinik semptomların özgül olmaması ve tanı testlerinin kısıtlılıkları nedeniyle, biyobelirteçler gerek tanı konurken gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun belirlenmesinde, popülaritesi ve kullanımı giderek artan biyolojik moleküllerdir.⁵ Ancak halen sepsiste erken tanı ve tedaviye yanıtın izlemi için referans aralıkları net olarak belirlenmiş özel bir biyobelirteç yoktur.^{5,6} En yaygın kullanılan biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) 'dir.⁷ Ancak bu iki biyobelirteç enflamasyonun eşlik ettiği enfeksiyon dışı hastalıklar ile sepsisin ayırıcı tanısında veya sepsiste prognozu öngörmede yeteri kadar etkili değildir.⁷

Presepsin, son yapılan çalışmalara göre sepsis erken tanısında ve prognozu öngörmede, CRP ve PCT'ye göre daha başarılı bir yeni biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.⁸

Proadrenomedullin (Pro-ADM), prognostik değerse sahip bir biyolojik belirteçtir. Pnömonili veya yoğun bakımda bakıma ihtiyacı olan daha ağır hastaları tanımlamak

için kullanılabılır⁹, pro-ADM organ yetmezliğinin değerlendirilmesinde ve septik hastaların mortalitesinin ngrlmesinde Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoruna iyi bir alternatif gibi görünmektedir.¹⁰

Bu çalışmada sepsis veya septik şok için risk altında olduğu tahmin edilen hasta gruplarında sepsisin daha erken fark edilmesinde rutin kullanılan biyobelirteçlere yardımcı olabilecek, sepsisin taranmasında, uygun hastalarda antibiyoterapinin daha kısa zamanda başlanmasında veya tedavinin de-eskalasyonunda klinisyenlere fikir verebilecek, tanıda, takipte ve prognozu öngörmede kullanılabilecek son yıllarda ortaya çıkan alternatif iki biyobelirteç olan presepsin ve pro-ADM moleküllerinin özellikle YBÜ’de takip edilen hastalardaki etkinliğinin prospektif vaka-kontrol çalışması yapılarak ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanımlar:

2.1.1. Enfeksiyon: Normalde steril olan doku, sıvı ve vücut boşluklarının patojenik ve patojenik potansiyeli olan mikroorganizmalarla invazyonu sonucu gelişen patolojik süreç olarak tanımlanmıştır.

2.1.2. SIRS: 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği/Kritik Bakım Tıbbı Derneği (ACCP/SCCM) tarafından düzenlenen konsensüs konferansı, yayımladığı sepsis ve organ yetmezliği tanımları ve sepsiste yenilikçi tedavilerin kullanımına ilişkin kılavuzda, sepsisin bir konakçının enfeksiyona karşı SIRS'tan kaynaklandığı yönündeki o zamanki yaygın görüşe odaklanan ilk tanımları geliştirmiştir (Tablo 1)¹¹. Organ disfonksiyonuyla komplike olan sepsis, "yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsis kaynaklı hipotansiyon" olarak tanımlanan septik şoka ilerleyebilen şiddetli sepsis olarak adlandırılmıştır.¹¹

2001'deki SCCM/ Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) / ACCP/ Amerikan Toraks Derneği (ATS)/ Cerrahi Enfeksiyon Derneği (SIS) Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı, bu tanımlardaki sınırlamaları fark ederek tanı kriterleri listesini genişletti ancak destekleyici kanıt eksikliği nedeniyle alternatifler sunmadı. Aslında, sepsis, septik şok ve organ disfonksiyonu tanımları 20 yıldan uzun süredir büyük ölçüde değişmeden kalmıştır.¹²

Tablo 1. SIRS (Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu)¹¹

<u>Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası:</u>
1. Vücut Sıcaklığı >38 °C ya da <36 °C
2. Nabız >90 bpm
3. Solunum Sayısı >20 bpm ya da PaCO ₂ <32 mm HG (4.3 kPa)
4. WBC >12000/mm ³ ya da <4000/mm ³ ya da >% 10 immatür hücre

bpm: dakikadaki vuruş sayısı, mmHg: milimetre cıva, kPa: Kilopaskal

2.1.3. Sepsis: Sepsis, konakçının enfeksiyona karşı düzensiz tepkisinden kaynaklanan hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Basit bir ifadeyle sepsis, vücudun bir enfeksiyona tepkisinin kendi doku ve organlarına zarar vermesiyle ortaya çıkan, hayatı tehdit eden bir durumdur.¹

2016 yılında yapılan konsensus toplantısında Sepsis tanımı enfeksiyona disregüle konak yanıtı sonucu gelişen hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak güncellenmiştir. Organ disfonksiyonunun belirlenebilmesi için SOFA skorunun kullanılabileceği bildirilmiştir. (SOFA skoru ≥ 2)¹

Sepsis tanımının bir sonraki yinelemesi olan Sepsis-4 için, sepsis ve septik şokun artık bir sendrom olarak değil, her biri belirli hücrel değişiklikler ve bağlantılı biyobelirteçlerle karakterize edilen bir grup hastalık olarak tanımlanması öngörülmüştür.¹³

2.1.4. Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonunun bulunması durumudur.¹⁴

2.1.5. Septik şok: Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücrel metabolizma anormalliklerinin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu bir sepsis alt grubu olarak tanımlanır. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı, septik şoku “akut dolaşım yetmezliği durumu” olarak tanımladı.¹² Bu konferans (görev gücü), septik şoku yalnızca kardiyovasküler işlev bozukluğundan ayırmak ve hücrel anormalliklerin önemini anlamak için daha geniş bir bakış açısını tercih etti. Septik şokun, tek başına sepsisten çok daha yüksek ölüm olasılığına sahip daha ağır bir hastalığı yansıtmaması gerektiği konusunda oy birliği vardı.¹²

2016 yılında yapılan konsensus toplantısında yapılan güncelleme gereğince septik şoklu hastalar, yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen >2 mmol/L (18mg/dL) serum laktat düzeyine sahip ve ortalama arter basıncı (OAB) değerini ≥ 65 mm/Hg tutmak için vazopressör gerektiren kalıcı hipotansiyon olan klinik bir sepsis yapısıyla tanımlanabilir. Bu kriterler ile hastane mortalitesi %40'ın üzerindedir.¹

Tüm bu tanımlamalar son olarak 2016 yılında yapılan konsensus toplantısında güncellenmiş olup SIRS ve ağır sepsis tanımlamaları çıkarılmıştır.¹

2.2 Sepsis ve Septik Şok

2.2.1 Sepsis ve Septik Şokta Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde 1979-2000 yılları arasında 750 milyona yakın hastane yatışı ve taburcu verilerini inceleyen bir çalışma, 10.319.418 sepsis vakası tespit etmiştir.¹⁵

Sepsisin, beyaz olmayan kişilerde beyaz kişilere göre (ortalama yıllık göreceli risk, 1,90) daha yaygın olduğu, bu 22 yıllık dönemde, sepsis insidansında yıllık %8,7'lik bir artış görüldüğü, yaklaşık 164.000 vakadan (100.000 nüfusta 82,7) yaklaşık 660.000 vakaya (100.000 nüfusta 240,4) çıktığı rapor edilmiştir. Hastane içi toplam ölüm oranı 1979-1984 döneminde %27,8 iken 1995-2000 döneminde %17,9'a düşmüştür, ancak her şeye rağmen toplam ölüm sayısı artmaya devam etmiştir. Organ yetmezliği kümülatif olarak ölüm oranına katkıda bulunmuş, üçten az organ yetmezliği olan hastalarda hayatta kalma oranında artış tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresinin ortalama uzunluğu azalmış ve bakımevlerine taburcu olma oranı artmıştır.¹⁵

Thompson ve arkadaşları (ark.) tarafından Haziran 2022'de yayımlanan prospektif kohort çalışmasında, 12.912 sepsis vakasının %59,6'sı erkeklerdi. Bir yılda eksitus oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu (%39,3/%33,7 $p<0,001$), erkeklerin hastanede (12/11,2 gün; $p<0,001$) ve yoğun bakımda (6,5/5,8 gün; $p<0,001$) daha uzun süre kaldıkları ve sepsis nedeniyle bir yıl içerisinde tekrar hastaneye yatırılma olasılıklarının daha yüksek olduğu (22,3/%19,4; $p<0,001$) tespit edilmiştir.¹⁶

ABD'de 27 akademik hastane verisi kullanılarak klinik olarak septik şok tanısı konmuş hastaların dahil edildiği bir analizde septik şok insidansının 2005-2014 yılları arasında 1000'de 12,8'den 18,6'ya yükseldiği (ortalama %4,9 artış) görülmüştür.¹⁷ Retrospektif toplum tabanlı bir analizde 1998 yılında 100.000'de 13 olan septik şok insidansının 2009 yılında 100.000'de 78'e yükseldiği bildirilmiştir.¹⁸

Markwart ve ark. tarafından Ağustos 2020'de 22 çalışma düşük ve orta gelirli ülkelerden, 28 çalışma YBÜ'de, 13'ü yenidoğan YBÜ'de ve 10 tanesi hastane servislerinde yürütülen 51 çalışmanın dahil edildiği sistematik inceleme ve meta-analiz yayımlanmıştır. Hastanede tedavi edilen tüm sepsis vakaları arasında hastane kaynaklı

sepsisinin oranı %23,6'ydı (%16-36,4). Yoğun bakım ünitesinde, organ disfonksiyonu olan sepsis vakalarının %24,4'ü (%10,3-42,5) yoğun bakımda kalış sırasında edinilmişti ve %48,7'si (%18,7-69,4) hastane kökenliydi. Organ disfonksiyonu olan hastane kaynaklı sepsisin toplam insidansı 1000 hasta başına 9,3 (2-20,6), YBÜ'de organ disfonksiyonu olan hastane kaynaklı sepsisin birleştirilmiş insidansı ise 1000 hasta başına 56,5 (9,2-254,4) olarak tespit edilmiştir. Organ disfonksiyonu ve hastane kaynaklı sepsisi olan YBÜ hastalarının mortalitesi %52,3 (%30,1-64,6) olarak ifade edilmiştir.¹⁹

2017 yılında, dünya çapında yaklaşık 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsisle ilişkili ölüm kayıtlara geçmiştir; bu da tüm küresel ölümlerin %19,7'sini temsil etmektedir. Yaşa göre standardize edilmiş sepsis insidansı 1990'dan 2017'ye %37, ölüm oranı %52,8 azalmıştır. Sepsis insidansı ve ölüm oranı bölgeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermiştir; en yüksek yük Sahra Altı Afrika, Okyanusya, Güney Asya, Doğu Asya ve Güneydoğu Asya'da görülmüştür.²⁰

Sepsis insidansı ABD'de artmaya devam etmektedir.^{15,21,22} Dünya çapında ise yaşa göre standardize edilmiş insidans ve ölümlerde oransal olarak azalma görülmesine rağmen sepsis, günümüzde de tüm dünyada önemli bir sağlık kaybı nedenidir ve özellikle Sahra Altı Afrika'da önemli bir sağlık yüküne sahiptir.²⁰

Kanıt dayalı kılavuzların ve bakım paketlerinin uygulanması, yüksek gelirli ülkelerde sonuçları iyileştirmiştir. Yetersiz kaynaklara sahip olanlar sepsisi zamanında tanımlama, teşhis etme ve tedavi etme konusunda zorluk çekerler. Bu ortamlardaki tanı araçlarının, antimikrobiyal ajanların ve destekleyici bakım teknolojilerinin kıtlığı, tedavinin gecikmesine veya yetersiz kalmasına neden olur ve bu da mortaliteyi artırır.²³

Farklı bölgelerdeki insidans artışının muhtemel sebepleri arasında ilerleyen yaş, immunsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyon etkenleri, her geçen gün kronik hastalığı veya kanser olan hasta sayısının artması, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) epidemisi, kemik iliği ve organ nakli hastalarının sayısının artması vardır; ayrıca sepsis konusundaki eğitim ve farkındalığı artırma çalışmalarının sepsisi erken tanımayı kolaylaştırmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.^{15,21-23}

Ülkemizde de sepsisle ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD oranları Türkiye için uyarlandığında 1 yılda yaklaşık 100.000 sepsis görülmesi olasıdır. Hacettepe

Üniversitesi'nde 1992'de yapılan bir çalışmada gram-negatif sepsis insidansı 4.2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur. Bu oranın sadece gram-negatif bakteri ilişkili sepsis olduğu düşünülürse, bir o kadar da gram-pozitif bakteriler nedeniyle sepsis geliştiği düşünülebilir. Bu yıllara ait sepsis oranının yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir.²⁴

Baykara ve ark. tarafından Nisan 2018'de yayımlanmış çok merkezli, nokta-prevalans çalışmasında Türkiye'deki YBÜ'lerde yüksek sepsis prevalansı ve kabul edilemez derecede yüksek mortalite oranı gözlenmiştir. Yaş, yoğun bakım ünitesine yatışta Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru, çalışma gününde SOFA skoru, solid organ malignitesi, şiddetli sepsis veya şok varlığı, *Candida* türleri (spp.) enfeksiyonu, renal replasman tedavisi ve hemşire-hasta oranının 1:4 olması (1:2 olan hemşire-hasta oranı ile karşılaştırıldığında) enfekte hastalarda mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak tespit edilmiş, YBÜ'lerde karbapenem direnci prevalansı yüksek olmasına rağmen bu durum daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmamıştır.²⁵

Hastane kaynaklı sepsis, halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir ve yükü özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksektir. Hastanede yatan hastalar arasındaki yüksek enfeksiyon yükünü azaltmak için küresel ve yerel enfeksiyon önleme ve yönetim stratejilerinin uygulanmasının iyileştirilmesine acil ihtiyaç vardır.¹⁹

2.2.2 Sepsis ve Septik Şokta Etiyoloji

ABD'de sepsiste etken olarak 1987 öncesinde gram-negatif bakteriler ön planda iken 1987'den itibaren gram-pozitif bakteriler baskın hale gelmiştir. 1979 ile 2000 yılları arasında fungal enfeksiyon kaynaklı sepsis vakası %207 oranında artmıştır.²¹

Sepsisli hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bu oranlar sepsis evresiyle değişmekte olup, kan kültüründe üreme oranları sepsiste %17, ağır sepsiste %25 ve septik şokta ise %69 olarak bulunmuştur.²⁶

Gupta ve ark. tarafından 2016 yılına ait ülke çapındaki bir araştırmada ağır sepsisli 6.843.279 hastanın yatışından 3.226.406'sında (%47,1) kültürlerin negatif olduğu görülmüştür. Kültür negatif ağır sepsis (KNAS, CNSS) oranı 2000 yılında %33,9 iken

2010'da %43,5'e yükselmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KNAS'lı hastalarda daha fazla eşlik eden hastalık, akut organ disfonksiyonu (solunum, kardiyak, hepatik ve renal disfonksiyon) ve hastane içi mortalite görülmüştür. Ek olarak KNAS, ağır sepsisli hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür.²⁷

Toplumda kazanılmış sepsis olgularında en sık rastlanan etken mikroorganizmalar; *Escherichia coli* (*E.coli*), *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)'tur. Hastane kaynaklı sepsise neden olan mikroorganizma sıklığında yıllara göre değişiklikler mevcuttur. 1950'li yıllarda gram-pozitif bakteriler ön plandayken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram-negatif bakteriler artan oranda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.^{24,28}

2000-2007 arasında Kanada'da sepsisli vakalarda tespit edilen bakteriyemi etkenleri arasında hem sağlık bakımı ilişkili hem nozokomiyal etkenlerde ilk iki sırada *E.coli* ve *S.aureus* gelmekteyken, *Koagülaz Negatif Staphylococcus*'lar, *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*) ise görülme sıklığı olarak %10 veya altında tespit edilmiştir.²⁹ Ancak Haziran 2019'da yayımlanan YBÜ'de sepsisli vakalarda bakteriyemi üzerine Türkiye'yi de dahil eden tüm Avrupa'yı kapsayan bir incelemede genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) (+) *K. pneumoniae* %62'ye, ESBL (+) *E.coli* %36'ya, Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) %23'e, Karbapenem dirençli *K. Pneumoniae* %4'e varan oranlarda karşımıza çıkmaktadır.³⁰

Günümüzde hastane kaynaklı sepsiste gram-negatif bakteriler olan *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve benzeri (vb.) (% 50-60) en sık etkenlerdir. Bunu takiben gram-pozitif bakteriler olan *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (% 35-40) gelmektedir. Anaerobik etkenler tüm sepsis olgularının %5-15'inden sorumludur. En sık *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium* spp. izole edilmektedir. Mantarlar (%3-5) ve virüsler daha nadir sepsis etkenleri arasındadır.^{31,32}

Ek olarak, birçok kritik Koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) vakasının, belirgin hipotansiyon olmasa bile, soğuk ekstremiteler ve zayıf periferik nabızlar gibi şokun tipik klinik belirtilerini gösterdiği klinik uygulamalarda fark edilmiştir.³³ Bu

hastaların çoğu, olası mikrosirkülasyon bozukluğunun eşlik ettiği metabolik asidoz ile takip edilmiştir. Bazı hastalarda ağır akciğer hasarına ek olarak karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozuklukları olup, bu hastalar sepsis ve septik şok için tanı kriterlerini karşılamıştır, ancak COVID-19 enfeksiyonu çoğunda tek neden gibi görünüyordu, bu hastaların %76'sında kan ve alt solunum yolu örnek kültürleri bakteriler ve mantarlar için negatif olarak sonuçlanmıştır. Bu nedenler değerlendirilerek, viral sepsisin kritik COVID-19 hastalarının belirtilerini tanımlamak için daha doğru olduğu sonucuna varılmıştır. COVID-19'daki viral sepsis mekanizmasını anlamanın, bu hastalar için daha iyi klinik yaklaşım oluşturmak için gerekli olduğu yargısına varılmıştır.³³

2.2.3 Sepsiste Patofizyoloji

Bir enfeksiyon tablosunda lokalize olarak sonuçlanması beklenen bir sürecin mikroorganizmalar ve onların toksik metabolitleri, yüksek düzeyde pro-enflamatuar mediatör salınımı, kompleman aktivasyonu, konakçının genetik yatkınlığı gibi faktörlerin katkıda bulunduğu bir etki ile sistemik hale dönüşmesinin sepsisle sonuçlandığı düşünülmektedir, ancak sepsisin nedeni tam olarak açıklanamamıştır.^{34,35}

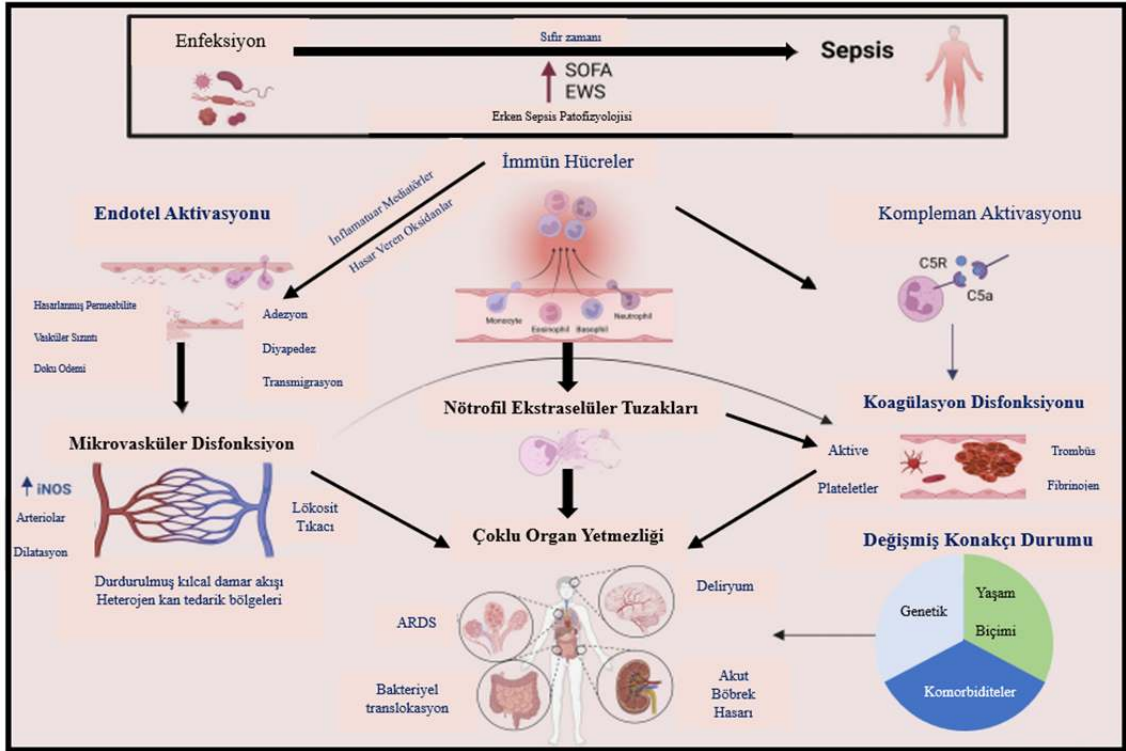
Mikroorganizmaların antijenik yapıları ve toksinleri enflamasyonu başlatır. Enfeksiyona konağın yanıtı makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin kalıp tanıma reseptörleri (PRRs) aracılığıyla mikroorganizmada bulunan patojen ilişkili moleküler patern (PAMP)'leri tanınması, PRRs tarafından enflamatuar olaylar sırasında dolaşımda bulunan endojen tehlike sinyallerinin (Tehlike ilişkili moleküler kalıplar-DAMPs) tanınması, miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptör-1 (TREM-1) ve miyeloid diamonyum fosfat-12 (DAP-12) ilişkili lektin aracılığıyla mikrobiyal bileşiklerin tanınması ile başlar.^{36,37}

Gram-negatif bakteri endotoksinleri, lipopolisakkarid (LPS) yapısında olup lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Gram-pozitif bakterilerde ise peptidoglikan ve teikoik asitler gibi hücre duvarı yapısal komponentleri, kapsül antijenleri ve ekzotoksinleri (*S.aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri, *S. pyogenes*'in pirojenik toksinleri, vb.), mantarların hücre duvarı antijenleri ile virüs veya parazit antijenleri enflamasyona neden olur. Bu antijenler ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositik hücrelerin başkalaşım kümesi (CD) 14 reseptörüne bağlanarak mononükleer fagositik

hücreleri uyarırlar. Monositlerden Tümör nekrotize edici faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve platelet aktive edici faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek Gama-interferon (IFN- γ), IL-2, IL-4, Granülosit-monosit-koloni-stimulan faktör (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar. Bu sitokinlerin yüksek miktarda dolaşıma karışmaları halinde yaygın endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması, şok ve organ yetersizliği oluşur. Sonuç olarak, sistemik enflamatuvar yanıt, hemostatik değişikliklerin ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır.^{38,39} Sepsiste enflamasyonun patofizyolojisi Şekil 1'de gösterilmiştir.⁴⁰

Sepsisteki bu aşırı enflamasyon, zıt etki gösteren molekül, mediyatör ve sitokinlerle dengelenmeye ve düzenlenmeye çalışılır. IL10 anti-enflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Diğer anti-enflamatuvar sitokinler ise çözünebilir TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleridir. Septik hastalarda bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apoptozudur. Septik hastalar genellikle lenfopeniktir, bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında azalma görülür. Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T hücre yanıtında azalma ve anerji, ilk başta ortaya çıkan pro-enflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı enflamatuvar yanıttır.^{38,39}

Şekil 1. Sepsis patofizyolojisi. Enfeksiyondan sepsise kritik geçişin şematik taslağına "Sıfır zamanı" adı verilir. Konak savunma araçları, kompleman sistemini uyaran ve endotel ve mikro damarları yan yana hasara uğratan aşırı bağışıklık tepkisini ortaya çıkarır.⁴⁰



ARDS, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu; EWS, Erken Uyarı Skoru; iNOS, İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz; SOFA, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, insanlarda enfeksiyon sonrası bağışıklıktaki yeniden proglamlamanın altı aya kadar devam edebileceğini ve sepsis sonrası dönemde tekrarlayan enfeksiyonlara olan hassasiyet için potansiyel bir mekanizma sağladığını göstermiştir.⁴¹

Sepsis immünolojisi hakkındaki bilğimiz organ düzeyinde meydana gelen immünolojik değişiklikleri ve bunların sepsis patofizyolojisindeki etkilerini tespit etmeye yetmemektedir. Ayrıca immünolojik olayların zaman çizelgesi açıklığa kavuşturulmalı, sepsis öncesi aşamada, sepsis sırasında ve sepsis sonrası aşamada immünolojik boşlukların ele alınması, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya, teşhis ve tedavi yaklaşımları tasarlamaya yardımcı olacaktır.⁴²

Giderek artan sayıda araştırmacı sepsiste yukarıda bahsedilen karmaşıklığı özellikle son 10 yılda RNA, proteinler, lipidler ve metabolitler gibi birden fazla moleküler katmanın eş zamanlı analizine olanak tanıyan, 'omik' bağışıklık profili teknolojilerindeki gelişmelerle desteklenen yüksek boyutlu veri analizi yoluyla çözmeye çalışmaktadır. Ayrıca gelecekte tedavi seçimi muhtemelen bir hastanın klinik fenotiplerle birlikte immünolojik profiline dayanacaktır.⁴³⁻⁴⁵ Sepsis hastalarının ferritin ve düşük HLA-DR düzeylerine dayanarak IL-1 reseptör antagonisti veya IFN- γ ile tedavi edildiği ImmunoSep çalışması buna en önemli güncel örnektir.⁴⁶

Sadece sistemik bağışıklıkla ilgili değil, sepsisteki yerel dokuya özgü tepkiler hakkında da daha iyi bir anlayış edinmek önemlidir.⁴³

2.2.4 Bakteriyel Enfeksiyonlarda Sepsis

Bakteriler sepsise neden olan başlıca patojenlerdir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin neden olduğu sepsisin patojenik mekanizmaları tamamen farklıdır ve sepsisteki prognostik farklılıkları belirsizliğini korumaktadır.⁴⁷

Tang ve ark. tarafından Ocak 2003 - Eylül 2023 arasında gram-negatif / gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonu ve sepsis prognozunu içeren gözlemsel çalışmalar ve meta-analiz 27 yüksek kaliteli çalışma ve 18 orta kaliteli çalışmayı kapsamıştır. Bu meta-analizde gram-negatif bakteriler ve gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulan sepsisin sağkalım oranında anlamlı bir fark tespit edilmemiş, ancak gram-negatif bakteri

enfeksiyonu grubunda CRP, PCT ve tümör nekrotize edici faktör-alfa (TNF- α) serum konsantrasyonları gram-pozitif bakteri enfeksiyonu grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür; bununla beraber IL-6 ve beyaz kan hücresi sayımı (WBC) sayısında anlamlı bir fark yoktu. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterileri arasında D-dimer seviyesi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), trombosit sayısı, kalış süresi veya yoğun bakımda kalış süresi açısından anlamlı bir fark yoktu.⁴⁷

Bakterilerde bulunan LPS'nin enfeksiyon kaskadını başlatabilmesi için konak hücrelerinde Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gereklidir. CD14, hem hücre membranında membrana bağlı CD14 (mCD14) hem de sistemik dolaşımda çözünebilir CD14 (sCD14) bulunmaktadır. Dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri membranında CD14 reseptörü bulundurmadağı için sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 seviyesi sepsiste belirgin olarak artmaktadır.^{38,39}

İlerleyen yıllarda keşfedilen Toll benzeri reseptör (TLR)'ler, LPS-LBP kompleksinin hücreleri nasıl aktive ettiğinin açıklanmasındaki belirsizliği ortadan kaldırmıştır. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı özel reseptörler tanımlanmıştır. TLR-4 bir LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanır. TLR'lerdeki bu çeşitliliğin, aynı enfeksiyöz etkene karşı farklı konakların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabileceğı düşünülmektedir.^{38,39}

2.2.4.1. Gram-negatif Bakteriler İlişkili Sepsis Patofizyolojisi

Gram-negatif etkenlere ait endotoksinlerin kompleman sistemini aktive etmesiyle açığa çıkan kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a) bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere hipotansif etkili vazodilatörlerin salgılanmasına neden olur. Ek olarak C5a, nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelerine yapışmasını sağlar. Endotel hücrelerince salgılanan nitrik oksit (NO) sepsisteki vazodilatasyondan öncelikli sorumlu moleküldür.^{38,39}

Endotoksin etkisi ile koagülasyon sistemi de aktive olmaktadır. Yukarıda sözü edilen sitokinlerle trombin yapımı uyarılır. Bu durum, mikrovasküler yatakta fibrin

trombüsleri oluşumu ile organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açar, böylece hastalarda hem kanama hem trombüs gelişimi birlikte görülür. Fibrin, plazmin tarafından parçalanır, fibrinolizis meydana gelir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir.^{38,39}

2.2.5. Sepsiste tarama

Sepsis taraması için SIRS kriterleri, vital bulgular, enfeksiyon belirtileri, Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Skoru (qSOFA) veya SOFA kriterleri, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) veya Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) gibi çeşitli klinik değişkenler ve araçlar kullanılmaktadır.⁴⁸⁻⁵⁰

NEWS ve qSOFA skorklama sistemlerinin her ikisi de sepsis tanısında ve mortalite tahmininde benzer prognoza sahiptir ve her ikisi de SIRS'ten üstündür.⁵¹

Ağustos 2024'te yayımlanan SOFA ve SIRS'in mortalite için prediktif değerlerini karşılaştıran bir meta-analizde, SOFA skoru mortaliteyi tahmin etmede SIRS kriterlerinden daha iyi performans göstermiştir, ayrıca meta-analizde daha iyi hasta yönetimi için klinik uygulamalar ve diğer tanı araçlarını birleştiren yaklaşımlara olan ihtiyaç vurgulanmıştır.⁵²

Kemoterapi almakta olan kanser hastalarında, pozitif kan kültüründen 12-36 saat önce hesaplanan ve en az 3 olarak sonuçlanan MEWS, yoğun bakım ihtiyacının en iyi öngörücüsü olarak belirtilmiştir.⁵³

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) akut alevlenmesi ile başvuran hastaların arasında yüksek APACHE II ve konfüzyon, üremi, solunum sayısı, kan basıncı, 65 üstü/altı yaş (CURB-65) skorları değerlendirilerek yapılan ve Ekim 2024'te yayımlanan bir çalışma, bu araçların mortaliteyi ön görmedeki gücünü ortaya koymaktadır; ancak bu çalışmada qSOFA skorunun KOAH akut alevlenmesinde morbidite ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu puanlama sistemleri incelenen popülasyonda mortalite riskini tahmin etmede faydalıdır.⁵⁴

2.2.6. Sepsisin teşhisi

Sepsisin belirti ve semptomları non-spesifiktir ve sıklıkla diğer birçok hastalığı taklit eder.^{55,56} Sepsis tanısı için "altın standart" bir test olmadığından, organ disfonksiyonu olan bir hastada yatak başı sağlayıcı tek başına sepsis ayırıcı tanısına sahip olamaz. Başlangıçta sepsis teşhisi konan hastaların üçte biri veya daha fazlasının bulaşıcı olmayan koşullara sahip olduğu ortaya çıkmıştır.^{55,57} Bu nedenle, enfeksiyöz olmayan bir sendromun (veya antimikrobiyalardan fayda görmeyen bir enfeksiyöz sendromun) gösterilmesi veya güçlü bir şekilde şüphelenilmesi durumunda klinisyenlerin antimikrobiyalleri kesmeleri şiddetle tavsiye edilir. Bu durum her zaman belirgin olmadığından, hastanın sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi, enfekte hastaların antimikrobiyal tedavi alma ve enfekte olmayan hastaların endike olmayan tedavilerden kaçınma şanslarını optimize etmesi gerektiği belirtilmektedir.⁵⁸

Şüpheli veya belgelenmiş sepsis tanısı olan hastalarda en sık klinik bulgu ateş olmakla birlikte hipotansiyon, taşikardi, lökositoz sıklıkla görülür. Tablonun şiddeti arttıkça şok bulguları (soluk cilt, siyanoz vb.) organ fonksiyon bozukluklarına ait bulgular (oligüri, akut böbrek hasarı, mental durumda değişme vb.) görülebilir.^{59,60}

2.2.6.1. Sepsis Teşhisinde Makine Öğreniminin Rolü

Veri ve algoritmaları insan öğrenmesini taklit etmek için kullanan yapay zekanın alt alanı olan makine öğrenimi, büyük miktarda verinin işlenmesine, anlamlı bilgi kalıplarının tespit edilmesine ve böylece sepsis tanısı, prognozu ve tedavisine yardımcı olabilir.⁶¹

Sepsisi tahmin etmek için yenilikçi ve uygulanabilir bir araç hala belirsizliğini korumaktadır. Ancak, sepsisi erken ve doğru bir şekilde tahmin etmek, hekimlere uygun tedaviler konusunda yardımcı olabilir ve tanı belirsizliğini en aza indirebilir. Makine öğrenimi modelleri, potansiyel klinik değişkenleri belirlemeye ve mevcut geleneksel düşük performanslı modellerden daha yüksek performans sağlamaya yardımcı olabilir.⁶²

İslam ve ark. tarafından 2019 yılında yayımlanan gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi 1 Ocak 2000 ile 1 Mart 2018 arasında elektronik veritabanı (örn. PubMed, Scopus, Google Scholar, Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) vb.) aracılığıyla kapsamlı bir literatür araştırmasını içermektedir. Makine öğrenimi modelleri için, sepsis başlangıcını 3 ila 4 saat önce tahmin etmek için alınan İşletim eğrisi altındaki birleştirilmiş alan (SAUROC) 0,89; duyarlılık 0,81 ve özgüllük 0,72 iken SIRS, MEWS ve SOFA için birleştirilmiş SAUROC sırasıyla 0,70, 0,50 ve 0,78 idi. Ek olarak, makine öğrenimi, SIRS, MEWS ve SOFA için tanısal Odds oranları (OR) sırasıyla 15,17; 3,23; 31,99 ve 3,75 idi.⁶²

Çalışma bulguları, makine öğrenimi yaklaşımının sepsisi tahmin etmede mevcut sepsis puanlama sistemlerinden daha iyi bir performansa sahip olduğunu göstermektedir.⁶²

2.2.7. Sepsiste Erken Tedavi

Sepsis performans iyileştirme programları genellikle sepsis taraması, eğitim, sepsis demet performansının ölçülmesi, hasta sonuçları ve belirlenen fırsatlara yönelik eylemlerden oluşmaktadır.^{50,63} Bazı tutarsızlıklara rağmen, performans iyileştirme programlarının etkisi üzerine yapılan 50 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, bu programların sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalitede azalma (OR 0.66; % 95 CI 0.61-0.72) ile birlikte sepsis demetlerine daha iyi bağlılık ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁶⁴ Sepsiste Hayatta Kalma Kampanyası 1 Saatlik Bakım/Uygulama Paketi Tablo 2’de gösterilmiştir.^{65,66} Septik şok için 1 saatlik bu paketin uygulanması erken tanı, hızlı yönetim ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için esastır.⁶⁷

Tablo 2. Sepsiste Hayatta Kalma Kampanyası 1 Saatlik Bakım/Uygulama Paketi^{65,66}

<u>Başvurudan sonraki 1 saat içinde tamamlanmalı:</u>
1. Laktat düzeyini ölçün
2. Antibiyotik uygulamasından önce kan kültürleri alın
3. Geniş spektrumlu antibiyotikleri uygulayın
4. Hipotansiyon veya laktat ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL) ise 30 mL/kg kristaloid uygulayın
5. Sıvı resüsitasyonu sonrasında bile hipotansif olan hastayı OAB ≥ 65 mm/Hg olarak sürdürmek için vazopressör tedavisini başlayın

2.2.8. Sepsiste Antibiyotik Başlama Zamanı

Hastanın fizik muayene bulguları, anamnezi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenen veya şüphelenilen enfeksiyon odağına yönelik, olası patojenleri kapsayacak ampirik antibiyotik tedavisi 1 saat içerisinde (tercihen kan kültürü alındıktan sonra) başlanmalıdır.⁵⁹ İlk bir saat içerisinde antibiyoterapi başlamasının hayatta kalma olasılığını artırdığı, antibiyoterapi başlamadaki her 1 saatlik gecikmenin hayatta kalma olasılığını %8 azalttığı gösterilmiştir.⁶⁸

Uygun antimikrobiyallerin erken uygulanması, sepsisli hastalarda mortaliteyi azaltmak için en etkili müdahalelerden biridir. Bu nedenle, sepsis veya septik şoklu hastalara antimikrobiyallerin verilmesi acil bir durum olarak ele alınmalıdır.^{68,69}

Bununla birlikte, antimikrobiyalleri mümkün olduğunca erken sağlama zorunluluğu, enfeksiyonu bulunmayan hastalara gereksiz antimikrobiyallerin uygulanmasıyla ilişkili potansiyel zararlara karşı dengelenmelidir.⁷⁰

2.2.9. Sepsiste Antibiyotik Süresi

Son yirmi yılda, kısa süreli tedavilerin, geleneksel uzun süreli tedavilerle karşılaştırılması yoluyla antimikrobiyal tedavilerin optimal süresinin açıklığa kavuşturulması için önemli çabalar sarf edilmiştir. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi ve intraabdominal enfeksiyonlar gibi spesifik durumlarda randomize kontrol çalışmalarından elde edilen veriler vardır.⁷¹⁻⁷⁶ Bu çalışmalardan çıkarılan sonuçların çoğunda, kısa süreli tedaviler, uzun süreli tedaviler kadar etkiliydi, ek olarak kısa süreli tedaviler daha az ilaç ilişkili yan etki ile ilişkiliydi. Bununla birlikte, çok az sayıda çalışma, yalnızca sepsis veya septik şoku olan kritik hastalara odaklanmıştı ve genel kanıt kalitesi çok düşüktü.⁴⁹

2.2.10. Antibiyotik Kesilmesi veya De-eskalasyonu

Antimikrobiyal tedavi uygulamaları, antimikrobiyal direncin gelişimi ile bağlantılıdır ve hem uygulanan antibiyotik sayısını hem de tedavi spektrumlarını azaltma çabaları, sepsis ve septik şoklu hastalarda önemli stratejilerdir.⁷⁷ Bu durum özellikle geniş spektrumlu tedavinin önerildiği ampirik terapide geçerlidir, çünkü nedensel patojen henüz tanımlanmamıştır. Hem patojen veya patojenler hem de duyarlılıklar bilindikten sonra, antimikrobiyal de-eskalasyon, yani artık gerekli olmayan bir antimikrobiyalin durdurulması (kombinasyon tedavisi durumunda) veya spektrumu daraltmak için bir antimikrobiyalin değiştirilmesi teşvik edilir. Gereksiz antimikrobiyal tedaviye devam etmenin olumsuz toplumsal ve bireysel riskleri göz önüne alındığında, kültürler negatif olsa bile, yeterli klinik iyileşmeye dayanan antimikrobiyallerin düşünceli bir şekilde azaltılması uygundur. Enfeksiyon dışlanırsa tüm antimikrobiyal tedavinin erken kesilmesi tavsiye edilir.⁷⁸ Antimikrobiyal de-eskalasyon ideal olarak mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır ve hızlı tanı teknikleri bunu kolaylaştırabilir.

Toplum kaynaklı sepsisli hastaların çoğunda dirençli patojenler bulunmamasına rağmen, geniş spektrumlu antibiyotikler sıklıkla uygulanmaktadır. Hem yetersiz hem de gereksiz yere geniş ampirik antibiyotikler daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁹

2.2.10.1 Antibiyotik Tedavisini Kesme Kararında Biyobelirteçler

Genel olarak daha kısa süreli antimikrobiyal tedavi önerilir; bununla birlikte, kritik hastalar genellikle gerekenden daha fazla gün boyunca antimikrobiyal alırlar.⁸⁰⁻

⁸² Süreye karar vermek için tipik olarak klinik değerlendirme tek başına kullanılırken, biyobelirteçler ek bilgi sunabilir.

2.3. Skorlama Sistemleri:

Son zamanlarda yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için çeşitli skorlama modelleri geliştirilmiş ve bunların doğruluğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{83,84}

2.3.1. APACHE II

İlk geliştirilen skorlama sistemi APACHE I ilk olarak 1981 yılında tanımlanmış, vücudumuzun 7 ana organ sisteminin değerlendirildiği (kardiyovasküler, solunumsal, gastrointestinal, renal, nörolojik, metabolik ve hematolojik) 34 fizyolojik parametreden oluşan ve bunların her birine 0-4 arasında puan verilip bu puanların toplanması ile oluşan bir sistemdir. Hastalık şiddetinin tespitinde kullanılır.⁸⁵

Knaus ve ark. tarafından 1985 yılında APACHE II skoru sadeleştirilmiş ve yenilenmiş form olarak geliştirilmiştir.⁸⁵ Yaş, akut fizyolojik skoru ve kronik tıbbi durum olmak üzere üç kısımdan oluşur. Akut fizyolojik skoru belirlenirken hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatine ait en kötü değerler 0'dan 71'e kadar bir tamsayı puan olarak hesaplanır. Hesaplanabilen en yüksek puan 71'dir. Puanın artması mortalitenin artması ile kuvvetle ilişkilidir.⁸⁵ APACHE I skorlama sisteminde yer alan fizyolojik parametre sayısı 34'ten 12'ye düşürülmüştür. APACHE I'de bulunan laktat düzeyi, serum ozmolaritesi, anerji için deri testi gibi parametreler APACHE II'de yer almamıştır. Yine APACHE I den farkı, kan üre nitrojeni (BUN) yerine kreatinin, serum bikarbonatı yerine arteriyel hidrojen potansiyeli (pH) kullanılmıştır. Günümüzde 16 yaşın altındaki hastalarda kullanımı henüz onaylanmamış olsa da APACHE II, çok fazla belgenin buna dayanması nedeniyle dünya çapında yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan hastalık şiddeti skorlama sistemidir.⁸⁶

Vücut sıcaklığı, OAB, kalp hızı, solunum hızı, oksijenizasyon, arteriyel pH, venöz serum bikarbonat düzeyi (HCO_3^-), sodyum, potasyum, serum kreatinin, hematokrit, WBC ve Glasgow Koma Skalası (GKS) APACHE II sistemi içerisinde değerlendirilen fizyolojik parametreler olarak yer almaktadır.⁸⁷ APACHE II Skorlama sistemi ve APACHE II skoru ve cerrahi olmayan hastalar için hastane mortalite yüzdeleri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.⁸⁸

Tablo 3. Her değişken için ayrılmış puanlarla APACHE II Skorlama Sistemi⁸⁸

Fizyolojik Değişken	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Vücut Sıcaklığı (°C)	≥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 (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Nabız (bpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum sayısı (bpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon (mm Hg)	A	≥500	350-499	200-349		<200			
a. FiO ₂ >0,5	B				>70	61-70		55-60	<55
b. FiO ₂ <0,5									
Arteriyel pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serum Sodyum (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potasyum (mmol/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 böbrek yetmezliğinde iki kat puan alınır)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Beyaz Küre Sayısı (mm ³ 'te 1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow Koma Skalası (GKS)	Skor = 15 eksi asıl GKS								
Serum HCO₃ (mmol/L, AKG yok ise kullanın)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
A=APS (toplaml akut fizyoloji skoru)	12 bireysel değişken noktanın toplamı								
B=Yaş puanı <44 0 puan 45-54 2 puan 55-64 3 puan 65-74 5 puan >75 6 puan	C =Kronik sağlık puanı Hastanın ağır organ yetmezliği varsa veya bağışıklık sistemi zayıfsa aşağıdaki gibi puan verin: a- Non-operatif veya acil ameliyat hastaları için – 5 puan b- Elektif postoperatif hastalar için – 2 puan APACHE II SKORU: A (APS PUANLARI) +B (YAŞ PUANI) +C (KRONİK SAĞLIK PUANI) TOPLAMI								

Tablo 4. APACHE II skoru ve cerrahi olmayan hastalar için hastane mortalite yüzdeleri⁸⁸

APACHE II skoru	Mortalite
0-4	%4
5-9	%8
10-14	%15
15-19	%24
20-24	%40
25-29	%55
30-34	%73
≥35	%85

APACHE II'yi iyileştirmek için hastalık tanılarının ve yoğun bakıma geliş tanısı, hematolojik maligniteler gibi bilgilerin detaylandırılmasıyla 1991 yılında APACHE III geliştirilmiş, 2006 yılında ise mekanik ventilasyon ve trombolitik tedavi uygulamalarının eklendiği APACHE IV yayınlanmıştır. Ancak yoğun bakım ünitelerinde en basit ve ucuz skorlama sistemleri olan APACHE II halen kullanılmaktadır.⁸⁹

2.3.2 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

SOFA, 1994 yılında ESICM tarafından geliştirilmiştir. Morbiditeyi, organ fonksiyon bozukluğunun derecesini değerlendiren ‘organ yetmezliği skorlama sistemi’ içerisinde yer almaktadır. Başlangıçta sepsis ilişkili organ yetmezliği olarak adlandırılmaktayken zamanla sepsis dışı sebeplere bağlı organ disfonksiyonlarının da değerlendirilmesinde yeterliliği olduğu görülmüş, bunun üzerine ‘ardışık organ yetmezliği değerlendirme’ şeklinde açıklama değişikliğine gidilmiştir.⁹⁰

SOFA skoru 6 ana sistemde (santral sinir sistemi, solunum, kardiyovasküler, renal, karaciğer ve koagülasyon) organ yetmezliğini içerir. Her biri 0-4 arasında puan alır. Organ fonksiyon bozukluğu 2 puan veya daha fazla artışla gösterilebilir. Başlangıçtaki SOFA puanının, önceden organ fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmeyen hastalarda sıfır olduğu varsayılabilir.^{1,90} Her değişkene ayrılan puanlarla SOFA Skoru Tablo 5’te gösterilmiştir.⁸⁸

Özellikle yoğun bakım kliniklerinde orta derecede işlev bozukluğu ile başvuran hastalar bile daha da kötüleşebilir; bu durum, hastanın durumunun ağırlığını ve henüz başlatılmamışsa bile hızlı ve uygun müdahale ihtiyacını vurgulamaktadır. SOFA skorunun, sepsis hastalarında kısa dönemli mortaliteyi tahmin etmede değerli bir araç olduğu gösterilmiştir. SOFA skoru ≥ 2 , enfeksiyon şüphesi olan genel hastane popülasyonunda yaklaşık %10'luk genel mortalite riskini yansıtır.^{1,91,92}

SOFA, hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için en iyi seçenek olarak ortaya çıkmaktadır ve düşük gelirli ülkelerde 28 günlük mortalite için bir tarama aracı olarak kullanılabilir.⁹³

SOFA skorunun kısıtlılıkları vardır ve sepsisli hastaların prognozunu değerlendirme için geleneksel değerlendirme göstergelerinin (PCT ve laktat klirens oranı gibi) yerini tek başına alamaz. Laktat, sepsisli hastaların mortalitesini ayırt etmede SOFA skoruna benzer bir yetenek göstermektedir.^{94,95}

Tablo 5. Her değişkene ayrılan puanlarla SOFA Skoru⁸⁸

SOFA SKORU	0	1	2	3	4
1. Solunum					
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) (kPa)	>400 >5,3	301-400 4,1-5,3	201-300 2,8-4,0	101-200 1,4-2,7	≤100 ≤1,3
2. Koagülasyon					
Platelet(x10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
3. Karaciğer					
Bilirubin (mg/dL) (μmol/L)	<1,2 <20	1,2-1,9 20-32	2,0-5,9 33-101	6,0-11,9 102-204	≥12,0 ≥204
4. Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	Yok	<70 mmHg	Dopamin ≤5 Dobutamin	Dopamin>5	Dopamin >15
5. Santral sinir sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
6. Renal					
Kreatinin (mg/dl) (μmol/l)	<1,2 <110	1,2-1,9 110-170	2,0-3,4 171-299	3,5-4,9 300-440	>5,0 >440
İdrar çıkışı				<500 ml/gün	<200ml</gün

Acil servislerde sepsisi tespit etmek ve teşhis etmek, enfeksiyonları enfeksiyöz olmayan enflamatuvar durumlardan ayırt etme, organ disfonksiyonunu tanımada gecikmeler ve akut ve kronik organ disfonksiyonu arasında ayırım yapma gibi zorluklar

sunar. Sepsis tanısındaki bu zorlukları ele almak için, Modifiye Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (mSOFA) skoru adı verilen, kardiyak ve solunum parametreleri için daha kolay erişilebilir ikameler kullanan ve böylece acil servislerde kullanımını pratik hale getiren, SOFA skorunun değiştirilmiş bir versiyonu geliştirilmiştir.⁹⁶ mSOFA'da karaciğer ve renal fonksiyonlar ile ilgili parametreler ölçümden çıkarılmış, solunum, koagülasyon, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilgili parametreler değişmeden kalmıştır.⁹⁶

Çalışmalarda mSOFA skorunun hastalar acil servise kabul edildiğinde mSOFA skorunun mortaliteyi tahmin etmede SOFA kadar etkili olduğu ve sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda uygulanmasının daha basit olduğu sonucuna varıldı.⁹⁶⁻⁹⁸

2.3.3 Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (qSOFA) Skoru

Daha çok YBÜ dışında acil ve yataklı kliniklerde hayatı tehdit eden akut enfeksiyonlarda uyarıcı olan kolaylıkla hasta başı değerlendirilebilen bir skarlama sistemidir. 0-3 puan arasında kaydedilen parametrelerin olduğu bu skarlama SOFA kriterlerinin sadeleştirilmiş formu olarak kabul görmektedir.⁹⁹

qSOFA, sepsisi olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda ölümü ve uzun süreli yoğun bakımda kalış süresini tahmin etmek için 3 değişken kullanır: Glasgow Koma Skoru < 15 , solunum hızı ≥ 22 nefes/dakika ve sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg. Bu değişkenlerden herhangi 2 tanesinin aynı anda mevcut olması durumunda hastanın qSOFA pozitif olduğu kabul edilir. Yoğun bakımda uzun süre kalması veya hastanede ölmesi muhtemel enfeksiyon şüphesi olan hastalar, qSOFA ile yatak başında anında tespit edilebilir.¹ qSOFA skoru tablo 6'da gösterilmiştir.¹

3. Uluslararası Sepsis Tanımları Konsensüs Konferansı'ndan bu yana çok sayıda çalışmada, qSOFA'nın sepsis tarama aracı olarak potansiyel kullanımının yararlılığı konusunda çelişkili olmuştur. Çalışmalar, enfeksiyonun neden olduğu organ fonksiyon bozukluğunun erken tanımlanması için qSOFA'nın dört SIRS kriterinden ikisine sahip olmaktan daha spesifik ancak daha az duyarlı olduğunu göstermiştir.^{100,101} Ne SIRS ne de qSOFA sepsis için ideal tarama araçlarıdır ve klinisyenler her birinin sınırlamalarını bilmelidir. 2016'daki konsensus kılavuzunda, enfeksiyonu mevcut olan hastaların

yalnızca %24'ünün qSOFA skorunun 2 veya 3 olduğunu ancak bu hastaların kötü sonuçların %70'inden sorumlu olduğu ifade etmiştir.¹⁰² qSOFA'nın NEWS ve MEWS ile karşılaştıran bir çalışmada da benzer bulgular tespit edilmiştir.¹⁰³ Pozitif bir qSOFA'nın varlığı, klinisyeni sepsis olasılığı konusunda uyarmalıdır; ancak qSOFA'nın zayıf hassasiyete sahip olması tek bir tarama aracı olarak kullanılmasının önünde engeldir.⁴⁹ qSOFA da mortaliteyi tahmin etmek için hızlı bir araç olarak kullanılmıştır ancak düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle iyi bir araç olmayabilir.^{49,96}

Tablo 6. qSOFA (Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme) Skoru¹

<u>Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası:</u>
1. Solunum hızı ≥ 22 /dk
2. Değişen mental durum
3. Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

2.3.4 Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS)

NEWS, 2012 yılında Kraliyet Tıp Akademisi (RCP) tarafından başlatılan, kötüleşme riski taşıyan hastaların belirlenmesi için yaygın olarak tavsiye edilmektedir.¹⁰⁴ NEWS, Erken Uyarı Skoru (EWS) ile karşılaştırıldığında kötüleşme riski taşıyan hastaları belirleme konusunda en güçlü yeteneğe sahiptir.¹⁰⁵

Giderek daha fazla çalışma, NEWS'in umut verici bir puanlama sistemi olduğunu ve sepsis şüphesi olan hastalar için alternatif bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini kanıtlamaktadır. Sepsis şüphesi olan hastalarla ilgili bir meta-analizde, NEWS'in genel tahmin yeteneği açısından qSOFA'dan biraz daha zayıf olduğunu, ancak qSOFA'nın son derece düşük duyarlılığından kaçındığını ve hem orta düzeyde duyarlılığa hem de özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.¹⁰⁶ NEWS'in güçlü yanı, yalnızca fizyolojik parametrelere dayalı olarak hesaplanabilmesi ve uygulanmasının diğer iki puanlama sistemine göre daha kolay olmasıdır. NEWS parametreleri Tablo 7'de gösterilmiştir.¹⁰⁷

Qiu ve ark. tarafından 2023 yılında yayımlanan 57 adet iyi kalite gösteren çalışmanın dahil edildiği bir sistematik inceleme ve meta-analiz'de sepsis tahmini açısından, SIRS yüksek duyarlılık (0,85) ancak düşük özgüllük (0,41), qSOFA düşük duyarlılık (0,42) ancak yüksek özgüllük (0,98) göstermiş olup, NEWS yüksek duyarlılık

(0,71) ve özgüllük (0,85) göstermiş, NEWS için özellikle yüksek gelirli ülkelerde sepsis için bağımsız olarak iyi bir tanı yeteneği göstermekte olduğu sonucuna varılmıştır.⁹³



Tablo 7. NEWS (Ulusal Erken Uyarı Skoru)¹⁰⁷

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
1. Solunum Sayısı (bpm)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
2.Oksijen Saturasyonu (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
3. Oksijen Desteği		Evet		Hayır			
4.Vücut Sıcaklığı (°C)	≤35		35,1-36,1	36,1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	
5. Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
6.Nabız (bpm)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
7. Bilinç Seviyesi				A			V, P, U

A: Uyanık (Alert), V: Sese tepki veriyor (Voice), P: Ağrılı uyarana tepki veriyor (Pain)

U: Cevapsız (Unresponsive)

2.3.5 Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS)

MEWS, 2001 yılında ortaya atılmış, yoğun bakım veya kritik bakım gerektirebilecek hastaları ve sonuçları kötü tahmin edilen hastaları belirlemek için kullanılan bir skora yöntemidir.¹⁰⁸

MEWS normalde hastanede yatan hastaların klinik kötüleşmesinin erken tanınması için kullanılmış ve başlangıçta sepsis hastalarının tanınması için tasarlanmamıştır. Ancak, MEWS ≥ 5, SIRS kriterleriyle karşılaştırıldığında yaklaşık olarak aynı sayıda hastayı şiddetli sepsis olarak seçmiştir. Bu puanlar sepsis spektrumu içinde farklı hastaları seçse de yoğun bakım ünitesine yatışlarda veya enfeksiyon bölgesinde önemli bir fark yoktur.¹⁰⁹

Subbe ve ark. çalışmalarında, yüksek MEWS değerinin hastaneye yatıştan sonraki 60 gün içinde yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngördüğünü ve prediktif eşik değerini 4'ün üzerinde olarak belirlediklerini belirtmişlerdir.¹⁰⁸ MEWS parametreleri Tablo 8'de gösterilmiştir.¹⁰⁸

Ruan ve ark. tarafından yapılan ve hastaneye yatış öncesi MEWS değerlerine göre hasta mortalitesini öngören bir çalışmada MEWS eği altında kalan alan (EAKA) değeri 0,883 olarak bulunmuş, yatış öncesi MEWS eşik değeri olarak seçildiğinde duyarlılık %88,45 ve özgüllük %71,289 olarak bulunmuştur.¹¹⁰ MEWS, SIRS, SOFA ve qSOFA duyarlılık ve özgüllüklerini ifade eden tablo (Tablo 9) aşağıda gösterilmiştir.¹⁰⁹

Tablo 8. MEWS (Modifiye Erken Uyarı Skoru)¹⁰⁸

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
1.Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
2.Nabız (bpm)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
3.Solunum Sayısı (bpm)		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
4.Vücut Sıcaklığı (°C)		<35		35-38,4		≥38,5	
5.AVPU skoru				A	V	P	U

A: Uyanık (Alert), V: Sese tepki veriyor (Voice), P: Ağrılı uyarana tepki veriyor (Pain)

U: Cevapsız (Unresponsive)

Tablo 9. SIRS, qSOFA, SOFA, MEWS araçlarının hastane içi mortaliteye ilişkin duyarlılık ve özgüllükleri (n = 577)¹⁰⁹

Skorlama Sistemi	Duyarlılık	Özgüllük
SIRS ≥2	61.9% (38.4-81.9)	56.9% (52.7-61.1)
qSOFA ≥2	33.3% (14.6-57.0)	93.7% (91.3-95.6)
SOFA ≥2	66.7% (43.0-85.4)	79.8% (76.2;83.1)
qSOFA ≥2+SOFA ≥2	28.6% (11.3-52.2)	96.4% (94.5;97.8)
SIRS ≥2+SOFA ≥2	42.9% (21.8-66.0)	87.4% (84.3-90.0)
MEWS ≥5	23.8% (8.2-47.2)	87.0% (83.9-89.7)

Duyarlılık ve özgüllük, (Clopper-Pearson'ın %95 kesin güven aralıklarıyla) yüzde olarak ifade edilmiştir.

SIRS = Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, qSOFA = (hızlı) Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

MEWS = Modifiye Erken Uyarı Skoru.⁸⁷

2.3.6. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

Mary E. Charlson tarafından 1987'de geliştirilen Komorbidite İndeksinin orijinal versiyonu farklı eşlik eden tıbbi durumlara karşılık gelen 19 maddeden oluşuyordu¹¹¹, bir yıllık mortalitenin düzeltilmiş riskine dayanarak farklı klinik ağırlıklar sergiliyor ve şiddeti kontrol ediyordu. New York Hastanesi-Cornell Tıp Merkezi Genel dahiliye servisine başvuran 559 hastanın hastalık verileri, yaşla birlikte 19 durum ve ilgili parametreler, 685 meme kanseri hastasının 10 yıl boyunca eşlik eden hastalıklardan kaynaklanan mortalitesini tahmin etmek için kullanılmıştır.¹¹¹

CCI'nin toplam puanı, ağırlıkların basit bir toplamından oluşur; daha yüksek puanlar, yalnızca daha yüksek ölüm riskini değil, aynı zamanda daha ağır eşlik eden durumları da gösterir.¹¹¹ CCI, mortaliteyi tahmin etmek için longitudinal çalışmalarda prognostik bir ölçüm olarak farklı popülasyonlarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir.¹¹¹ CCI parametreleri Tablo 10'da gösterilmiştir.¹¹¹

Tablo 10. CCI¹¹¹

Hastalıklara atfedilen ağırlıklar	Koşullar
1	Miyokard infarktüsü (MI) Konjestif kalp yetmezliği Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık (SVH) Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ dokusu hastalığı Ülser hastalığı Hafif karaciğer hastalığı Diyabetes Mellitus (DM)
2	Hemipleji Orta veya şiddetli böbrek hastalığı Son organ hasarı olan DM Herhangi bir tümör Lösemi Lenfoma
3	Orta veya şiddetli karaciğer hastalığı
6	Metastatik solid tümör Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS)
Yaş	<50 0 puan 50-59 1 puan 60-69 2 puan 70-79 3 puan ≥80 4 puan
	Toplam puan, Charlson Komorbidite İndeksi'ne eşittir.

CCI'nin mortalite ile ilişkisini araştıran en büyük çalışmalardan birinde, Fraccaro ve ark. 2016'da İngiltere'de 287.459 erişkin vakada başlangıçta, 5 yıl ve 10 yıl boyunca olmak üzere 3 defa CCI'yi ölçmüş ve mortalitenin artan CCI ile kademeli olarak arttığını göstermiştir. Ayrıca vakaların %10'undan fazlasının 10 yıl içinde CCI'de 1 puan artış olduğu, ölümlerin ise 1 yılda %1,9; 5 yılda %10,4 ve 10 yılda %15,9 olarak arttığı gösterilmiştir; CCI'de artış olanlar, üç spesifik zaman noktasında önemli ölçüde daha yüksek bir mortaliteye sahipti.¹¹²

CCI'deki artış ne kadar büyükse, mortalitedeki artış da o kadar büyük olmakta; ek olarak, başlangıç CCI ne kadar yüksek olursa, 10 yıl boyunca CCI'de müteakip artışlarla birlikte mortalite o kadar yüksek olmaktadır. Bu nedenle, CCI'de ne kadar fazla artış olursa ve artışlar ne kadar hızlı gerçekleşirse, mortalite o kadar yüksek olmaktadır.¹¹²

Ghali ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan bir çalışmada, orijinal CCI'nin 2 Uluslararası Hastalık Sınıflaması-9 (ICD-9) uyarlamasının koroner arter by-pass grefti (KABG) hastalarında benzer sonuçlara sahip olduğunu ve CCI'nin cerrahi bir prosedürün kısa vadeli sonuçlarını incelemek için idari verilerle kullanıldığında yetersiz olabileceği bulunmuştur.¹¹³

Quan ve ark. tarafından 2011 de yayımlanan bir çalışmada, CCI, hastane yatışından sonraki 1 yıl içinde ölüm için her bir komorbiditenin tehlike oranlarına dayalı olarak güncellenmeye çalışılmıştır. Orijinal Charlson indeksindeki 17 durumla karşılaştırıldığında, güncellenen indekste yalnızca 12 komorbidite tutulmuş, güncellenen indeks/puanın, test popülasyonunda mortaliteyi iyi bir şekilde ayırt ettiği ve çoğu veri tabanlarını doğruladığı görülmüştür. Bu çalışmada güncellenen ağırlık, kronik komplikasyonlu diyabet, böbrek hastalığı ve edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu/ insan immün yetmezlik virüsü (AIDS/HIV) için Charlson ağırlığından daha düşük ancak konjestif kalp yetmezliği, demans, hafif karaciğer hastalığı ve orta veya şiddetli karaciğer hastalığı için daha yüksekti. Bulgular önceki çalışmalardaki bulgularla tutarlı şekilde miyokard infarktüsü (MI), kronik komplikasyonları olmayan diyabet, periferik vasküler hastalık, peptik ülser hastalığı ve serebrovasküler hastalığın hastaneye yatıştan sonraki 1 yıl içinde mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir.¹¹⁴

Ancak bu çalışmada önemli sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak, mevcut hasta tanılarına ait verilerin idari verilere dayanarak alınması, hastalıkların klinik şiddetinin

idari verilerde kodlanmamış olmasıdır. Bu nedenle, sağkalım analizinde bu önemli değişken dikkate alınamamıştır. Ayrıca, yeni veri tabanlarının bazılarında taburcu olduktan sonra mortaliteyi belirlemek mümkün olmadığından, yeni veri doğrulaması hastane içi mortaliteyi tahmin ederek yürütülmüştür. Ek olarak, bu yeni modelin yalnızca gelişmiş ülkelerde doğrulanmış olmasıdır. Yöntemin gelişmekte olan ve ekonomik olarak geçiş yapan ülkelere genel olarak uygulanabilirliğinin daha fazla değerlendirme gerektirmesi de ifade edilmiştir.¹¹⁴

CCI hastane mortalitesini tahmin etmek için geliştirildiğinden, hastanede kalış süresi, hizmet kullanımı ve maliyet gibi sağlık kaynağı kullanımını tahmin etme performansı daha fazla araştırma gerektirmektedir.¹¹⁴

2.3.7. Glasgow Koma Skoru (GKS)

YBÜ’de akut beyin hasarı, travma gibi durumlarda nörolojik durumun hızlı bir şekilde değerlendirilip derecelendirilmesinde ve tedavi izleminde en sık kullanılan ölçektir. Sözel, göz ve motor yanıtın değerlendirildiği 3-15 aralığında puan verilen bu skorlamada tüm komutları en üst düzeyde yerine getiren hasta 15 puan alırken, tüm komutlara cevapsız olan hasta 3 puan alır. Ancak entübe, sedatize ve afazik hastalarda beyin sapı fonksiyon bozukluklarının evrelerini gerçekte yansıtamaması bu skorun bir eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır.⁸⁹ GKS hesaplanmasında kullanılan parametreler Tablo 11’de gösterilmiştir.¹¹⁵

Santral Sinir sistemi birçok farklı faktöre duyarlıdır, sepsisin yoğun enflamatuar yanıtının beyin fonksiyonunu etkilemesi genellikle beklenir. Sepsis’e eşlik eden karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu da ensefalopatiye neden olabilir; ancak, sepsiste sistemik organ yetmezliği olmasa bile ensefalopati olabileceği unutulmamalıdır.¹¹⁶

Sepsis’in birçok komplikasyonu arasında septik ensefalopati (SE) en sık görülen komplikasyon olarak kabul edilir ve sepsisli hastaların %9-71’inin ensefalopati semptomları gösterdiği tahmin edilmektedir. SE geri dönüşümlü bir sendrom olarak tanımlanmış olsa da çalışmalar sepsis çözüldükten sonra hastalarda uzun süreli bilişsel

ve depresif bozukluklar olduğunu göstermektedir. Bu bilişsel ve zihinsel semptomlardan kurtulma genellikle yavaştır.¹¹⁷

SE'nin yüksek mortalite ile ilişkisi bilinmektedir. Bu mortalite yüksekliğinin, GKS ile belirlenen SE seyrinin yoğunluğu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır, bu çalışmalardan elde edilen veriler sinir sistemi işlev bozukluğunun sepsis ölüm oranını belirleyen temel faktör olduğunu göstermektedir.¹¹⁷

Eidelman ve ark. tarafından 1996 yılında yayımlanan bir çalışmada SE, GKS ile derecelendirildiğinde mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir; 15 puan %16 mortaliteye, 13-14 puan %20'ye, 9-12 puan %50'ye ve 3-8 puan %63 mortaliteye sahip olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bakteriyemi varlığı ensefalopati ile ilişkilendirilerek; ensefalopatisi olmayan septik hastaların %13'ünde, ensefalopatisi olan hastaların %59'unda bakteriyemi olduğu görülmüştür. Ek olarak SE'li hastalarda BUN ve bilirubin düzeyleri yükselmişti, APACHE II skorları artmıştı ve böbrek yetmezliği insidansı daha yüksek olarak raporlanmıştır.¹¹⁸

Tablo 11. GKS (Glasgow Koma Skalası)¹¹⁵

Göz Açma	Sözel Yanıt	Motor Yanıt
4. Spontan 3. Konuşma ile 2. Ağrı ile 1. Yanıt Yok	5. Oriyente 4. Cümleler 3. Kelimeler 2. Sesler 1. Yanıt Yok	6. Emirlere Uyuma 5. Ağrıyı Lokalize Etme 4. Fleksiyon/Ağrıyla Geri Çekilme 3. Ağrıyla Anormal Fleksiyon 2. Ağrıyla Ekstansiyon 1. Yanıt Yok

2.4. Sepsis Tanısındaki Biyobelirteçler

2.4.1. CRP

Molekül ağırlığı 106 Kilodalton (kDa) olan karaciğerden sentezlenen 187 aminoasit (aa) içerikli 5 alt üniteye sahip pentraksin ailesine ait bir akut faz proteindir.¹¹⁹ Tillett ve Francis tarafından 1930 yılında *S. pneumoniae* ilişkili pnömonili hastalarda keşfedilmiştir.¹¹⁹

Yaklaşık 20 saatlik bir yarılanma ömrü vardır. İnflamatuar bir uyarandan 4-6 saat sonra kanda seviyesi yükselerek 24-38. saatte maksimum düzeye ulaşır. Enflamasyon ve doku hasarı boyunca seviyesi yüksek seyreder. Enflamasyon sona erdikten 3-5 gün içinde ise normal seviyesine iner.¹²⁰

CRP seviyesi yalnızca enfeksiyöz enflamasyon durumlarında yükselmemektedir. Cerrahi girişim, travma, bazı onkolojik hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıklar da CRP'yi yükselten diğer nedenler arasındadır.^{121,122} Birçok çalışmada tek CRP ölçümünden ziyade seri ölçümlerin prognoz ve tedavi takibinde daha yararlı olduğu belirtilmiştir.¹²³

Silvestre ve ark. 2009 yılında 158 hasta ile yaptıkları çalışmada ise CRP düzeylerinin sepsis tanısı ve prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olmadığını ifade etmişlerdir.¹²⁴ Tek başına duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımı kan dolaşımı enfeksiyonları hakkında daha fazla fikir vermektedir.¹²⁴

2.4.2. PCT

PCT sağlıklı kişilerde tespit edilemez düzeylerdedir, ancak pro-enflamatuar uyarılara, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak hızla yükselir.¹²⁵ 30 çalışmanın (3244 hasta) yer aldığı bir meta-analizde, PCT'nin kritik hastalarda sepsis için %77'lik bir birleştirilmiş duyarlılığı ve %79'luk özgüllüğü bulunmuştur.⁴⁸

Geliş PCT düzeyleri bakteriyel enfeksiyonun hassas bir belirteçidir ve yükselme derecesi hangi hastaların olumsuz sonuçlar (mortalite veya YBÜ'ye yatış) açısından daha büyük risk altında olduğunu belirleyebilir. Sepsis belirtileri gösteren semptomlarla başvuran hastalar için yararlı bir tanı ve prognoz biyobelirteci olduğu söylenmiştir.¹²⁶

Bununla beraber olan 1769 adet YBÜ hastasını kapsayan kanıt kalitesi düşük 3 çalışmanın meta-analizi, kısa süreli mortalite, YBÜ'de kalış süresi veya hastanede kalış süresi açısından herhangi bir fark bulamamıştır.⁴⁹

Toplum kökenli pnömoni (TKP)'nin tedavisine ilişkin yayımlanmış kılavuzlar, PCT düzeyine bakılmaksızın TKP'si olan hastalarda antimikrobiyallerin başlanması önermektedir.¹²⁷

2021 Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Kılavuzu, PCT için fayda yönü, maliyetinin bilinmemesi ve sınırlı bulunabilirliği nedeniyle, antibiyoterapi başlanması adına zayıf bir öneri yayımlamıştır.⁴⁹

PCT hem kritik hastalarda hem de kritik olmayan hastalarda, tedavinin başlatılmasına ek olarak tedavinin kesilmesi için de kapsamlı şekilde incelenmiş olup, antimikrobiyallerin ne zaman kesileceğine karar vermek için klinik değerlendirme ile birlikte PCT ölçümleri yapmanın istenmeyen etkileri minimal kabul edilmiş ve bu kötü etkilerin potansiyel faydalardan daha ağır basmamakta olduğu fikrine varılmıştır.^{128,129} Maliyet-etkinliği hakkında sınırlı veri mevcuttur, ancak tek bir merkez çalışması, farklılaşmamış sepsisli tıbbi YBÜ hastasında PCT rehberliğinde antibiyotik ile ilişkili hastane maliyetlerinin azaldığını bildirmiştir.¹³⁰

2.4.3. Laktat

Enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda laktat düzeyinin mortalite ile ilişkisi iyi bilinmektedir.^{131,132} Yüksek laktat, sepsis-3 septik şok tanımının bir parçasıdır.¹³³

Laktatın, klinik olarak sepsis şüphesi olan yetişkin hastalarda tarama için de kullanılabileceğini öne süren birçok çalışma bu bağlamda laktat kullanımını değerlendirmiştir.^{134,135} Bu çalışmalarda yüksek bir seviyeyi belirleyen laktat hassasiyetleri 1,6 ile 2,5 mmol/L arasında değişmektedir. Duyarlılıklar %66 ila 83 arasında değişmiş, özgüllükler %80 ila 85 arasında tespit edilmiştir. Üç çalışmadan elde edilen toplu pozitif ve negatif olabilirlik oranları sırasıyla 4,75 ve 0,29 olarak bulunmuştur.

Morris ve ark. tarafından yapılan 3063 hastayı ve 8 adet sonuçları tutarlı olmayan çalışmayı kapsayan sistematik bir gözden geçirmede, başvuru sırasındaki laktat ölçümlerinin kullanılması ile mortalitenin azalması arasında bir ilişki göstermiştir, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.¹³⁶

Özetle, yüksek laktat seviyesinin varlığı, sepsis şüphesi olan hastalarda nihai sepsis tanısı olasılığını önemli ölçüde artırır ve laktat değerlerinin normal aralıkta tespit edilmesi bu olasılığı azaltır. Ancak laktat, tanıyı tek başına ekarte edecek veya dışlayacak kadar duyarlı veya özgül değildir. Laktat testi, kaynakların sınırlı olduğu birçok ortamda kolaylıkla bulunamayabilir. 2021 Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Kılavuzu'nda, sepsis şüphesi olan ancak doğrulanmamış vakalarda sepsis olasılığını belirlemek için serum laktatının ek test olarak kullanılmasını destekleyen zayıf bir öneri vardır.⁴⁹

2.4.4. Platelet

Trombositopeni, trombosit sayısının 150.000/ μ L'nin altına düşmesi olarak tanımlanır.¹³⁷ Ağır trombositopeni trombosit sayısının 50.000/ μ L'nin altına düşmesidir ve YBÜ'de takipli bir hastada ağır trombositopeni önemli sonuçlara yol açabilir.¹³⁸

Trombositopeni sepsis hastalarında sıklıkla bulunabilmekte, YBÜ'ye kabul edilen hastalarda sıklığı %20 ile %50 arasında değişmekte, YBÜ'de kalınan süre boyunca aynı oranda hastada trombositopeni gelişmekte, bu durum sepsis tanısında yol göstermektedir.¹³⁹ Sepsisli hastalarda ağır trombositopeni sıklığı %5 ile %20 arasında değişebilmektedir.¹⁴⁰ Trombosit sayısının sepsis şiddeti ile korele olduğu, trombositopeninin artmış mortalite riskiyle bağımsız bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁴¹

2.4.5. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

NLR, tam kan tetkiki (CBC) değerlerine dayalı sistemik enflamasyonun bir göstergesidir. Genel olarak, kan nötrofil sayısı enflamatuvar hastalığın ilerlemesiyle artar; ancak, kaşeksi gibi belirli durumlarda, nötrofil sayısı artmaz ve hastalığın ilerlemesini değerlendirirken "yanlış negatif" duruma neden olur. Lenfosit sayısı, bir hastanın bağışıklık durumunu yansıtır ve genellikle enflamatuvar hastalık ilerledikçe azalır; ancak, bu azalma nispeten gecikir ve hastalığın ilerlemesini iyi yansıtmayabilir.¹⁴²

Son zamanlarda, alışmalar NLR'nin hasta sağ kalımını tahmin etmede tek başına nötrofil sayısından veya tek başına lenfosit sayısından daha güvenilir olduğunu bildirmiştir. NLR basit, ucuz ve kolayca elde edilebilir. Özellikle enflamatuvar hastalıkta, hastalığın ilerlemesiyle artar ve bu artış bazı hastalıkların gelişimiyle tutarlıdır.^{142,143}

Forget ve ark. tarafından 2017 de yayımlanan çalışmada, geriatrik olmayan ve sağlıklı Belçikalı yetişkinlerde ortalama NLR 1,65 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, sağlıklı bir Güney Koreli popülasyondan (n = 12.160) elde edilen veriler, tüm yaşlardaki ortalama NLR'nin 1,65 olduğunu ve erkek ve kadınların ortalama NLR'sinin sırasıyla 1,63 ve 1,66 olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar, NLR'nin farklı etnik kökenler arasında benzer olabileceğini ve 1,65'lik bir NLR'nin sağlıklı hastalar için bir referans değeri olarak önerilebileceğini göstermektedir.^{144,145}

NLR ile mortalite arasındaki ilişki sepsisli hastalarda araştırılmış olsa da NLR ile klinik prognoz arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir.¹⁴⁶ Genel olarak, NLR hem sistemik enflamatuvar hastalığın ortaya çıkması hem de enflamasyon derecesi ile artar. Ancak, sepsiste NLR'nin kesin prognostik değeri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.¹⁴²

şiddetli kızamık, Batı Nil ensefaliti, Ebola, Solunum Sinsityal Virüsü (RSV), influenza A H1/N1 gibi birçok viral enfeksiyonda platelet sayısı ve lenfosit sayısı paralel şekilde seyretmekte ve bu durum hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. COVID-19 takiplerinde iyileşme döneminde trombosit sayısındaki pik sayısı ve PLR artış gösteren hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu ortaya koyulmuştur.¹⁴⁷

Lenfopenik seyirli sepsis hastalarında PLR için 377,50'lik kesim noktası %67,5 duyarlılık ve %64,1 özgüllük tespit edilmiş olup PLR maliyet-ekin bir test olarak yorumlanmıştır.¹⁴⁸

2.4.6. Albümin

Serum albüminin onkotik etkisinin yanında oksidatif hasara karşı koruma özelliği de bilinmektedir. Ayrıca oksidatif hasar varlığı, sağlıklı sepsis hastaları da dahil olmak üzere hastalıklı deneklerde albüminin bağlanma özelliklerini bozmaktadır.¹⁴⁹

Sepsis ile hipoalbümineminin güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve bu hastalarda hipoalbümineminin hastaneye yatış oranını artırdığı bilinmektedir. Sepsis dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda ilk başvuruda tespit edilen hipoalbüminemi ile hastanede ölüm oranı arasında pozitif ilişki vardır.¹⁴⁹ YBÜ’de erken dönemde düşen düzeyleri, sepsis ve organ yetmezliği geliştiren hastalarda artan ölüm riskiyle ilişkilidir.¹⁴⁹

2.4.7. Presepsin

2.4.7.1. Presepsinin özellikleri

Presepsin ilk kez 2004 yılında sepsis belirteci olarak tanımlanmış yeni bir biyobelirteç olup CD14’ün bir alt türüdür.¹⁵⁰ CD14, monositler, makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, B hücreleri, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir.^{151,152}

Presepsin plazmada bulunur ve üretimi enfeksiyonla ilişkilidir. T ve B hücreleri ile etkileşerek hücresel ve humoral bağışıklığın düzenleyici faktörlerinden olduğu bilinmektedir.¹⁵³

Presepsinin enfeksiyon başlangıcından 2 saat sonra arttığı 3 saat sonra pik yaptığı 4-8 saatte yavaş yavaş düştüğü görülmüştür. Yarılanma ömrü 4-5 saattir.¹⁵⁴

Presepsin konsantrasyonunun ölçümünün sepsis tanısında, ağırlığının değerlendirilmesinde terapötik müdahalelere yanıtın izlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde düşük konsantrasyonlarda bulunan presepsin sepsiste IL-6’dan daha erken yükselmektedir.^{155,156}

Hemodiyaliz alan bireylerde anlamlı olarak serum presepsin düzeylerinin arttığı görülmüş, hemodiyaliz almayan bireylerde ise glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerinin azalması ile bağlantılı olarak presepsinin serum seviyelerinin yükselebileceği ifade edilmiştir. Bu nedenle gelecek çalışmalarda kronik böbrek hastalarında sepsis tanısı koyabilmek için presepsine ait bir eşik değer belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁵⁷

Ölen bireylerde yaşayanlara kıyasla başlangıçta bakılan presepsin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüş özetle presepsin, sepsis prognozunu tahmin etmede değerli bir parametre olarak değerlendirilmiştir.¹⁵⁸

2.4.7.2. Presepsinin oluşum mekanizması

PAMP tanınması TLR ailesi aracılığıyla olmaktadır. Gram-negatif bakterilerde bulunan LPS'nin TLR4-MD2 kompleksi tarafından tanınması kolaylaştırıcı aksesuar proteinlere gereksinim duymaktadır. Bu kolaylaştırıcı proteinlerden biri olan CD14 monosit, makrofaj, nötrofil, kondrositler, B hücreleri, dendritik hücreler, gingival fibroblastlar, keratinositler ve insan bağırsak epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir.¹⁵⁹

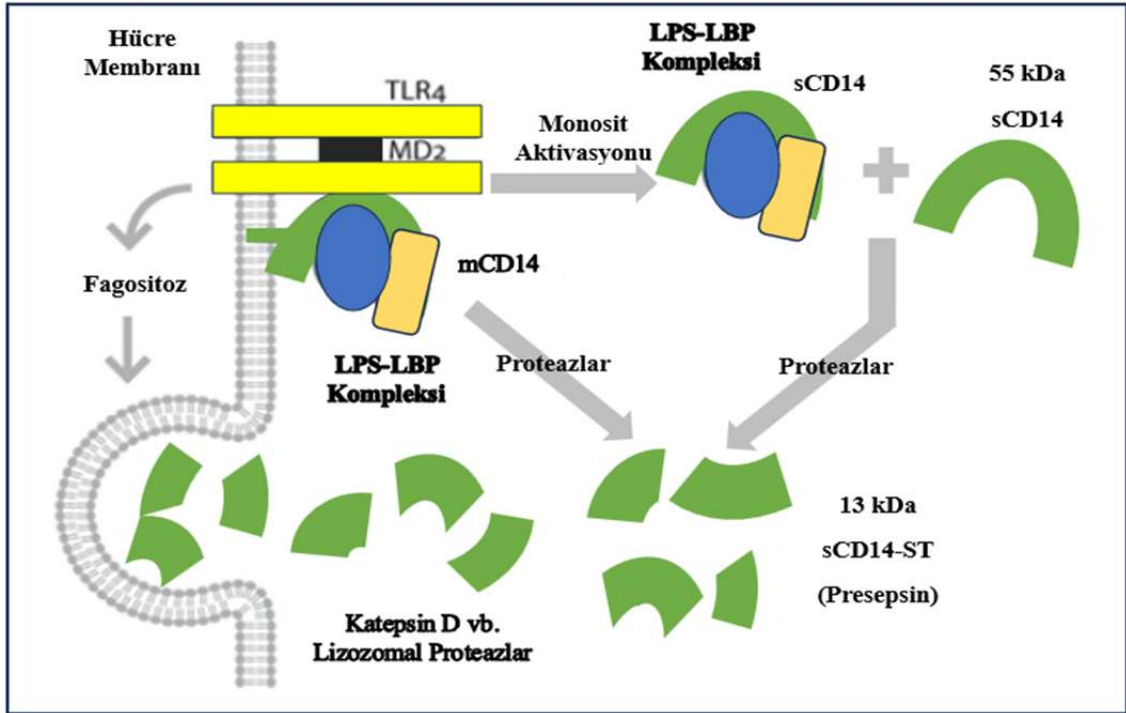
CD14, TLR2 kompleksi ile bağlanan bakteriyel molekülleri de (lipoteikoik asit ve birkaç lipoprotein) tanımakta olup fonksiyonu gram-negatif endotoksinlerinin tanınmasıyla sınırlı değildir. CD14 gram-negatif/pozitif bakteri, mantar, virüs ilişkili birçok ligandın tanınmasında görevlidir.^{160,161}

CD14'ün mCD14 ve sCD14 olarak iki formu bulunmaktadır.¹⁶² Sağlıklı insanlarda mikrogram düzeyinde plazmada iki farklı sCD14 bulunmaktadır (49 kDa ve 55 kDa). sCD14 endotel hücresi ve epitel hücresi gibi CD14 (-) hücrelerin LPS'ye karşı immün yanıtlarının düzenlenmesinde rol alır. sCD14'ün Katepsin D ve diğer proteazlarca plazmada parçalanmasıyla 13 kDa N terminal parça serbestleşmektedir. Bu parça sCD14-ST (sCD14 alt türü) ya da presepsin olarak adlandırılmaktadır.^{162,163}

Presepsin oluşum mekanizmalarından biri bakteriyel fagositoz ve membran CD14 molekülünün 27 granülosit lizozomal enzimleriyle parçalanmasıyla ilişkilidir.^{155,164}

Katepsin D'yi de içeren aspartat proteazlar presepsin üretimi ile ilişkili lizozomal enzimlerden birisidir.¹⁵⁵ Presepsinin oluşum mekanizması şekil 2'de görülmektedir.¹⁶⁵

Şekil 2. Presepsin Sentezinin Mekanizması¹⁶⁵



2.4.7.3. Enfeksiyonda Teşhis ve Prognoz Yönünden Presepsin

Doğal bağışıklık tepkisinde doğrudan yer aldığından ve konsantrasyonu enfeksiyondan sonraki saatler içinde arttığından, bakteriyel enfeksiyonu teşhis etmek için ideal bir biyobelirteç olabileceği varsayılmaktadır. Bu, orijinal çalışmalar dışında birkaç sistematik inceleme ve meta-analizde değerlendirilmiştir.

Presepsin ölçümünün araştırılan ilk klinik uygulamalarından biri, hastanın acil servise başvurusu üzerine enfeksiyonun ilk tanısında kullanılması üzerine olmuştur. Bu amaçla presepsin tek başına veya bu amaçla yaygın olarak kullanılan PCT ve CRP gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanılabilir. Presepsinin duyarlılığı (pozitif bir test için 729 pg/ml'lik bir kesim noktası değeriyle yaklaşık %95¹⁶⁶) enfeksiyonu ekarte etmek için yeterli olabilir, ancak enfeksiyonu kesin olarak belirlemek için diğer biyobelirteçler ve klinik puanlama sistemleriyle birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir.¹⁶⁷

2015 yılında yayımlanan bir meta-analiz, presepsinin sepsis teşhisi için etkili bir yardımcı biyobelirteç olduğunu, ancak tek başına kullanıldığında sepsisi saptamak veya ekarte etmek için yetersiz olduğunu gösterdi.¹⁶⁸

Ancak, PubMed, EMBASE, Web of Science ve Cochrane veri tabanlarına dayalı olarak yine 2015 yılında yayımlanan, toplam 1.815 hasta ile yapılan sekiz çalışmanın yer aldığı bir başka meta-analizde presepsinin sepsis tanısı için çok iyi bir tanısal doğruluk (EAKA=0.89) gösterdiği bildirilmiştir.¹⁶⁹

Aynı yıl, Wu ve ark. tarafından 15 Aralık 2014 tarihine kadar olan veri tabanını kapsayan 10 araştırma ve 2159 vaka içeren 9 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analiz yayımlanmış, presepsinin sepsisin erken teşhisinde ek bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, presepsinin sepsis olmayan vakaları sepsis olanlardan ayırmadaki tanısal doğruluğu orta düzeyde olarak ifade edilmiştir. Ek olarak sepsisin doğrulanması için kesin ve tek test olarak önerilmediği sonucuna varılmıştır.¹⁷⁰

Tong ve ark. tarafından 2015 yılında 3106 hastayı içeren 11 yayının dahil edildiği bir meta-analizde sepsis hastalarında presepsinin tanısal doğruluğu değerlendirilmiştir. Presepsin kullanıldığında nispeten çok sayıda atlanan veya yanlış tanı olduğunu, presepsinin tanıdaki önemli rolüne rağmen PCT, CRP ve WBC gibi rutin ölçümlerde kullanılan biyobelirteçlerle ilişkili şekilde değerlendirilmesi gerektiğini, dolayısıyla presepsinin PCT'nin yerini alması yerine PCT ile birlikte kullanılması gerektiğini ortaya çıkarmışlardır.¹⁷¹

Shozushima ve ark. geleneksel belirteçlerle beraber presepsini diagnostik açıdan değerlendirdikleri çalışmalarında presepsin düzeylerini sağlıklılarda $294,2 \pm 121,4$ pg/mL; lokal enfeksiyonu olanlarda $721,0 \pm 611,3$ pg/mL; SIRS'ı olan hastalarda $333,5 \pm 130,6$ pg/mL; sepsis hastalarında $817,9 \pm 572,7$ pg/mL; ağır sepsislilerde $1992,9 \pm 1509,2$ pg/mL olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada presepsin düzeyi tüm vaka gruplarında sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek bulunmuş, diagnostik açıdan presepsin için ROC analizinde EAKA en yüksek bulunmuştur (EAKA: Presepsin 0,845, PCT 0,652, CRP 0,815).¹⁵⁶

Mevcut kanıtlara göre presepsin, CRP ve PCT ile duyarlılık açısından karşılaştırılabilir. WBC değerindeki artış gibi CBC anormalliklerine kıyasla özgüllüğü daha yüksektir, ancak daha yaygın kullanılan PCT'ye göre önemli bir avantaj sunmayabilir.^{172,173}

Liu ve ark. sağlıklı (n=100) ve hasta (n=859) (SIRS, sepsis, ağır sepsis, septik şok) olarak iki grubu kapsayan çalışmalarında sepsis şiddetiyle presepsin düzeylerinin arttığını, sepsis teşhisi, ağır sepsis ve septik şok öngörüsünde presepsin EAKA'sının PCT'den daha büyük olduğunu, 28 gün sonunda ölen hastalarda hayatta kalanlara göre presepsin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu ve presepsin düzeylerinin PCT ve APACHE II skoru ile pozitif korele olduğunu, ancak 28 günlük mortaliteyi ön görmede tek başına kullanılan presepsinin EAKA'sının PCT ve APACHE II skorundan düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷⁴

Presepsin, KOAH alevlenmesinin pnömoniden mi enfeksiyöz olmayan bir nedenden mi kaynaklandığının ayrımında, nefrolitiazis ve SIRS semptomları gösteren hastalarda piyelonefritin bir neden olarak dışlanması, akut karın kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı yapılmasında, şiddetli yaygın enfeksiyon riski artmış olan yanık vakalarının tespit edilmesinde, öncelikle birincil nedeni sepsis olan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosunda yükselebileceği gösterildiğinden ARDS ayırıcı tanısında yararlıdır.¹⁷⁵ Ayrıca, 218 pg/ml'lik bir kesim noktası değeriyle kök hücre nakli geçiren hematolojik hastalarda bakteriyemi tanısı için ve kemoterapi gören hematolojik malignite hastalarında bakteriyel ve fungal enfeksiyon arasındaki ayrım için yararlı bulunmuştur.¹⁷⁵ Zhang ve ark. tarafından Nisan 2023'te yayımlanan 280 adet akut kolanjit hastasını kapsayan bir çalışma presepsini etkili bir biyobelirteç olarak göstermiştir. Bu çalışmada presepsin konsantrasyonu direkt bilirubin veya asetil-L-karnitin ile pozitif korelasyon göstermiştir. Presepsinin akut kolanjit şiddetini ve safra drenajı ihtiyacını tahmin etmede spesifik bir biyobelirteç görevi görebileceği sonucu çıkarılmıştır.¹⁷⁶

Presepsinin 729 pg/ml'lik bir kesim noktası değeri referans alınarak yaklaşık %95 duyarlılığı olmasıyla enfeksiyon teşhisinde veya ekartasyonunda değerli bir biyobelirteç olarak yorumlanmıştır.¹⁶⁶

Yoğun bakım ünitesinde takipli hastalarda presepsin, pro-ADM ve Miyeloid Hücreler-1 üzerinde İfade Edilen çözünebilir TREM-1 (sTREM-1) dahil olmak üzere diğer yeni biyobelirteçlerle beraber araştırılabilir, bu biyobelirteçlerin bir kombinasyonu, tek başına kullanılmalarına kıyasla sepsis tanısı için üstün olabilir.^{177,178}

Endo ve ark. acil servise veya yoğun bakım ünitesine başvuran 103 sepsis hastası üzerinde yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada presepsinin klinik kullanımını CRP, PCT ve IL-6 ile karşılaştırmıştır. Hastalar SOFA ve APACHE II skorlarına göre olumlu ve olumsuz prognoz gruplarına ayrılmış, olumlu prognoz grubundaki hastaların başvurudan sonraki 3. ve 7. günlerde tüm biyobelirteç düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Olumsuz prognozlu grupta sadece presepsin düzeyleri takipte anlamlı azalma göstermemiştir. Olumsuz prognozlu grup, olumlu prognozlu gruba göre bu çalışmada anlamlı derecede daha yüksek 28 günlük mortaliteye sahipti ($p<0,050$). Yazarlar, diğer sepsis belirteçleriyle karşılaştırıldığında, presepsin düzeylerinin takip sırasında sepsisin ağırlığı ile korelasyonu olduğunu ortaya çıkardılar. Ayrıca presepsinin çoğunlukla gram-negatif bakteriyemiye yanıtla ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen, bu çok merkezli prospektif çalışmadaki presepsin ölçümlerinin gram-negatif ve gram-pozitif kan dolaşımı enfeksiyonunu ayırt etmediğini bulmuştur.¹⁵⁵

Matera ve ark. gözlemsel, prospektif bir çalışmada sepsis şüphesi olan 58 cerrahi ve tıbbi yoğun bakım hastasını değerlendirdiler. Çalışma grubu, 28 günlük mortalite ve kan kültürü sonuçları dikkate alınarak geriye dönük olarak hayatta kalan ve hayatta kalmayan alt gruplara, pozitif ve negatif mikrobiyolojik sonuç alt gruplarına ayrıldı. Elde edilen sonuçlara göre, hayatta kalmayan alt grupta ve kan kültürü pozitif olan hastalarda presepsin konsantrasyonları ilk başvuruda, 24-48. saatte ve 7. günde anlamlı derecede yüksekti. Çok değişkenli analizin sonuçları, presepsinin ilk başvurudaki prognoz belirteçleri arasında bağımsız bir öngörücü olduğunu gösterdi. Bu sonuçlara dayanarak, yazarlar presepsini ağır sepsisli hastalarda ilginç bir prognostik ve tanısal biyobelirteç olarak değerlendirmişlerdir.¹⁷⁹

Hastaneye yatırılan pnömonili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada serum presepsin düzeyi kullanılarak 30 günlük mortaliteyi tahmin etmek için optimum kesim noktası 470 pg/mL olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada kreatinin düzeyleri ile orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir.¹⁸⁰

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda presepsin yıkımını değerlendiren bir çalışmada 1206 pg/mL olan optimum kesim noktasında duyarlılık %87,5, özgüllük %74,5, pozitif prediktif değeri %61,8 ve negatif prediktif değeri %92,7 olarak ölçülmüştür. Ancak presepsinin doğruluğu bu çalışmada ileri evre sirozda ve böbrek yetmezliği varlığında azalmış, bunun en büyük nedeni olarak da enfekte olmayan

hastalarda presepsin seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olması olarak ifade edilmiştir. Ek olarak presepsin kullanılarak sirozlu hastalarda kısa dönem mortalitenin ön görülmesi mümkün olmamıştır.¹⁸¹

Daha yüksek presepsin değerleri, PCT'de gözlenene benzer şekilde septik şokla ve doğal olarak kötü prognoz ile ilişkilidir.¹⁸²

2.4.8. Preadrenomedullin (Pro-ADM)

2.4.8.1. Pro-ADM'nin Özellikleri

Adrenomedullin (ADM), adrenal korteks, böbrek, akciğer, kan damarları ve kalp dahil olmak üzere farklı dokularda sentezlenen 52 aa'lık bir peptittir. Vazodilatör, inotropik, diüretik, natriüretik ve bronkodilatör gibi biyolojik özelliklere sahiptir.¹⁸³

Dokulardaki üretimi, organlarda kan akışının devam etmesine katkı sağlar ve bakterisidal bir aktiviteye sahiptir.^{5,8,9} Dolaşıma salınan ADM'nin güvenilir ölçümü salındıktan hemen sonra otokrin ve parakrin etkilerle reseptörlerine bağlanması, dolaşımda bulunan bağlayıcı proteinlerin varlığı (Kompleman faktör H), yarılanma ömrünün kısa olması (22 dakika) ve teknik problemler nedeniyle zordur. Daha stabil olan preadrenomedullinin orta bölüm parçası (mr-proADM) veya pro-ADM düzeylerinin ADM düzeylerini yansıttığı düşünülmektedir.^{184,185}

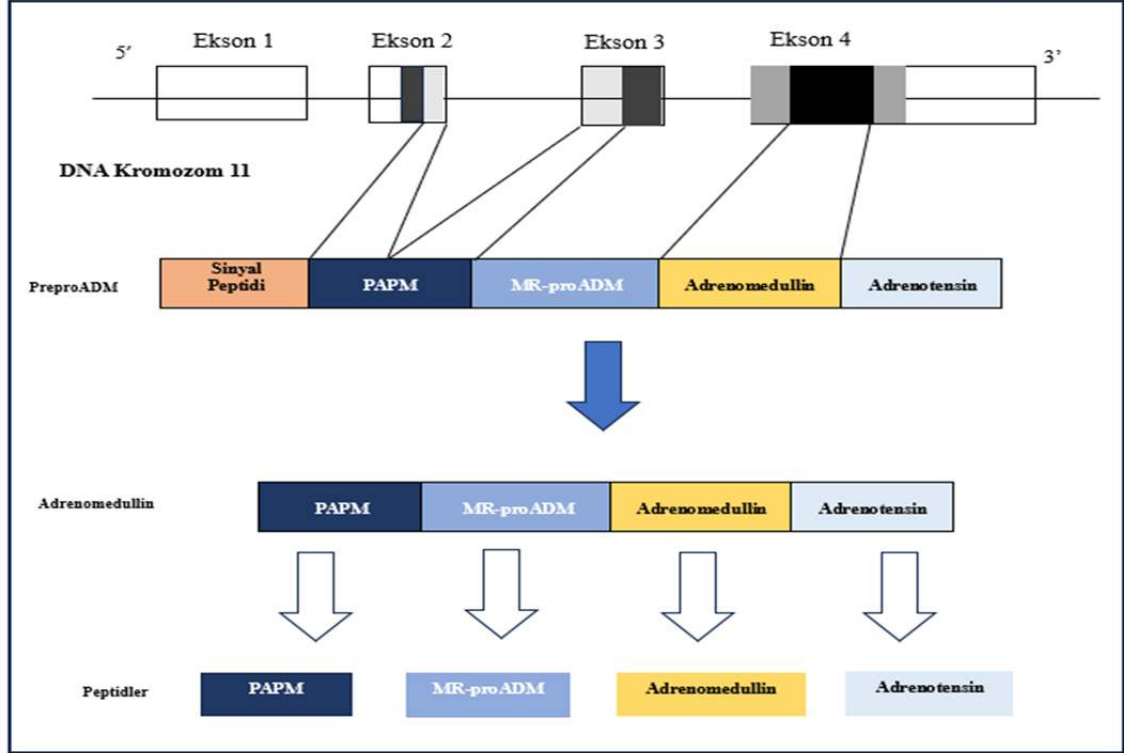
Pro-ADM, ADM'den oluşan, daha kararlı bir peptittir.^{5,8} Pro-ADM, prognostik değere de sahip olup pnömonide veya yoğun bakımda takipli daha ağır hastaları tanımlamak için kullanılabilir.⁹ Ek olarak, pro-ADM potansiyel olarak sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) ile ortadan kaldırılabilir.¹⁸⁶

2.4.8.2. Pro-ADM'nin Oluşum Mekanizması

ADM, Feokromasitoma hücrelerinden 1993 yılında izole edilmiştir.¹⁸⁷ ADM post-translasyonel modifikasyonla 185 aa içeren Preproadrenomedullin (preproADM)'den

oluşmaktadır. PreproADMnin işlenmesi sırasında sinyal peptidi, pro-ADM N terminal parçası (PAPM), mr-proADM, ADM, Adrenotensin (karboksi terminal peptid) olarak peptidler oluşmaktadır.¹⁸⁸ preproADM geni ve peptidlerin biyosentezi şekil 3'te gösterilmiştir.¹⁸⁴

Şekil 3. Pre-proADM geni ve PAPM, mr-proADM, Adrenomedullin, Adrenotensin peptidlerinin biyosentezi¹⁸⁴



2.4.8.3. Enfeksiyonda Teşhis ve Prognoz Yönünden Pro-ADM

Pro-ADM belirtecini kullanımı çeşitli eşlik eden hastalığı olan hastalarda değerlendirilmiştir. Kanserli kritik hastalarda pro-ADM, PCT ve CRP'den daha yararlı bir şekilde kan dolaşımı enfeksiyonlarını tahmin etmede umut verici bir role sahiptir. Bu iki biyobelirteç, belgelenmiş enfeksiyonları olan hastalarda antimikrobiyal tedaviye yanıtın prognostik analizinde CRP'den üstündü. Ancak, pro-ADM, tüm ateşli hastalarda yanıt tahmin etmede PCT'den üstündü ve tedaviye yanıt vermeyenler arasında artmış seviyeler göstermesi bakımından benzersiz olarak bulunmuştur.¹⁸⁹

Angeletti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, dahiliye ve cerrahi servislerinde yatan 200 sepsis, 90 SIRS olgusu ve 30 sağlıklı gönüllüde PCT ve pro-ADM beraber kullanımı araştırılmış. Bu iki belirteç, 200 sepsis olgusunda, SIRS olguları ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, PCT ve pro-ADM belirteçlerinin birlikte kullanımı, septik olguların %99,8'ini saptamış olduğu tespit edilmiştir.¹⁹⁰

Travaglino ve ark. acil servise ateş ve sepsis şüphesi ile gelen hastalarla yaptığı çalışmada pro-ADM düzeylerini hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek (ortanca değer 0,85 nmol/L'ye 0,5 nmol/L), hastalarda APACHE II skoru ile pro-ADM düzeyleri ve PCT düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulduklarını rapor etmişlerdir.¹⁹¹

YBÜ'ye kabul edilen şiddetli sepsis ve septik şok hastalarını kaydeden iki merkezli prospektif gözlemsel bir kohortta, pro-ADM ve laktat mortalite ile ilişkilendirilmiştir. İlk 12 saat içinde ölçülen pro-ADM yüksek olarak sonuçlanan hastalarda mortalitenin 8,5 katına çıktığı, SOFA $\leq$ 6 olan hastalarda, SOFA skoruna pro-ADM'nin eklenmesi, SOFA'nın eksitus olan vakaları tespit etme yeteneğini artırdığı tespit edilmiştir.¹⁹²

Elke ve ark. tarafından sepsis şiddetini ve tedavi yanıtını araştırmak amacıyla yapılan sepsis (142 vaka) veya septik şok (977 vaka) ile izlenmiş olan toplam 1089 kişiyi kapsayan büyük bir randomize kontrollü çalışmada, sepsis tanısı konulduktan sonraki ilk 24 saat içindeki pro-ADM düzeyi 7 günlük ve 90 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. PCT düzeyleri azalan ancak 1. veya 4. günde pro-ADM düzeyleri sürekli yüksek olan hastaların önemli ölçüde daha yüksek bir mortalite riski vardı.¹⁹³

Andrés ve ark. ait bir çalışmada enfeksiyonu olan, sepsisteki ve septik şoktaki 213 hastada SOFA Skoru'nda değerlendirilen organ yetmezliği parametreleri (solunum, koagülasyon, kardiyovasküler, nörolojik ve renal) pro-ADM, Laktat, PCT ve CRP için değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde, pro-ADM beş farklı parametrenin de bağımsız bir öngörücüsüydü. Buna karşılık, laktat üçünü (pıhtılaşma, kardiyovasküler ve nörolojik), PCT ikisini (kardiyovasküler ve renal) tahmin etmiştir. CRP'nin ise, SOFA'nın bireysel bileşenlerinden hiçbirini tahmin etmediği gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği bu çalışmada değerlendirilmemiştir.¹⁹⁴

Başka bir çalışmada 1, 3 ve 7. günlerde ölçümleri yapılan pro-ADM düzeylerinin her üçünün de mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu, üstelik laktata göre ön görünün daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Üstelik pro-ADM'nin organ yetmezliklerinden bağımsız olarak etkin olduğu ifade edilmiştir.¹⁹⁵

2.4.8.4. Enfeksiyonu olmayan vakalarda Pro-ADM

Pro-ADM sepsis dışındaki kullanımları da ön plana çıkmaktadır. Pulmoner HT tanılı hastalarda prognozu değerlendirmek için umut vadeden bir belirteçtir.¹⁹⁶ pro-ADM'nin, kan basıncı kontrolü zayıf olan KBH vakalarında antihipertansif ilaçların terapötik yoğunluğunu belirlemek için bir biyobelirteç olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁹⁷

Temmuz 2018'de yayımlanan bir incelemede yaşlılık, HbA1c, CRP, B tipi natriüretik peptit ve vücut kitle indeksinin daha yüksek değerleri, sigara içme öyküsü ve tahmini GFR kaybı hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde pro-ADM konsantrasyonlarının artmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.¹⁹⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi, Verilerin Toplanması

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13 Ekim 2023 tarihli 137/26 no'lu kararıyla başlanmıştır. Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2024-16443 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma ÇÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı YBÜ'ye 27 Ekim 2023-23 Ağustos 2024 tarihleri arasında sepsis ve septik şok tanısı ile yatışları yapılan hastalarda prospektif olarak yürütüldü. Kontrol grubu olarak ÇÜTF polikliniklerine başvuran hastalar prospektif olarak seçildi.

Vaka grubu olarak SOFA skoru 2 veya daha fazla olan ve en az bir adet enfeksiyon odağı bulunan, sepsis veya septik şok tanısı ile yoğun bakım kliniğinde takip edilen, 18 yaşından büyük, gebe olmayan, aydınlatılmış onam formu hasta veya yakınları tarafından imzalanan gönüllü hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan vaka grubuna ait hastaların yaşı, eşlik eden hastalık durumları, ilk kabulündeki ateş, nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum sayısı, GKS, ilk 24 saatte hesaplanan yatış APACHE II skoru, CCI, NEWS, MEWS, SOFA ve qSOFA skorları, yatış gününde, yatışının 3. gününde ve yatışının 7. gününde toplam 3'er defa ölçümleri yapılan presepsin, pro-ADM, CBC, biyokimya tetkikleri, laktat, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve PCT değerleri, INR ve D-dimer, takip süresindeki kültür sonuçları (kan, idrar, solunum yolu, intraabdominal alan, cerrahi alan ve diğer vücut sıvıları) ve enfeksiyon odakları kayıt altına alındı. Hastalar yoğun bakım süreci sonundaki, 7 gün, 14 gün ve 28 gün sonundaki mortalite durumlarına göre hayatta kalan ve eksitus olan hastalar olmak üzere gruplandı. Yatış anında var olan veya ilk 48 saat içerisinde gelişen enfeksiyonlar geliş enfeksiyonu olarak kabul edildi. Etken belirleninceye kadar vakalara ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Enfeksiyon etkeninin toplum kökenli olduğu düşünülüyse sefalosporin grubu veya piperasilin/tazobaktam, hastane kaynaklı etken şüphesi olduğunda ise karbapenem grubu öncelikle başlandı; gereken vakalara glikopeptid grubu ve antifungal tedavi eklendi. Çalışmaya alınan vakalar 7, 14

ve 28 günler sonunda klinik olarak yeniden değerlendirildi. Başlanan antibiyoterapi rejimine takiplerde dirençli etken tespit edildiğinde bu hastaların çalışmadan çıkarılması planlandı; ancak takipte hiçbir vakada böyle bir duruma rastlanılmadı.

Kontrol grubu olarak, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden aynı veya benzer olan ve dahiliye/cerrahi polikliniklerine başvuran enfeksiyon bulguları tespit edilmeyen, immünsüpresif/immünmodülatör ilaç kullanmayan gebe olmayan ve diyabetes mellitus (DM) tanısı olmayan hastalar seçildi. Kontrol grubundaki olgularda da vaka grubu ile karşılaştırılması için presepsin ve pro-ADM dışında hastalık şiddeti göstergesi olarak CBC, rutin biyokimya, CRP, ESH ve laktat değerleri kaydedilerek presepsin ve pro-ADM moleküllerinin tanısal ve prognostik değeri araştırıldı.

3.2. Analizlerin Yapılması

3.2.1. İnsan Presepsin ELISA Kiti ve İnsan pro-ADM ELISA Kiti Analizi

Vaka grubunda plazma presepsin ve pro-ADM tespiti için antibiyoterapi öncesi yatış gününde, yatışının 3. gününde ve yatışının 7. gününde olmak üzere 3 defa kan alındı. Kan örnekleri iki adet etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren Eppendorf tüpüne her biri 5 mL olacak şekilde aktarıldı. Kontrol grubunda ise sadece bir defa EDTA içeren tüpe her biri beş cc iki adet kan örneği alındı. Vaka ve kontrol gruplarına ait presepsin ve pro-ADM tespiti için laboratuvara gönderilen tüm kanlar 30 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hasta serumlarının her biri yedeklenme amacıyla iki adet Eppendorf tüpüne konularak presepsin ve pro-ADM tetkiklerinin analizi için çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı.

Serum örneklerinin presepsin ve pro-ADM düzeyleri ÇÜTF Merkez Laboratuvarı’nın Sunred® (Çin) marka ticari mikro Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti kullanılarak Sandwich-ELISA yöntemi ile 450 nm’de manuel çalışıldı. Manuel yıkama cihazı (Combiwash) kullanıldı. Sonuçlar Triturus cihazının

spektrofotometresinde okutuldu. Örnek tekrarı gerektiğinde yedeklenmiş numunelerden çalışıldı.

3.2.2. Diğer Analizler

CBC için Beckman Coulter DxH800® (Brea, ABD), biyokimya tetkikleri için Beckman Coulter AU5800® (Brea, ABD), CRP ve laktat için Beckman Coulter IMMAGE® 800 (Brea, ABD), prokalsitonin için Beckman Coulter UniCel DxI® 800, koagülasyon parametreleri için STA R Max³ Stago® (Paris, Fransa) marka cihazlar ile çalışma yapılmıştır. Tüm değişkenlere ait birimler tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Ölçümü Yapılan Değişkenlere Ait Birimler

DEĞİSKEN	BİRİM	DEĞİSKEN	BİRİM
WBC	1/ μ L	CRP	mg/L
Nötrofil sayısı	1/ μ L	PCT	ng/mL
Lenfosit sayısı	1/ μ L	ESH	mm/saat
Hemoglobin	g/dL	Laktat	mmol/L
Platelet	1/mL	AST	U/L
D-dimer	μ g/mL	ALT	U/L
INR	Saniye	ALP	U/L
BUN	mg/dL	GGT	U/L
Kreatinin	mg/dL	Total bilirubin	mg/dL
Sodyum	mmol/L	Direkt bilirubin	mg/dL
Potasyum	mmol/L	İnsan presepsin	ng/mL
Albümin	g/L	İnsan pro-ADM	ng/mL
Protein	g/L		

3.2.3. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı (n), yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma, medyan ve çeyreklikler (Ç1-Ç3) ile sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik değerlendirmesi yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler iki grup olan durumlarda Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla kategori olan durumlarda Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım olan durumlarda ikili grup karşılaştırmasında Student t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Bağımlı değişkenlerde zamana bağlı değişim

normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Friedman testi ile test edildi, anlamlı çıkan test sonucunda ikili zaman noktalarında farklılıklar belirlenirken düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Presepsin ve pro-ADM'nin mortalite ve septik şok ayrımında tanısal bir değeri olup olmadığı ROC eğrisi analizi ile incelendi. ROC eğrisi altında kalan alan anlamlı bulunduğunda Youden indeksi ile uygun kesim noktası belirlendi. Bu değere özgü tanısal ölçütler (duyarlılık ve özgüllük) sunuldu. Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı, Odds Oranı (OR) ve güven aralıkları sunuldu. Lojistik regresyon analizinde tekil test sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olan ($p<0,050$) veya aday değişken olduğu varsayılan ($p<0,250$) değişkenler çoklu modele eklendi. Yapılan tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,050$ olarak kabul edildi. Tüm analizler IBM SPSS 20 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 99 ÇÜTF Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nden sepsis tanımına uyan vaka, 99 da enfeksiyon dışı nedenlerle polikliniklere başvuran kontrol hastası olmak üzere toplam 198 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ortalaması $60,7 \pm 15,4$ olup, en genci 21, en yaşlısı 89 yaşındaydı; yaş ortanca değeri 62 olarak bulunmuştur. Vaka grubunun yaş ortalaması $61,0 \pm 15,4$; kontrol grubunun yaş ortalaması $60,3 \pm 15,5$ olarak saptanmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,748$).

Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet oranları birebir aynı olup hem vaka hem de kontrol grubunun %62,6'sı erkek ($n=62$), %37,4'ü kadındı ($n=37$). Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,999$).

Vaka ve kontrol gruplarında, tanısal değeri araştırılan presepsin ve pro-ADM ile birlikte WBC, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, platelet, CRP, ESH, rutin biyokimya tetkikleri, laktat, NLR ve PLR'nin istatistiksel değerleri Tablo 13'te verilmiştir. Alanin aminotransferaz (ALT) ($p=0,100$) ve pro-ADM ($p=0,182$) dışındaki tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,050$).

Çalışmada kontrol grubuna göre sepsisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunan presepsin düzeyleri (EAKA=0,627), NLR (EAKA=0,892) ve PLR (EAKA=0,629) değerlerinin duyarlılık ve özgüllüklerine göre düzenlenen ROC eğrileri ve EAKA değerleri Tablo 14, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmektedir.

Çalışmadaki istatistiksel veriler değerlendirildiğinde presepsin için en yüksek duyarlılık hedeflenerek 0,701 ng/mL değeri kesim noktası olarak alındığında %81,1 duyarlılık, %46,5 özgüllük elde edilmiştir. Biyokimya laboratuvarlarındaki faydası için duyarlılık ve özgüllüğün birbirine eşit olması amaçlanarak 0,96 ng/mL değeri kesim noktası olarak alındığında hem duyarlılık hem özgüllük %58,6 elde edilmiştir. (Tablo 15).

Tablo 13. Vaka ve kontrol grupları arasında ilk gelişteki tam kan tetkiki, biyokimya, presepsin, pro-ADM, NLR, PLR ortalama, ortanca ve istatistiksel değerleri

	Grup				p
	Kontrol		Vaka		
	Ortalama ±SS	Ortanca(Ç1-Ç3)	Ortalama±SS	Ortanca(Ç1-Ç3)	
Presepsin	1,304±1,296	0,76 (0,406-1,64)	1,67±1,43	1,4 (0,75-2,03)	0,002
Pro-ADM	0,887±1,031	0,5 (0,29-1,25)	0,874±2,04	0,397 (0,28-0,64)	0,182
WBC	7298±2529	7000 (5900-8400)	17462±21121	12200 (7300-19800)	<0,001
Lenfosit	1814±712	1800 (1300-2200)	2784±14252	800 (400-1500)	<0,001
Nötrofil	4691±2220	4200 (3300-5500)	12471±9986	9880 (6145-16690)	<0,001
CRP	7,45±7,92	5,4 (3,3-10)	137,32±104,5	118 (54,7-195)	<0,001
ESH	17±25	10 (4-18)	41±28	39 (9-62)	<0,001
AST	22±8S	20 (17-23)	185±552	38 (20-78)	<0,001
ALT	22±14	18 (13-26)	125±434	21 (11-57)	0,100
BUN	15,4±6	14 (11,8-17,2)	37,5±27,2	30 (17,6-48,6)	<0,001
Kreatinin	0,79±0,49	0,71 (0,6-0,84)	1,58±1,49	1,07 (0,55-2,12)	0,002
Laktat	1,68±0,63	1,6 (1,22-2,18)	3,56±2,84	2,8 (1,7-4,8)	<0,001
Hemoglobin	14±2,2	14 (12,7-15,5)	9,7±2,2	9,7 (8-11)	<0,001
PLT (x10 ³)	248±72	240 (193-302)	182±125	183 (69-251)	<0,001
NLR	3,05±2,12	2,35 (1,74-3,56)	18,48±18,91	12,67 (6,63-24,65)	<0,001
PLR (x10 ³)	154,51±67,49	149,13 (111,3-183,9)	321,6±344,38	216,32 (93,72-456,29)	0,002

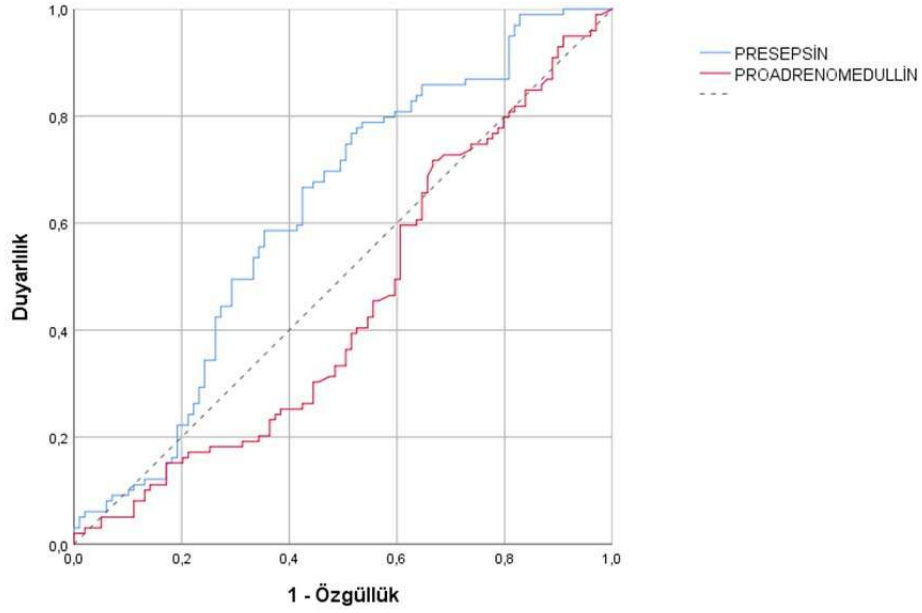
Sürekli değişkenler ortalama±SS, ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. SS: Standart Sapma Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil) NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, BUN: Kan Üre Nitrojeni, CRP: C-reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Tablo 14. Presepsin, pro-ADM, NLR ve PLR için eğri altında kalan alanlar

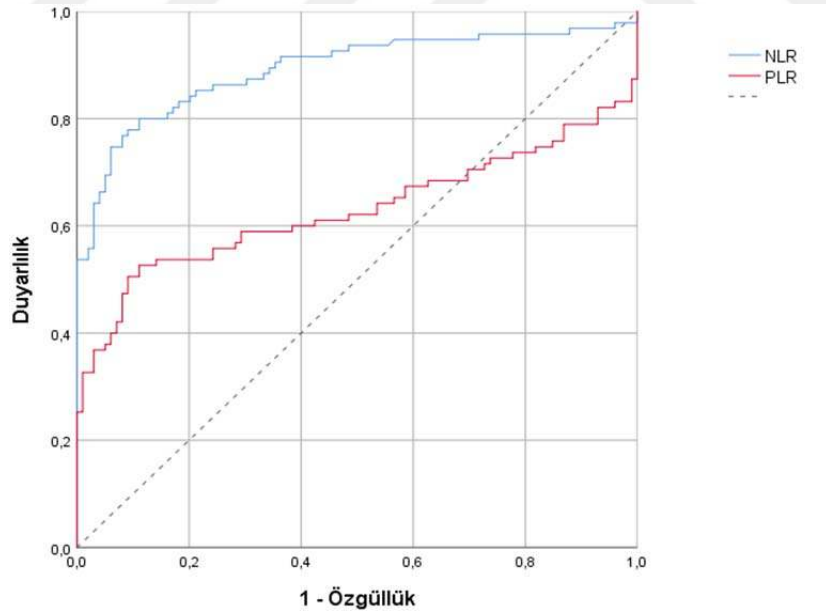
	EAKA	EAKA için %95'lik GA		p
		Alt sınır	Üst Sınır	
Presepsin	0,627	0,548	0,706	0,002
Pro-ADM	0,442	0,360	0,523	0,160
NLR	0,892	0,844	0,941	<0,001
PLR	0,629	0,544	0,714	0,002

EAKA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı

Şekil 4. Presepsin ve pro-ADM için eğri altında kalan alanlar (ROC eğrisi)



Şekil 5. NLR ve PLR için eğri altında kalan alanlar (ROC eğrisi)



Tablo 15. Presepsin için sepsis tanısını koyduran kesim noktası

Parametre	Kesim noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
Presepsin	0,701	81,1	46,5	0,276
	0,96	58,6	58,6	0,172

Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak sunulmuştur.

PLR için $209,3 \times 10^3$ değeri kesim noktası olarak alındığında %47,4 duyarlılık %88,9 özgüllük elde edilmiştir. NLR için 4,95 değeri kesim noktası alındığında hem %80 duyarlılık hem de %88,9 özgüllükte değerlendirme yaptığı tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. NLR, PLR için sepsis tanısını koyduran kesim noktası

Parametre	Kesim noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Youden İndeksi
NLR	4,95	80	88,9	0,686
PLR ($\times 10^3$)	209,3	47,4	88,9	0,415

Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Çalışmamızda presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT ölçümlerinin 0., 3. ve 7. günlerdeki zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Presepsin, CRP ve PCT'nin 0. gün-3. gün arası zamana bağlı değişimi, ayrıca presepsinin 3. gün-7. gün arasındaki değişimi, CRP ve PCT'nin 0. gün-7. gün arasındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,050$). Presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT değerlerinin zamana bağlı değerleri Tablo 17, Tablo 18, Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8 ve Şekil 9'da gösterilmektedir.

Tablo 17. Vakalarda presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin 0., 3. ve 7. gündeki ortalama veya ortanca değerleri ve zamana bağlı değişiminin istatistiksel değeri

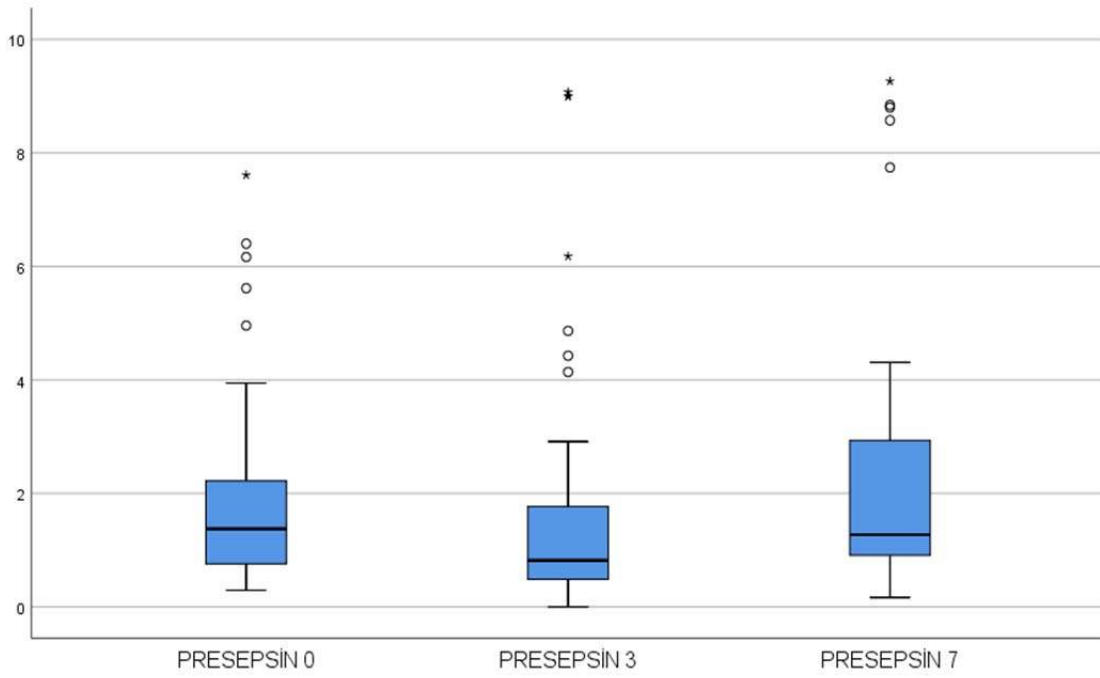
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	p
Presepsin	0. gün	1,666 $\pm$ 1,428	1,398 (0,753-2,031)	p<0,001
	3. gün	1,538 $\pm$ 1,867	0,904 (0,503-1,912)	
	7. gün	2,184 $\pm$ 2,036	1,272 (0,911-2,935)	
Pro-ADM	0. gün	0,874 $\pm$ 2,035	0,397 (0,275-0,643)	p=0,254
	3. gün	0,73 $\pm$ 1,467	0,422 (0,267-0,727)	
	7. gün	0,436 $\pm$ 0,467	0,262 (0,01-0,682)	
CRP	0. gün	137,32 $\pm$ 104,5	118 (54,7-195)	p<0,001
	3. gün	105,31 $\pm$ 86,25	81 (35-166)	
	7. gün	79,29 $\pm$ 77,24	57 (20-115)	
PCT	0. gün	10,775 $\pm$ 23,766	0,96 (0,3-4,2)	p=0,002
	3. gün	4,32 $\pm$ 13,94	0,73 (0,3-2,13)	
	7. gün	6,38 $\pm$ 20,49	0,44 (0,21-1,8)	

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS, ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. SS: Standart Sapma Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil)

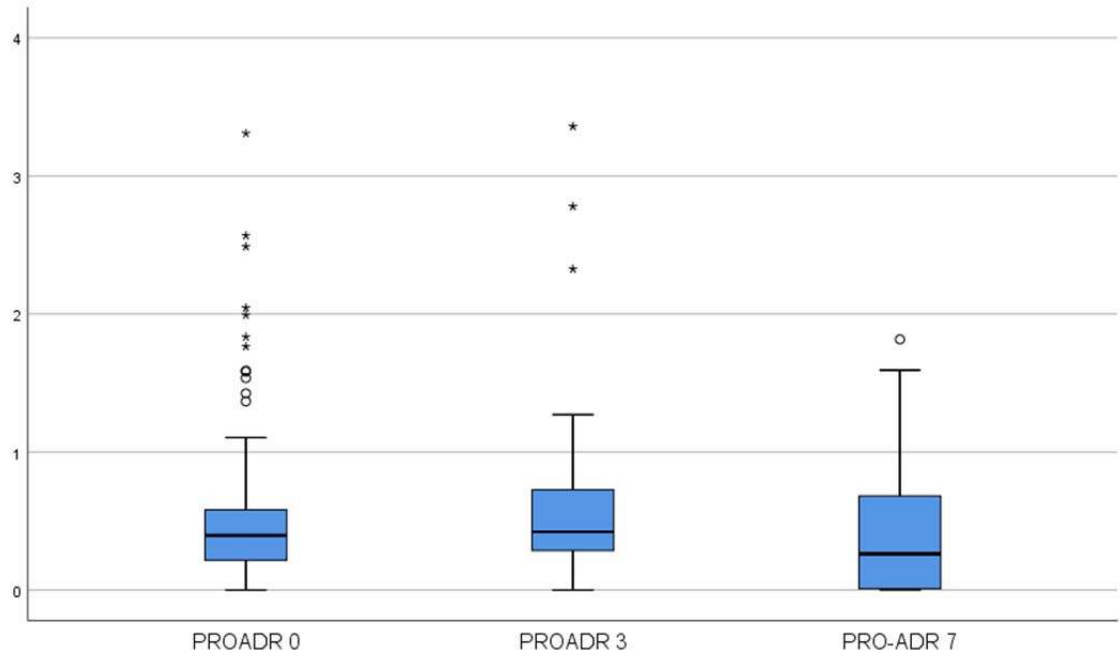
Tablo 18. Vakalarda presepsin, CRP ve PCT düzeylerinin 0., 3. ve 7. günler arasındaki değişiminin istatistiksel değeri

	0. gün-3. Gün	3. gün-7. Gün	0. gün-7. gün
Presepsin	p=0,016	p<0,001	p=0,120
CRP	p=0,039	p=0,076	p<0,001
PCT	p=0,044	p=0,951	p=0,002

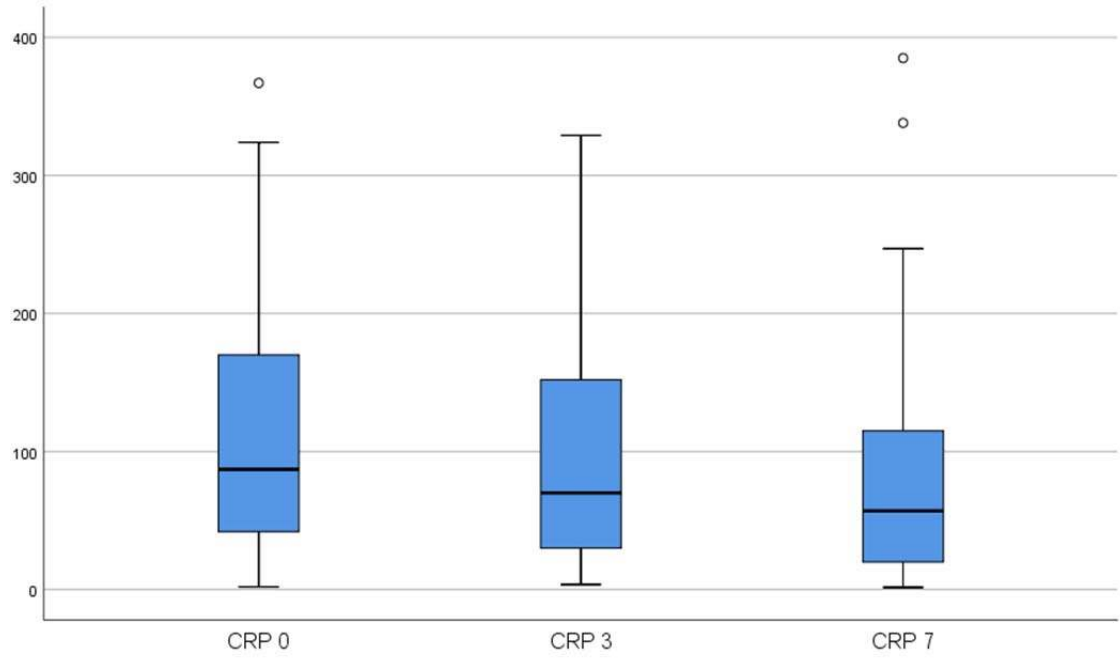
Şekil 6. Presepsin düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği (p<0,001)



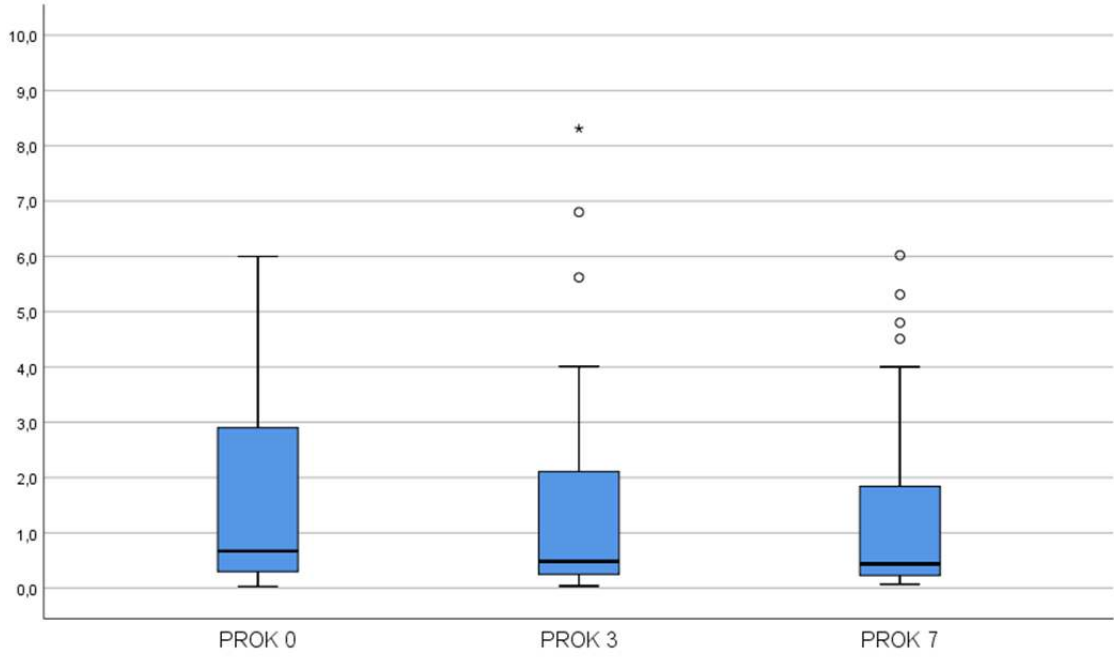
Şekil 7. Pro-ADM düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği (p=0,254)



Şekil 8. CRP düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği (p<0,001)



Şekil 9. PCT düzeylerinin zamana bağlı değişim grafiği (p=0,002)



Çalışmamız kapsamı doğrultusunda presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin 7,14 ve 28 gün sonundaki düzeylerinin mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değerleri araştırılmıştır. Seri ölçümlerin hiçbirisi mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$), 7. günde ölçülen pro-ADM'nin 28 gün sonundaki mortalite ön görüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$) (Tablo 19). Sadece 3. günde ölçülen presepsin değerlerinin 7 ve 14 gün sonundaki mortalite ön görüşü için aday olabileceği tespit edilmiştir ($p<0,250$).

Vaka grubu "65 yaş altı" ile "65 yaş ve üzeri" olarak iki grupta incelendi; presepsin ve pro-ADM'nin seri ölçümlerinin bu iki gruptaki oranları araştırılmıştır. Bu iki grup arasında bu belirteçler istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0,050$) (Tablo 20).

Tablo 19. Presepsin ve pro-ADM seri ölçümlerinin 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortaliteyi ön görmede istatistiksel değerleri

Mortalite günü			Hayatta kalan	Eksitus	p
			Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
7. gün	Presepsin	0. gün	1,376 (0,756-2,247)	1,49 (0,69-1,836)	0,869
		3. gün	0,82 (0,48-1,77)	1,41 (0,84-2,46)	0,121
	Pro-ADM	0. gün	0,396 (0,216-0,617)	0,4 (0,33-0,785)	0,494
		3. gün	0,417 (0,266-0,727)	0,45 (0,3-0,9)	0,460
14. gün	Presepsin	0. gün	1,344 (0,762-1,918)	1,491 (0,644-2,031)	0,978
		3. gün	0,718 (0,473-1,191)	1,198 (0,593-2,528)	0,067
		7. gün	1,566 (0,869-2,964)	1,146 (0,991-2,737)	0,644
	Pro-ADM	0. gün	0,398 (0,217-0,609)	0,397 (0,326-0,643)	0,789
		3. gün	0,432 (0,297-0,711)	0,356 (0,261-0,786)	0,613
		7. gün	0,343 (0,08-0,806)	0,209 (0-0,517)	0,250
28. gün	Presepsin	0. gün	1,226 (0,762-1,918)	1,461 (0,703-2,031)	0,873
		3. gün	0,718 (0,512-1,522)	1,077 (0,473-2,401)	0,410
		7. gün	1,358 (0,902-2,686)	1,147 (0,921-2,951)	0,991
	Pro-ADM	0. gün	0,408 (0,233-0,903)	0,395 (0,304-0,572)	0,536
		3. gün	0,432 (0,3-0,727)	0,369 (0,261-0,727)	0,524
		7. gün	0,455 (0,168-0,94)	0,118 (0-0,347)	0,002

Sürekli değişkenler ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil)

Tablo 20. Presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin seri ölçümlerinin 65 yaştan büyük ve küçük hastaları ayırt etmede istatistiksel değerleri

		Yaş		p
		<65	≥65	
		Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Presepsin	0. gün	1,393 (0,73-2,086)	1,413 (0,803-1,918)	0,950
	3. gün	1,116 (0,532-2,444)	0,814 (0,471-1,247)	0,168
	7. gün	1,424 (0,947-2,984)	1,146 (0,849-2,61)	0,390
Pro-ADM	0. gün	0,402 (0,323-0,581)	0,396 (0,233-0,838)	0,768
	3. gün	0,443 (0,312-0,693)	0,374 (0,234-0,786)	0,474
	7. gün	0,338 (0,01-0,828)	0,218 (0,022-0,591)	0,599

Vaka grubunun 65 yaş sınır kabul edilerek incelendiği iki grup 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortalite açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yaşın mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,050$). Yaş ile mortalite oranları ve istatistiksel değeri Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Vakaların yaşlarının 7., 14. ve 28. gün sonundaki mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değeri

	Yaş	Mortalite		Toplam	p
		Hayatta kalan (%)	Eksitus (%)		
7. gün	<65	41 (77,4)	12 (22,6)	53	0,644
	≥65	33 (71,7)	13 (28,3)	46	
14. gün	<65	31 (58,5)	22 (41,5)	53	0,425
	≥65	23 (50)	23 (50)	46	
28. gün	<65	25 (47,2)	28 (52,8)	53	0,206
	≥65	17 (37)	29 (63)	46	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Çalışmamızda mortalite oranları incelendiğinde genel mortalite %56,5 olarak tespit edilmiş, erkek vakalarda %56,4, kadın vakalarda %56,7 olarak belirlenmiştir. Mortalite ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Vaka grubuna dahil edilen hastaların komorbidite durumlarının hipertansiyon (HT), DM, astım/KOAH, kronik böbrek hastalığı (KBH), rutin diyaliz ihtiyacı, solid tümör, hematolojik malignite, nörolojik hastalık, kronik karaciğer hastalığı) solid tümör varlığı haricinde mortaliteye olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Solid tümör ile takip edilmiş ve nihai olarak eksitus olmuş hastalardan 11 tanesi akciğer kanseri (%39,3), 2 tanesi meme kanseri (%7,1), 2 tanesi beyin tümörü (%7,1), 1 tanesi kolon kanseri (%3,6), 1 tanesi over kanseri (%3,6) ve 11 tanesi diğer solid tümör tanılarından birisine sahipti (%39,3). Solid tümör ile takip edilmiş ve nihai olarak hayatta kalmış hastaların 4 tanesi akciğer kanseri (%33,3), 1 tanesi kolon kanseri (%8,3) ve 7 tanesi diğer solid tümör tanılarından birisine sahipti (%58,3). Hematolojik malignite ile takip edilmiş ve nihai olarak eksitus olmuş hastalardan 5 tanesi lösemi (%50) 5 tanesi lenfoma tanılıydı (%50). Hematolojik malignite ile takip edilmiş ve nihai olarak hayatta kalmış hastaların 5 tanesi lösemi (%62,5), 2 tanesi lenfoma (%25) ve 1 tanesi multipl miyelom tanısına (%12,5) sahipti. Nörolojik hastalık ile takip edilmiş ve nihai olarak eksitus olmuş hastalardan 1 tanesi serebrovasküler hastalık (SVH) (%16,7), 1 tanesi epilepsi (%16,7), 2 tanesi demans (%33,3), 1 tanesi kas hastalığı (%16,7) ve 1 tanesi Parkinsonizm tanısına sahipti (%16,7). Cinsiyet ve komorbiditelere ait oranlar tablo 22’de gösterilmiştir.



Tablo 22. Vaka grubunda cinsiyet, komorbiditelere göre mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri

		Mortalite		Toplam (%)	p
		Hayatta kalan (%)	Eksitus (%)		
Cinsiyet	Erkek	27 (43,6)	35 (56,4)	62 (62,6)	0,976
	Kadın	16 (43,3)	21 (56,7)	37 (37,4)	
Komorbidite	Var	41 (42,3)	56 (57,7)	97 (97,9)	0,103
	Yok	2 (100)	0 (0)	2 (2,1)	
HT	Var	22 (44,9)	27 (55,1)	49 (49,5)	0,771
	Yok	21 (42)	29 (58)	50 (50,5)	
DM	Var	18 (46,2)	21 (53,8)	39 (39,4)	0,660
	Yok	25 (41,7)	35 (58,3)	60 (60,6)	
Astım/KOAH	Var	5 (33,4)	10 (66,6)	15 (15,2)	0,392
	Yok	38 (45,2)	46 (54,8)	84 (84,8)	
KBH	Var	10 (40)	15 (60)	25 (25,3)	0,689
	Yok	33 (44,6)	41 (55,4)	74 (74,7)	
Rutin Diyaliz	Var	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (7,1)	0,448
	Yok	39 (42,4)	53 (57,6)	92 (92,9)	
Solid Tümör	Var	12 (30)	28 (70)	40 (40,4)	0,026
	Yok	31 (52,5)	28 (47,5)	59 (59,6)	
Hematolojik Malignite	Var	8 (%44,4)	10 (%55,6)	18 (18,2)	0,924
	Yok	35 (%43,2)	46 (%56,8)	81 (81,8)	
Nörolojik Hastalık	Var	4 (40)	6 (60)	10 (10,1)	0,817
	Yok	39 (43,8)	50 (56,2)	89 (89,9)	
Kronik Karaciğer Hastalığı	Var	5 (50)	5 (50)	10 (10,1)	0,659
	Yok	38 (42,7)	51 (57,3)	89 (89,9)	

Vakaların %44,4 (n=44)'ünde immünsupresif ilaç kullanımı, %30,3'ünde (n=30) son bir ay içinde en az 16 mg metilprednizolon veya eşdeğeri steroid kullanımı

kaydedildi. Bu 30 vakanın %46,7'si takipte eksitus oldu (n=14). Steroid kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,190).

Vaka grubunda kliniğe ilk kabul anında kaydedilen vücut sıcaklığı, nabız, solunum sayısı, sistolik-diyastolik kan basınçları, OAB ve GKS değerlerinin istatistiksel analizinde, geliş anında ölçülmüş olan sistolik-diyastolik kan basıncı ve GKS mortalitenin ön görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,050) (Tablo 23).

Tablo 23. Vaka grubunda tarama araçlarına ve vital bulgulara göre mortalite oranları ve istatistiksel değerleri

	Hayatta Kalan		Eksitus		Toplam		p
	Ortalama ± SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortalama ± SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortalama ± SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Tarama Araçları							
CCI	5,4±3,1	6 (3-8)	7,1±3,3	8 (5-10)	6,4±3,3	7 (3-9)	0,009
SOFA	7,1±4,8	6 (4-9)	8,8±4,6	8 (5-13)	8,1±4,7	7 (5-10)	0,034
Qsofa	1,3±0,7	1 (1-2)	2±0,9	2 (0-3)	1,7±0,9	2 (1-2)	<0,001
APACHE II	23,4±11,3	25 (19-29)	25,9±11,9	27 (17,5-33)	24,8±11,6	25 (16-32)	0,219
NEWS	7,7±3,3	7 (6-10)	10,3±2,8	10 (8,5-13)	9,2±3,3	9 (7-12)	<0,001
MEWS	4±2,1	3 (3-5)	5,8±2,4	6 (4-7)	5±2,4	5 (3-6)	<0,001
Vital bulgular							
Vücut sıcaklığı	36,8±0,8	36,6 (36,4-37)	36,6±0,8	36,4 (36,2-36,8)	36,7±0,8	36,5 (36,2-36,9)	0,194
Nabız	108±23	104 (94-124)	110±23	110 (101-122)	109±23	108 (97-123)	0,621
Solunum sayısı	24±5	24 (20-28)	24±5	23 (20-26)	24±5,1	24 (20-27)	0,990
Sistolik kan basıncı	119±26	120 (98-142)	101±19	100 (91-109)	108,7±24,1	105 (94-127)	<0,001
Diyastolik kan basıncı	68±15	67 (59-76)	60±12	59 (53-67)	63,8±13,5	61 (55-74)	0,005
OAB	83,9±16,7	86 (70-93)	74,2±13,3	72,5 (65,5-83,5)	78,4±15,6	76,3 (67-90)	0,014
GKS	13±4	15 (13-15)	9±5	10 (3-15)	10,6±5	13 (3-15)	<0,001

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sürekli değişkenler ortalama±SS, ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. SS: Standart Sapma Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil), OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skalası

Vaka grubunda kliniğe kabulünün ilk gününde ölçümleri yapıp kayıt altına alınan CCI, SOFA, qSOFA, NEWS, MEWS skorlama sistemleri, hayatta kalan ve eksitus olan hastaları ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. APACHE II skorlama sisteminin mortalite öngörmedeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,219) (Tablo 23).

Çalışmamızda vücut sıcaklığı $\geq 38,0$ °C ve $<36,0$ °C olan hastalar ile vücut sıcaklığı normal sınırlarda olan hastalar arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır. Ek olarak nabız ≥ 90 /dakika olan hastalar %82,8 (n=82) bulunmuş, mortalite ön görüşü yönünden nabız değerlerine göre ayrılan iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,421). Bu oranlar Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Vakaların vücut sıcaklığı ve nabız değerlerine göre mortalite oranları

		Mortalite		Toplam (%)	p
		Hayatta Kalan (%)	Eksitus (%)		
Ateş	< 36 veya ≥ 38	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (15,1)	0,439
	36,0-37,9 arası	37 (44,1)	47 (55,9)	84 (84,9)	
Nabız	≥ 90/dk	33 (40,2)	49 (59,8)	82 (82,8)	0,421
	< 90/dk	9 (52,9)	8 (47,1)	17 (17,2)	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Vakalar enfeksiyon odakları açısından değerlendirildi. Odak olarak üriner sistem %54,6 (n=54), alt solunum yolu %38,4 (n=38), kan %38,4 (n=38), kateter %27,3 (n=27), intraabdominal alan %20,2 (n=20), cerrahi alan ise %3 (n=3) oranında tespit edilmiştir. Vaka grubu enfeksiyon odaklarına göre mortalite oranları açısından araştırılmış, sadece VİP ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir (p=0,013). Diğer enfeksiyon odakları ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,050). Enfeksiyon odakları ve mortalite oranları Tablo 25’te verilmiştir.

Vakaların %6,1’inde gelişinde veya takipte COVID-19 Polimeraz zincir reaksiyonu (COVID-19 PCR) pozitifliği ile birlikte uyumlu klinik bulguların varlığında COVID enfeksiyonu tanısı konuldu (n=6). Bu 6 vakanın %83,3’ü takipte eksitus oldu (n=5). COVID-19 enfeksiyonu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmadı (p=0,172). COVID-19 varlığı ile mortalite arasındaki ilişki tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 25. Vaka grubunda enfeksiyon odaklarına göre mortalite oranları

Odak		Mortalite		Toplam (%)	p
		Hayatta Kalan (%)	Eksitus (%)		
Üriner sistem	Var	21 (38,9)	33 (61,1)	54 (54,6)	0,416
	Yok	22 (48,9)	23 (51,1)	45 (45,4)	
Solunum Yolu	TKP Var	6 (35,3)	11 (64,7)	17 (17,2)	0,457
	TKP Yok	37 (45,1)	45 (54,9)	82 (82,8)	
	VİP Var	4 (19)	17 (81)	21 (21,2)	0,013
	VİP Yok	39 (50)	39 (50)	78 (78,8)	
Kan	Var	12 (31,6)	26 (68,4)	38 (38,4)	0,098
	Yok	31 (50,8)	30 (49,2)	61 (61,6)	
Kateter	Var	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (27,3)	0,259
	Yok	34 (47,2)	38 (52,8)	72 (72,7)	
İntraabdominal	Var	12 (60)	8 (40)	20 (20,2)	0,130
	Yok	31 (39,2)	48 (60,8)	79 (79,8)	
Cerrahi alan	Var	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (3)	0,578
	Yok	41 (42,7)	55 (57,3)	96 (97)	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 26. COVID-19 enfeksiyonu varlığına göre mortalite oranları

		Mortalite		Toplam (%)	p
		Hayatta Kalan (%)	Eksitus (%)		
COVID-19	Var	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (6,1)	0,229
	Yok	42 (45,2)	51 (54,8)	93 (93,9)	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

YBÜ’ye kabul edilen sepsisli vakaların %61,6’sında etken tespit edilmiştir (n=61). Etken dağılımı Tablo 27’de sunulmaktadır. Vaka grubunda gram-negatif üreme %45,9 (n=28), polimikrobiyal üreme %29,5 (n=18), gram-pozitif üreme %23 (n=14) olarak tespit edilmiştir; %1 (n=1) vakada ise albicans-dışı *Candida* tespit edilmiştir. 38 vakada (%38,4) herhangi bir etken mikroorganizma saptanmamıştır. Tespit edilen etkenlerin %3’ü (n=3) toplum kaynaklıdır.

Tablo 27. Tüm enfeksiyon odakları değerlendirildiğinde saptanan etkenler

Etken	Enfeksiyon odağı	Sayı	Toplam (%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	Akciğer	4	14 (14,1)
	Akciğer ve intraabdominal bölge	3	
	Kan ve kateter	2	
	Kan ve akciğer	2	
	Kan, kateter ve akciğer	1	
	Akciğer, idrar ve intraabdominal bölge	1	
	Kateter	1	
<i>Klebsiella</i> spp.	Akciğer	3	8 (8,1)
	Kan ve idrar	2	
	Kan, kateter ve idrar	1	
	Kan ve intraabdominal bölge	1	
	İdrar	1	
KNS	Kan ve kateter	5	7 (7,1)
	Kan	1	
	Cerrahi alan	1	
<i>Enterococcus</i> spp.	Kan ve idrar	2	5 (5,1)
	Kan, kateter ve idrar	1	
	İntraabdominal bölge	1	
	İdrar	1	
<i>E. coli</i>	Kan, kateter ve idrar	1	4 (4)
	Kan, idrar ve akciğer	1	
	İdrar ve akciğer	1	
	Akciğer	1	
<i>S. aureus</i>	Kan	1	2 (2)
	Kan ve akciğer	1	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Kan	1	1 (1)
Koliform bakteri	Akciğer	1	1 (1)
Tespit edilmeyen		38	38,4

Çalışmamızda vaka grubunda bakteriyemi varlığı araştırılmıştır. Bakteriyemi saptanmış vakaların %65,8’inde gram-negatif, %34,2’sinde gram-pozitif etken kaydedilmiştir. Tespit edilen etkenler sıklık sırasına göre Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 28. Bakteriyemi mevcut olan vakalarda tespit edilen etkenler ve oranları

Etken		Sayı (%)	Toplam (%)
Gram-negatif	<i>Acinetobacter</i> spp.	9 (23,7)	25 (65,8)
	<i>Klebsiella</i> spp.	5 (13,1)	
	<i>E. coli</i>	3 (7,9)	
	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp.	2 (5,3)	
	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Pseudomonas</i> spp.	2 (5,3)	
	<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> spp.	2 (5,3)	
	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp. + <i>Enterobacter</i> spp.	1 (2,6)	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2,6)	
Gram-pozitif	KNS	6 (15,8)	13 (34,2)
	<i>Enterococcus</i> spp.	4 (10,5)	
	<i>S. aureus</i>	2 (5,3)	
	<i>Enterococcus</i> spp. + KNS	1 (2,6)	
Toplam			38 (100)

Vaka grubunda ilk 24 saatte bakılan presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT belirteçlerinin bakteriyemiye ön görmedeki istatistiksel değerleri incelenmiş, ancak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 29).

Tablo 29. Vaka grubunda ilk 24 saat içinde ölçülen presepsin, pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin bakteriyemiye ön görmedeki istatistiksel değerleri

	Bakteriyemi		p
	Yok	Var	
	Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Presepsin	1,476 (0,0785-2,395)	1,034 (0,595-1,742)	0,051
Pro-ADM	0,423 (0,301-0,581)	0,353 (0,275-0,643)	0,317
CRP	103 (52-176)	142,5 (61-274)	0,062
PCT	0,64 (0,24-3,7)	0,353 (0,275-0,643)	0,204

Sürekli değişkenler ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil)

Vaka grubunda bakteriyemi varlığının 7., 14., 28. günlerdeki mortaliteye olan etkisi araştırılmış bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,098$). Bu oranlar Tablo 30’da gösterilmektedir.

Tablo 30. Vaka grubunda bakteriyemi varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

	Bakteriyemi	Mortalite		Toplam	p
		Hayatta kalan (%)	Eksitus (%)		
7.gün	Var	27 (71,1)	11 (28,9)	38	0,635
	Yok	47 (77)	14 (23)	61	
14. gün	Var	16 (42,1)	22 (57,9)	38	0,063
	Yok	38 (62,3)	23 (37,7)	61	
28. gün	Var	12 (31,6)	26 (68,4)	38	0,098
	Yok	30 (49,2)	31 (50,8)	61	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

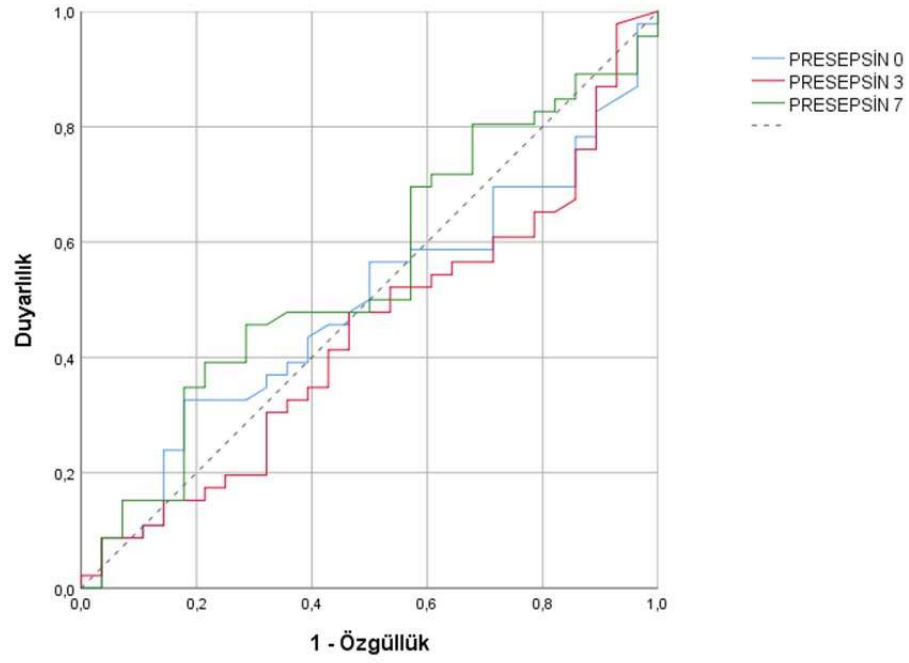
Vakaların %70,7’sinin gelişinde septik şoku mevcuttu ($n=70$), %29,3’lük bölümünde ($n=29$) ise septik şok saptanmadı. Presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin seri ölçümlerinin septik şoku ön görmedeki istatistiksel değerleri incelendi. Presepsin için 0 ve 3. günde ve pro-ADM için 3. günde ölçülen değerler septik şok tablosuna girmiş vakalarda girmemiş olanlara göre daha yüksek saptandı. Ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. ($p>0,050$) (Tablo 31, Şekil 10 ve Şekil 11).

Tablo 31. Presepsin ve pro-ADM belirteçlerinin seri ölçümlerinin septik şoku ön görmedeki istatistiksel değerleri

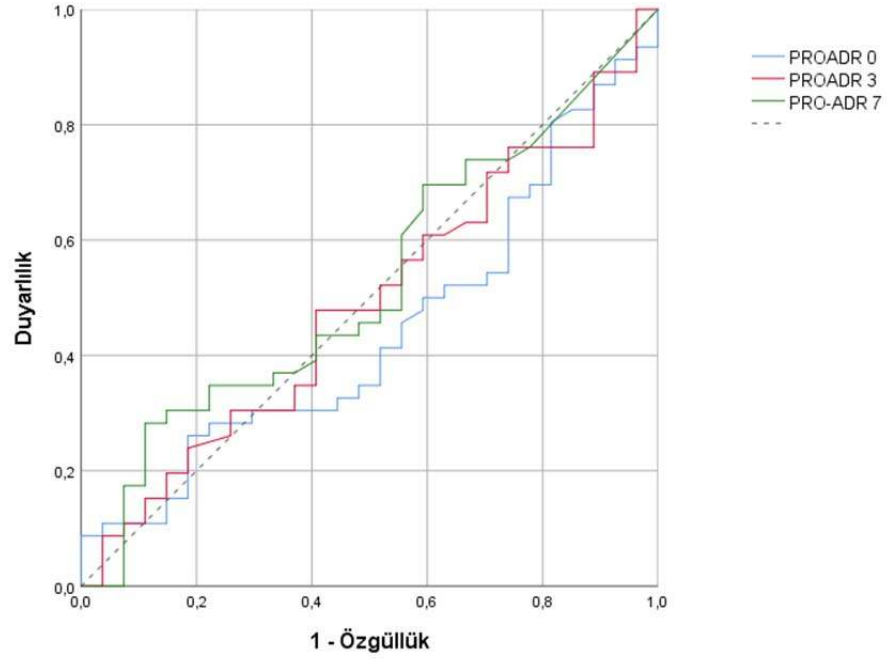
	EAKA	Septik Şok		p
		Yok	Var	
		Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Presepsin	0. gün	0,499	1,136 (0,762-1,870)	0,908
	3. gün	0,422	0,859 (0,543-2,252)	0,661
	7. gün	0,538	1,337 (0,869-2,568)	0,486
Pro-ADM	0. gün	0,444	0,456 (0,335-0,57)	0,582
	3. gün	0,490	0,415 (0,264-0,684)	0,817
	7. gün	0,526	0,32 (0,01-0,572)	0,713

EAKA: Eğri altında kalan alan

Şekil 10. Presepsin belirtecinin septik şoku ön görmedeki etkisi (ROC eğrisi)



Şekil 11. Pro-ADM belirtecinin septik şoku ön görmedeki etkisi (ROC eğrisi)



Septik şok ile takip edilmiş olan hastalarda eksitus oranı %74,3 (n=52) olarak saptanırken, bu oran septik şok ile takip edilmeyen vakalarda %13,8 (n=4) olarak bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda septik şok saptanan hastalarda 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Bu veriler Tablo 32’de belirtilmiştir.

Tablo 32. Septik şok varlığı/yokluğu durumunda 7., 14. ve 28. gün mortalite oranları

Septik şok		Mortalite		Toplam	p
		Hayatta Kalan (%)	Eksitus (%)		
7. gün	Var	46 (65,7)	24 (34,3)	70	0,001
	Yok	28 (96,6)	1 (3,4)	29	
14. gün	Var	27 (38,6)	43 (61,4)	70	<0,001
	Yok	27 (93,1)	2 (6,9)	29	
28. gün	Var	18 (25,7)	52 (74,3)	70	<0,001
	Yok	25 (86,2)	4 (13,8)	29	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Etkenin bilindiği vakalarda (n=61) septik şok görülme oranı %77 iken, etken tespit edilmeyen vakalarda (n=38) bu oran %60,5 olarak saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,112$).

Etkenin bilindiği vakalarda (n=61) mortalite oranı %63,9 iken, etkenin tespit edilmediği vakalarda (n=38) bu oran %47,4 olarak saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,143$).

Çalışmamızda vaka grubunda monomikrobiyal ve polimikrobiyal üremeleri olan; ayrıca monomikrobiyal üremesi olan vakalar içerisinde gram-pozitif, gram-negatif etken tespit edilen alt grupların presepsin, pro-ADM belirteçlerinin 0.,3. ve 7. günlerdeki düzeyleri incelenmiş, ek olarak bu alt gruplardaki 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortalite oranları değerlendirilmiş; etkenlerin presepsin ve pro-ADM düzeyleri ile ilişkisi ve vakalardaki mortaliteye etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,050$). Tespit edilen etkenlere göre sınıflandırılan vakaların presepsin ve pro-ADM düzeyleri Tablo 33 ve Tablo 34’te, mortalite oranları ise Tablo 35 ve Tablo 36’da gösterilmiştir.

Tablo 33. Presepsin ve pro-ADM'nin polimikrobiyal ve monomikrobiyal etkenlerin saptandığı alt gruplardaki 0., 3. ve 7. günlerdeki düzeylerinin istatistiksel değerleri

		Etken		p
		Polimikrobiyal	Monomikrobiyal	
		Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Presepsin	0. gün	1,602 (0,707-2,339)	1,377 (0,785-2,028)	0,663
	3. gün	0,926 (0,508-2,011)	1,056 (0,471-2,153)	0,900
	7. gün	1,146 (0,588-2,967)	1,148 (0,902-3,010)	0,673
Pro-ADM	0. gün	0,34 (0,304-1,105)	0,396 (0,301-0,572)	0,865
	3. gün	0,313 (0,291-0,483)	0,356 (0,234-0,556)	0,535
	7. gün	0,355 (0,115-0,94)	0,267 (0,121-0,679)	0,707

Tablo 34. Monomikrobiyal etken tespit edilen vakalar içerisinde presepsin ve pro-ADM düzeylerinin gram-negatif ve gram-pozitif etkenlerin saptandığı alt gruplardaki 0., 3. ve 7. günlerdeki düzeylerinin istatistiksel değerleri

		Monomikrobiyal Etken		p
		Gram-negatif	Gram-pozitif	
		Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortanca (Ç1-Ç3)	
Presepsin	0. gün	1,418 (0,573-2,309)	1,136 (0,803-1,509)	0,553
	3. gün	1,116 (0,488-2,726)	0,593 (0,307-1,411)	0,169
	7. gün	1,514 (1,066-3,019)	1,015 (0,652-2,619)	0,236
Pro-ADM	0. gün	0,398 (0,3-0,591)	0,387 (0,301-0,554)	0,722
	3. gün	0,332 (0,175-0,487)	0,453 (0,333-0,727)	0,095
	7. gün	0,303 (0,168-0,828)	0,267 (0,098-0,455)	0,403

Tablo 35. Vakaların tespit edilen etkene göre ayrıldığı iki alt grupta 7-14-28 gün sonundaki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri

	Etken	Mortalite		Toplam	p
		Hayatta kalan (%)	Eksitus (%)		
7. gün	Monomikrobiyal	31 (73,8)	11 (26,2)	42	0,424
	Polimikrobiyal	15 (83,3)	3 (16,7)	18	
14. gün	Monomikrobiyal	22 (52,4)	20 (47,6)	42	0,573
	Polimikrobiyal	8 (44,4)	10 (55,6)	18	
28. gün	Monomikrobiyal	16 (38,1)	26 (61,9)	42	0,726
	Polimikrobiyal	6 (33,3)	12 (66,7)	18	

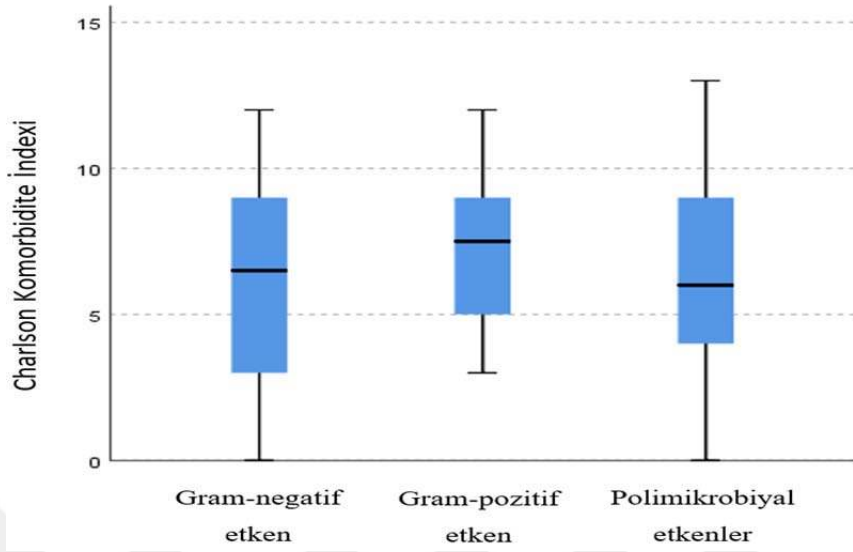
Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 36. Monomikrobiyal etken tespit edilen vakaların gram-negatif ve gram-pozitif üreme olarak ayrıldığı iki alt grupta 7-14-28 gün sonundaki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri

	Monomikrobiyal Etken	Mortalite		Toplam	p
		Hayatta kalan (%)	Eksitus (%)		
7. gün	Gram-negatif	22 (78,6)	6 (21,4)	28	0,459
	Gram-pozitif	9 (64,3)	5 (35,7)	14	
14. gün	Gram-negatif	14 (50)	14 (50)	28	0,662
	Gram-pozitif	8 (57,1)	6 (42,9)	14	
28. gün	Gram-negatif	10 (35,7)	18 (64,3)	28	0,653
	Gram-pozitif	6 (42,9)	8 (57,1)	14	

Bu alt gruplar arasında CCI hesaplanmıştır. CCI ortanca (Ç1-Ç2) değerleri gram-pozitif üreme saptananlarda 7,5 (5-9), gram-negatif üreme saptananlarda 6,5 (3-9), polimikrobiyal üreme saptananlarda 6 (4-9) olarak bulunmuştur. Bu 3 grubun her biri arasında hesaplanan CCI ölçümleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,581). Alt gruplar arasında hesaplanan CCI şekil 12’de gösterilmiştir.

Şekil 12. Gram-pozitif, gram-negatif ve polimikrobiyal etken alt gruplarının her biri arasında hesaplanan CCI değerlerinin grafiksel gösterimi (p=0,581)



Vaka grubu içerisinde, CRP, PCT, presepsin, pro-ADM belirteçleri ve sepsis tarama araçlarının korelasyonları araştırıldı.

Hayatta kalan vakalar içerisinde pro-ADM düzeylerinin APACHE II skoru ile, qSOFA skorunun hem NEWS hem MEWS araçları ile ve NEWS aracının MEWS aracı ile güçlü pozitif korelasyon saptandı. Nabız düzeylerinin CRP düzeyi, NEWS ve MEWS araçları ile, sistolik kan basıncının pro-ADM düzeyi ile, PCT düzeyinin qSOFA aracı ile orta düzeyde pozitif, GKS değerinin SOFA, qSOFA ve NEWS araçları ile, hem total hem de direkt bilirubin düzeylerinin presepsin düzeyleri ile orta düzeyde negatif korele olduğu tespit edildi.

Eksitus olan vakalar içerisinde BUN düzeylerinin qSOFA skoru ve NEWS aracı ile güçlü pozitif, vücut sıcaklığının CCI ile güçlü negatif korele olduğu tespit edildi. Lenfosit sayısının APACHE II skoru ile, PCT düzeylerinin qSOFA skoru ile, laktat düzeylerinin SOFA skoru ile, BUN düzeylerinin qSOFA skoru ile, presepsin düzeylerinin qSOFA ve NEWS araçlarıyla orta düzeyde pozitif korele olduğu tespit edildi.

Vaka grubunda kaydedilen biyokimyasal değerlerin 0., 3. ve 7. gündeki değişken değerlerinin sepsis ile takip edilen YBÜ hastalarında 28. gündeki mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değeri incelendi. Bu veriler Tablo 37’de sunulmuştur. BUN ve ESH düzeyleri yeterli veri elde edilememesi nedeniyle bu incelemede yer almamıştır.

Tablo 37. Sepsisli hastalardaki biyokimyasal değerlerin 0., 3. ve 7. günlerdeki sonuçlarının 28. günde mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değerleri

		Mortalite				p
		Hayatta kalan		Eksitus		
		Ortalama±SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortalama±SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	
WBC	0. gün	16796±27023	10575 (6450-18800)	17954±15666	14460 (10100-20160)	0,090
	3. gün	13714±17365	9290 (6200-14680)	17105±18309	12820 (7480-19260)	0,090
	7. gün	11717±10280	9500 (7000-12550)	20258±26286	13135 (5945-17605)	0,117
Nötrofil	0. gün	10330±8936	7665 (4000-14850)	13391±10712	10760 (6900-16780)	0,076
	3. gün	9505±8390	7270 (3800-11190)	13959±14412	9950 (6350-16680)	0,044
	7. gün	9370±7881	7870 (4580-10790)	12393±9901	10455 (5460-15625)	0,077
Lenfosit	0. gün	4180±21440	665 (350-1400)	1609±2361	870 (490-1600)	0,182
	3. gün	1220±1331	745 (440-1630)	1884±3608	870 (390-1420)	0,913
	7. gün	1102±740	920 (480-1600)	2731±7695	810 (375-1425)	0,305
Hemoglobin	0. gün	9,8±2,4	9,5 (8,2-11,1)	9,6±2,1	9,7 (7,8-10,9)	0,737
	3. gün	9,17±1,74	9,1 (8-10)	9,18±1,89	9,4 (8,5-10,2)	0,415
	7. gün	9,4±1,9	9,2 (7,7-10,4)	9±1,3	9,2 (8,3-9,9)	0,566
Platelet	0. gün	195±111	205 (114-245)	172±135	147 (59-251)	0,195
	3. gün	181±124	170 (67-232)	153±123	120 (60-243)	0,274
	7. gün	204±124	199 (111-300)	144±119	105 (53-222)	0,029
D-dimer	0. gün	4,81±6,94	3,22 (1,24-5,81)	5,34±4,04	3,57 (1,74-10,07)	0,141
	3. gün	4,04±3,09	3,23 (1,47-4,75)	5,23±3,71	4,25 (2,11-7,8)	0,179
	7. gün	3,98±2,71	3,55 (1,69-4,93)	5,68±4,11	5,82 (2,15-10,37)	0,243
INR	0. gün	1,62±1,37	1,24 (1,15-1,44)	1,7±0,97	1,27 (1,11-1,87)	0,694
	3. gün	1,27±0,4	1,17 (1,07-1,29)	1,38±0,65	1,18 (1,08-1,43)	0,543
	7. gün	1,31±0,42	1,16 (1,07-1,37)	1,48±0,59	1,28 (1,17-1,57)	0,066
CRP	0. gün	128,81±80,17	130 (70-170)	143,59±119,63	109 (42-217)	0,938
	3. gün	93,20±72,67	77 (30-143)	117,71±97,6	88 (42-171)	0,360
	7. gün	67,23±66,93	45 (18-103)	94,74±87,39	70 (34,75-130,5)	0,150
PCT	0. gün	9,863±22,901	0,67 (0,25-4,2)	11,443±24,564	1,115 (0,305-4,475)	0,688
	3. gün	5,77±18,99	0,44 (0,17-2,13)	2,95±6,13	0,96 (0,34-2,07)	0,234
	7. gün	2,64±11,46	0,34 (0,13-1,38)	11,4±27,95	0,68 (0,4-4)	<0,005
Laktat	0. gün	3,04±1,88	2,6 (1,38-3,5)	3,92±3,33	3,2 (1,96-4,9)	0,254
	3. gün	2,84±2,07	2,1 (1,6-3,5)	3,48±2,11	3,3 (2,4-3,7)	0,028
	7. gün	2,11±1,21	1,9 (1,3-3,1)	4,36±3,19	3,5 (2,05-5,3)	0,001
AST	0. gün	53±66	26 (17-62)	283±713	45 (26-93)	0,033
	3. gün	42±55	22 (13-47)	77±227	31 (22-48)	0,091
	7. gün	32±29	25 (18-40)	154±382	51 (26-89)	<0,005
ALT	0. gün	46±75	18 (9-51)	183±563	25 (15-60)	0,110
	3. gün	36±46	21 (8-40)	35±87	18 (10-24)	0,619
	7. gün	28±25	22 (9-38)	48±74	22 (12-48)	0,527

Tablo 37 (devamı). Sepsisli hastalardaki biyokimyasal değerlerin 0., 3. ve 7. günlerdeki sonuçlarının 28. gündeki mortaliteyi ön görmedeki istatistiksel değerleri

		Mortalite				p
		Hayatta kalan		Eksitus		
		Ortalama±SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	Ortalama±SS	Ortanca (Ç1-Ç3)	
ALP	0. gün	139±87	114 (74-201)	199±159	149 (79-252)	0,147
	3. gün	126±103	87 (73-153)	184±183	130 (77-199)	0,077
	7. gün	134±77	112 (79-180)	217±219	135 (86-285)	0,173
GGT	0. gün	94±114	43 (24-104)	119±142	73 (27-166)	0,293
	3. gün	96±152	44 (21-99)	97±146	51 (20-92)	0,781
	7. gün	96±102	65 (25-118)	90±119	43 (24-99)	0,559
Total Bilirubin	0. gün	2,82±5,44	0,72 (0,51-1,43)	2,16±3,45	0,94 (0,48-1,79)	0,561
	3. gün	2,27±4,66	0,75 (0,46-1,5)	2,1±3,28	0,74 (0,52-1,79)	0,749
	7. gün	2,02±3,79	0,67 (0,5-1,31)	2,26±3,26	0,84 (0,59-2,19)	0,147
Direkt Bilirubin	0. gün	1,80±4,26	0,28 (0,16-0,8)	1,22±2,26	0,43 (0,14-0,88)	0,659
	3. gün	1,62±4,03	0,31 (0,18-0,8)	1,4±2,49	0,42 (0,19-1,08)	0,422
	7. gün	1,33±3,12	0,25 (0,14-0,59)	1,66±2,6	0,58 (0,25-1,44)	0,011
Kreatinin	0. gün	1,65±1,8	0,93 (0,56-2,07)	1,53±1,23	1,17 (0,52-2,17)	0,666
	3. gün	1,38±1,56	0,76 (0,48-1,57)	1,49±1,34	0,94 (0,6-1,85)	0,242
	7. gün	1,26±1,28	0,75 (0,45-1,39)	1,55±1,2	1,02 (0,58-2,13)	0,139
Sodyum	0. gün	136±6	136 (132-140)	135±7	135 (130-140)	0,507
	3. gün	137±5	137 (134-139)	138±8	137 (131-141)	0,975
	7. gün	137±4	136 (134-140)	138±7	138 (134-142)	0,361
Potasyum	0. gün	4,03±0,84	4 (3,5-4,5)	4,39±0,99	4,08 (3,67-5)	0,078
	3. gün	4,10±0,65	4,15 (3,6-4,53)	4,19±0,64	4,07 (3,8-4,62)	0,639
	7. gün	4,10±0,64	4,14 (3,7-4,5)	4,18±0,67	4,1 (3,74-4,65)	0,814
Albümin	0. gün	28,4±6,4	27,5 (24-32)	24,4±6,7	25 (21-28,3)	0,012
	3. gün	26,7±7,3	24,5 (22-31)	22,8±4,6	23 (20,8-25)	0,015
	7. gün	26,3±5,3	25 (22-30)	21,8±4,5	22 (19-24,5)	0,001
Protein	0. gün	54,6±8,5	53 (48,3-62)	51,8±9,4	52 (46-58)	0,138
	3. gün	51,5±8	52,5 (46-55)	47,2±8	48 (42-50)	0,011
	7. gün	51,7±7,1	51 (46-56)	45±9	46,5 (40,5-50,5)	0,002

Sürekli değişkenler ortalama±SS, ortanca (Ç1-Ç3) değer olarak sunulmuştur. SS: Standart Sapma Ç1: 1.çeyreklik (%25, 25. persentil), Ç3: 3.çeyreklik (%75, 75. persentil)

Çalışmada vaka grubundaki aday değişkenlerin mortalite riskini ne derece değiştirdiği istatistiksel olarak incelenmiştir. Çoklu regresyon modeli kurulurken, aday değişkenler ($p<0,250$) veya istatistiksel olarak anlamlı değişkenler ($p<0,050$) kullanılmıştır. Arasında yüksek korelasyon saptanan değişkenler aynı anda modele eklenmemiş ve final modeli oluşturulmuştur. Sepsis ile takip edilen YBÜ hastalarında mortaliteyi COVID-19 varlığının yaklaşık 13,69 katına çıkardığı, septik şok varlığının yaklaşık 5,06 katına çıkardığı, CCI deki her 1 puan yükselişin yaklaşık 1,22 katına çıkardığı, potasyumdaki her 1 birimlik yükselişin yaklaşık 1,85 katına çıkardığı, albümindeki her 1 birimlik düşüşün yaklaşık 1,11 katına çıkardığı, vücut sıcaklığındaki düşüşün yaklaşık 2,4 katına çıkardığı sonucuna varılmış ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,050$). NEWS, laktat, presepsin ve pro-ADM düzeylerinin mortalite tahminindeki rolü yönünde anlamlı bir veri elde edilmemiştir (Tablo 38).

Tablo 38. Mortaliteyi (28. gün) etkileyen risk faktörleri (lojistik regresyon analizi)

	OR	OR için %95'lik GA		p
		Alt sınır	Üst sınır	
Presepsin	0,850	0,663	1,088	0,197
Pro-ADM	0,937	0,781	1,123	0,479
COVID-19 varlığı	13,694	1,222	153,525	0,034
Septik şok varlığı	5,061	1,305	19,622	0,019
Geliş Vücut Sıcaklığı	0,416	0,184	0,942	0,035
Geliş CCI	1,221	1,021	1,460	0,029
Geliş NEWS	1,316	0,935	1,853	0,115
Laktat	1,111	0,955	1,294	0,173
Potasyum	1,853	1,104	3,110	0,020
Albümin	0,896	0,832	0,965	0,004

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Çalışmada YBÜ'ye yatışları yapılan vakaların %43,4'ünde trombositopeni ($<150.000 / \mu\text{L}$), %17,2'sinde ağır trombositopeni ($<50.000 / \mu\text{L}$) bulunmaktaydı. Gelişte trombositopeni tespit edilen vakaların 7. güne gelindiğinde eksitus olma oranı %39,5 iken, gelişte ağır trombositopeni tespit edilen vakaların 7. güne gelindiğinde eksitus olma oranı %58,8 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,050$). Gelişte trombositopeni tespit edilen vakaların 14. güne

gelindiğinde eksitus olma oranı %55,8 iken, gelişte ağır trombositopeni tespit edilen vakaların 14. güne gelindiğinde eksitus olma oranı %70,6 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar trombositopeni için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup ($p=0,103$), ağır trombositopeni için anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$). Bu bulgular trombositopeni ve ağır trombositopeninin YBÜ’de takip edilen karmaşık olgularda mortalite için anlamlı bir öngörücü olduğunu göstermektedir. Gelişte trombositopeni tespit edilen vakaların 28. güne gelindiğinde eksitus olma oranı %67,4 iken, gelişte ağır trombositopeni tespit edilen vakaların 28. güne gelindiğinde eksitus olma oranı %70,6 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$) (Tablo 39).

Tablo 39. Gelişte trombositopeni/ağır trombositopeni varlığında 7., 14. ve 28. gündeki mortalite oranları ve bunların istatistiksel değerleri

Mortalite günü		Hayatta kalan (%)		Eksitus (%)	p
7. gün	Trombositopeni	Var	26 (60,5)	17 (39,5)	0,005
		Yok	48 (85,7)	8 (14,3)	
	Ağır trombositopeni	Var	7 (41,2)	10 (58,8)	<0,001
		Yok	67 (81,7)	15 (18,3)	
14. gün	Trombositopeni	Var	19 (44,2)	24 (55,8)	0,103
		Yok	35 (62,5)	21 (37,5)	
	Ağır trombositopeni	Var	5 (29,4)	12 (70,6)	0,032
		Yok	49 (59,8)	33 (40,2)	
28. gün	Trombositopeni	Var	14 (32,6)	29 (67,4)	0,102
		Yok	28 (50)	28 (50)	
	Ağır trombositopeni	Var	5 (29,4)	12 (70,6)	0,288
		Yok	37 (45,1)	45 (54,9)	

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Sepsis lokalize ya da sistemik enfeksiyonla indüklenen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, konakçının düzensiz tepkisinden kaynaklanan hayati organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır.¹ Fizyolojik, patolojik, biyokimyasal anormalliklerin eşlik ettiği enfeksiyonla indüklenen bir sendrom olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gerçek insidans bilinmemesine rağmen dünya çapında mortalitenin başta gelen nedenlerinden olduğu tahmin edilmektedir.^{1,20,25}

Septik şoklu hastalar, klinik olarak OAB değerini 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi duyan ve hipovolemi yokluğunda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18 mg/dL) üzerinde olması ile tespit edilir. Septik şok; sepsisin alt kümesi olup mortalite riski tek başına sepsisten çok daha yüksektir ve ağır dolaşım sistemi bozukluğu, hücresel ve metabolik anormallikler eşlik etmektedir. Düşük OAB değeri ve yüksek laktat değeri beraberliğinde mortalite riski %40'dan yüksektir.¹ Sepsisin erken tanınması ve sepsise bağlı mortalitenin azaltılması için birçok biyobelirteç ve skorlama sistemi araştırılmış ve geliştirilmeye çalışılmıştır.

Biyobelirteçler temelde tarama, teşhis, risk sınıflaması, takip amacıyla kullanılır. Sepsis açısından bakıldığında biyobelirteçler sepsis varlığı, yokluğu, sepsis şiddeti, etken, prognozun ön görülmesi, antibiyotik tedavi protokolü, tedaviye yanıt, olası sepsis komplikasyonları, organ yetmezliği gelişimi hakkında fikir verir. CRP, uzun zamandır sepsis kliniği varlığında pratikte kullanılmakta ancak özgüllüğü tartışılmakta olan bir biyobelirteçtir. Enfeksiyon varlığının ve sepsisin saptanması açısından özgüllüğü ve prognostik değeri CRP'den daha iyi olduğu bilinen PCT'nin yeterliliği konusunda tartışmalar vardır. PCT seviyesi sepsisin patolojik durumu ile ilgili bilgi vermekte iken SIRS'a neden olan çeşitli non-enfeksiyöz durumlarda da artar (ağır travma, cerrahi müdahaleler, yanık vb.). Sepsis teşhisinde PCT'nin duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın altındadır ve artmış PCT düzeyleri travma, majör operasyonlar ve başta by-pass olmak üzere kardiyak operasyonlar gibi enflamasyonla ilişkili durumlarda da görülebilmektedir. Bu durum sepsis için daha spesifik belirteçlerin arayışını gerekli kılmaktadır.^{7,199,200}

2010 yılında yayımlanan 3370 makalenin tarandığı bir derlemeye göre sepsisli hastalarda 178 farklı biyobelirteç değerlendirilmiştir. Sepsis teşhisinde faydalı olabileceği düşünülen 34 parametrenin sadece 5 tanesinin özgüllük ve duyarlılığının %90 üstünde ve sepsis için pratikte kullanılmakta olan CRP ve PCT'den daha potansiyel biyobelirteçler olduğu görülmüş, ancak ölçümlerinin zor olması, maliyetin yüksek olması vb. nedenlerle rutin kullanıma giremediği belirtilmiştir.⁷

Çalışmamızda presepsin düzeylerinin sepsisli olgularda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığı bulunmuş ($p=0,002$), presepsin için tanısal kesim noktasının 701 pg/mL belirlenmesi durumunda, duyarlılığın %81,1, özgüllüğün %46,5 olduğu tespit edilmiştir. Presepsin için EAKA 0,657 olarak bulunmuştur. Literatürde presepsinin sepsiste tanısal değerinin güçlü olduğu belirtilmektedir.^{156,159,201-203} Ayrıca bir çalışmada kesim değeri >640 pg/mL olan presepsinin, sepsis tanısını koymada %73,08 duyarlılık ve %92,86 özgüllükle, mortaliteyi tahmin etmede ise %100 duyarlılık ve %66,67 özgüllükle SIRS veya qSOFA kriterlerinden daha anlamlı bir tanısal doğruluğa sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır.²⁰⁴ Literatürde presepsin için EAKA değerleri 0,845 ile 0,996 arasında değişkenlik göstermektedir.^{162,202} Çalışmamızdaki bulgumuzun aksine presepsinin tanıda özgüllüğünün yüksek olduğunu ifade eden literatür bulguları da mevcuttur.^{155,162,202,204} Presepsinin YBÜ'de sepsis teşhisini koymada PCT'den daha zayıf olduğu ve özgüllüğünün yüksek olmadığını bildiren bir çalışma da vardır.²⁰⁵ Ek olarak çalışmamızda 7. güne kadar presepsin düzeylerinin zamana bağlı azalışı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p<0,001$). Masson ve ark. 28 ve 90. Günlerde taburcu olmuş hastalarda, hala yatışı devam eden hastalara göre 1., 2. ve 7. günlerde presepsin düzeyindeki istatistiksel olarak azalma saptamışlar, ancak PCT için benzeri bir bulgu tespit etmemişlerdir.²⁰⁶ Tezimizde yapılan ölçümlerde presepsin seri ölçümlerinden hiçbirisinin septik şoku ve bakteriyemiye ön görmede istatistiksel anlamı bulunmamıştır ($p>0,050$). Ülkemizde yayımlanan bir derlemede bakteriyemisi olan ve olmayan vakalar arasında presepsin değeri açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, bu sonucun bakteriyemi varlığının ispatı için eş zamanlı alınan kanda görülen kültür pozitifliği ile presepsinin pik düzeyinin aynı döneme denk gelmemiş olabileceği ve seri ölçümlerde presepsin bakılmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.²⁰⁷ Yine de literatür bulgularında presepsinin akut kolanjitli hastalarda kan kültürü üremelerini tahmin edebildiği, kolanjiti ön görmede WBC, CRP, PCT ve total bilirubinden üstün olduğu belirtilmiştir.²⁰⁸ Biri ülkemizde

olmak üzere iki çalışmada presepsin değerinin bakteriyemisi olan ve olmayan olguların ayrımında yararlı olabileceği tespit edilmiş, her ne kadar gram-negatif bakteriyemi saptanan olgularda presepsin düzeyleri gram-pozitif bakteriyemi saptanan olgulardan yüksek olsa da presepsin etken ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.^{209,210} Ülkemizde yapılmış iki çalışmada presepsin düzeyinin septik şoklu hastalarda sepsisli hastalara göre yüksek olduğu görülse de septik şok varlığında tanı için istatistiksel olarak anlamlı artış olmadığı belirtilmiştir.^{211,212} Literatürde presepsin düzeylerinin septik şokun, şok eşlik etmeyen sepsisten ayrımında yararlı olduğu da bildirilmiştir.^{156,209} İncelememizde 0., 3. ve 7. günlerdeki seri presepsin ölçümlerinin hiçbirisinin 7., 14. ve 28. günlerdeki mortaliteyi ön görme yönünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,050$). Presepsin doğal immün yanıtın bir parçası olduğu için enflamasyonda ilk günden itibaren serum düzeyinin arttığı bilinmektedir.²⁰⁴ Başka çalışmalarda Liu ve ark. 28 günlük mortaliteyi ön görmede tek başına kullanılan presepsinin EAKA'sının PCT ve APACHE II skorundan düşük olduğu, izole olarak ölçülen presepsinin mortaliteyi tahmin edemediği bildirilmiştir.^{174,213} Ülkemizde yapılan bir uzmanlık tezinde YBÜ'de 7. gün ve 28. gün mortalite oranlarının kabul sırasında ölçülen presepsin düzeyleri ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.²¹¹ Ülkemizden bildirilmiş başka bir çalışmada da presepsin düzeyinin mortalite oranına göre değişmediği belirtilmektedir.²¹² Bu çalışmamızda tüm vakalarda özellikle eksitus olanlarda daha belirgin olmak üzere presepsin ile qSOFA ve NEWS araçları arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. APACHE II skorum sistemi ile de korelasyon mevcut olsa da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p=0,219$). Başka çalışmalarda presepsin değerlerinin CRP, SOFA ve Acil Servis Sepsis Mortalite Skoru (MEDS) puanları ile güçlü bir pozitif korelasyonu olduğu, PCT ve APACHE II skoru ile orta düzeyde pozitif korele olduğu belirtilmiştir.^{174,213}

Sepsisli olgularda presepsin bakılmasının hastanede kalış süresini anlamlı ölçüde kısalttığı ve hastane yatış maliyetlerini düşürdüğü, antibiyoterapinin beklenenden erken kesilmesi ile antibiyotik yönetişimine katkı sağlayabileceği, direnç oranlarının azalmasına katkı sağlayabileceği, majör cerrahilerin enfeksiyondan ayrımında PCT düzeyine benzer şekilde kullanılabileceğine dair literatür bulguları mevcuttur.²¹⁴⁻²¹⁶

İncelemelerimizde hayatta kalan vakalarda presepsin düzeyleri ile bilirubin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Literatürde, safra

kanallarında genişleme ve yüksek ALP ve bilirubin seviyeleri olan hastalarda enfeksiyon olmasa da presepsin seviyelerinin safrada yüksek olduğu, karaciğer Kupffer hücrelerinde presepsin üretimi olduğunun doğrulandığı belirtilmiştir. Presepsin ile bilirubin arasında pozitif korelasyon olabileceği vurgulanmıştır.²¹⁷

Çalışma bulgularımız presepsinin tanıdaki gücüne dair yayınlar ile uyum göstermektedir. Prognoz öngörüsünde ise özellikle günümüze doğru yayımlanan çalışmalarda belirtildiği şekilde tek başına kullanıldığında yetersiz olabileceğine dair bulgular dikkati çekmektedir. Presepsinin çalışmamızda sepsis tarama araçları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlarının olması literatür ile uyumludur; buna dayanılarak presepsinin sepsis tanısında ve sepsisli hastalarda prognozu ön görmede kullanılabileceği söylenebilir. Literatürde presepsin ile bilirubin düzeyleri arasında çalışmamızda bulunduğu gibi negatif bir korelasyon belirtilmemiş olsa da kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve sepsisin eşlik etmediği kolestaz durumlarında presepsinin rolü belirtilmektedir.²¹⁷ Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığına sahip 10 adet hasta olduğundan, kronik karaciğer hastaları olan vakalarda sepsisin ayırt edilmesinde presepsinin değerinin ortaya konması için, bu grup vaka kapsayan daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ilk 24 saatte ölçülen pro-ADM düzeyi ölçümlerinin sepsisli hastalar ile enfeksiyonu olmayan hastaların ayrımı yönünde anlamlı olmadığı saptanmış; dolayısı ile sepsis teşhisinde yararı gösterilememiştir ($p=0,182$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile sepsis/septik şok grubunda pro-ADM düzeylerinin benzer olduğu ifade edilmiştir.²¹¹ Literatürde ise pro-ADM için hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek değerler de bildirilmektedir.^{191,218} Pro-ADM'nin PCT ile beraber kullanımının sepsisi erken tanıyabildiği, bu iki molekülün rasyonel kullanımı ile, doğru risk sınıflaması ve tedavi optimizasyonu gibi avantajlar elde edilebileceği ve maliyet yönünden fayda sağlayabileceği belirtilmektedir.^{190,191} Pro-ADM için sepsiste tanı değeri ile ilgili çalışmalar arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Bunun en önemli sebebi YBÜ gibi eşlik eden hastalıkların çok sayıda olduğu, CCI'nin yüksek saptandığı kliniklerde ve kardiyovasküler hastalık veya malignite vb. hastalık gruplarını kapsayan kontrol gruplarında bu belirtecin sepsis dışı nedenlerle dahi sepsisli hastaların düzeyine çıkabilmesi olduğu düşünülmüştür. Araştırmamızda pro-ADM seri ölçümlerinin bakteriyemi varlığı/yokluğu ayrımında

($p=0,317$) ve septik şoku ön görmede ($p>0,050$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı hem CRP hem PCT'den üstün olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde de pro-ADM'nin kan dolaşımı enfeksiyonunu tahmin etmede CRP'den üstün olsa da PCT'den üstün olmadığı söylenmiştir.^{219,220} Yine de pro-ADM'nin bakteriyemisi olan hastalarda olmayanlara göre yüksek olduğu ifade edilmektedir.²¹⁸ Ayrıca ülkemizde nütropenik ateş tanılı hastaları kapsayan bir çalışmada bakteriyemisi olan vakaların kabuldeki serum pro-ADM düzeyleri olmayanlarınkine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.²²¹ Pro-ADM'nin septik şok durumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir.²²² Ülkemizde yapılan bir çalışmada pro-ADM'nin sepsis hastalarına kıyasla septik şok hastalarında anlamlı yüksek olduğu ifade edilmiştir.²¹¹ Pro-ADM prognoz yönünden değerlendirildiğinde, tezimizde takipte 7. günde ölçülen pro-ADM düzeyinin 28. gündeki mortalitenin ön görülmesi yönünde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,002$). Pro-ADM düzeylerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, CRP ve PCT ile kıyaslandığında, mortalitenin ön görülmesi bakımından yarasız olduğu bulunmuştur ($p=0,254$). Pro-ADM'nin 0. ve 3. günlerde ölçülen düzeyleri ile 28 gün mortaliteleri arasında anlamlı fark çıkmamış, pro-ADM seri ölçümlerinin hiçbirisi yedi ve 14 gün sonundaki mortaliteyi ön görmede de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$). Literatürde birçok araştırmacı pro-ADM'nin mortalite ön görüşündeki rolünü ortaya koymaya çalışmıştır. Bazı çalışmalarda pro-ADM'nin etkin bir mortalite öngörücüsü olmadığı, mortalite tahmininde özgüllüğünün düşük olduğu, düzeylerinin kanser hastalarında yeterince araştırılmadığı belirtilmektedir.²²³⁻²²⁵ CRP, PCT ve pro-ADM'nin ortak olarak değerlendirildiği başka bir çalışma CRP'nin üriner sistem enfeksiyonu yönetiminde değeri olmadığını, PCT ve pro-ADM'nin ise hastalığın şiddetini gösteren klinik parametrelerle ilişkisine rağmen, 7 veya 14 gün boyunca tedavi edilen üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda tedavi sonucunu tahmin etmediğini göstermiştir.²²⁶ Mart 2022'de yayımlanan bir çalışmada ilk 72 saatlik zamanda pro-ADM düzeyinin anlamlı ölçüde değiştiği gösterilmiş, ancak kritik durumdaki hastaların pro-ADM yönünden daha fazla değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir.²²⁷ Ülkemizdeki bir çalışmada pro-ADM düzeyinin tek başına mortalite ve hastalık şiddetini öngörmek için yeterli olmadığı, SOFA, APACHE II ve pro-ADM kombinasyonunun prognozu tahmin etmede etkili olduğu görülmüştür.²²⁸ Angeletti ve ark. pro-ADM'nin 28 gün sonundaki mortaliteyi ön gördüğünü ifade etmişlerdir.^{218,222}

Andaluz-Ojeda ve ark. 1., 3. ve 7. günlerde pro-ADM düzeylerinin üçünün de mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak ve laktata göre anlamlı olduğunu, üstelik pro-ADM'nin organ yetmezliklerinden bağımsız etkin olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹⁵ Prospektif gözlemsel bir kohortta, pro-ADM ve laktat mortalite ile ilişkilendirilmiş, ilk 12 saat içinde ölçülen pro-ADM yüksek olarak sonuçlanan hastalarda mortalitenin 8,5 katına çıktığı, SOFA ≤ 6 olan hastalarda, SOFA skoruna pro-ADM'nin eklenmesinin, mortaliteyi tespit etme yeteneğini artırdığı tespit edilmiştir.¹⁹² Şubat 2019'da yayımlanan çok merkezli bir çalışmada pro-ADM'nin mortaliteyi erken tespit edebildiği belirtilmektedir.²²⁹ Literatürde yer alan çalışmalar çoğunlukla pro-ADM'nin sepsiste mortalitenin ön görülmesi açısından umut verici olduğunu ortaya koymuş olmakla birlikte, sepsiste prognozu yeterince ön görmediğini bildiren yayınlar da vardır. Tek başına kullanıldığında maliyet-etkin bir belirteç olduğunu destekleyen literatür bulgusu olmaması, rutinde kullanılan başka belirteçler ile kombinasyonundan fayda görülebileceği kanaatini güçlendirmektedir.

Bu çalışmada hayatta kalan vakalarda pro-ADM ile sistolik kan basıncı orta düzeyde pozitif korele, CCI orta düzeyde negatif korele, APACHE II güçlü negatif korele olarak tespit edilmiş olup, eksitus olan vakalarda özellikle total bilirubin düzeyi ile negatif korelasyon mevcut olup direkt bilirubin ile de negatif ilişki saptanmış; ancak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Literatürde pro-ADM ile korelasyonlar araştırılmış, hastalarda APACHE II skoru ile pro-ADM ve PCT düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon rapor edilmiştir.^{191,218} Pro-ADM ve PCT düzeyleri ile mortalite arasında korelasyon bulunmamış, APACHE II ile pro-ADM arasındaki korelasyonun pro-ADM'nin prognostik özelliklerini desteklediği söylenmiştir.¹⁹¹ Pro-ADM'nin, pulmoner HT tanılı hastalarda prognoz için, KBH vakalarında HT için tedavi belirlemede, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde, DM varlığında, morbid obezitede, ileri yaşta, sigara içenlerde, kronik karaciğer hastalığı akut dekompanseasyonunda, MI veya akut ve kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda sepsis haricinde de kullanımı vardır.^{196-198,230,231} Pro-ADM'nin 0,87 nmol/L'lik kesim noktası kullanılması ile ayaktan tedavi artırılarak ve yeniden yatış azaltılarak maliyet yönünden avantaj sağlayabildiği belirtilmektedir.²²⁹

Bulgularımıza göre pro-ADM'nin sepsiste kullanılabileceğine dair yeterli kanıt sağlanamamıştır. Ancak başta HT tanılı hastalarda olmak üzere pro-ADM'nin sepsis

dışında da etkin kullanım alanlarının olması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki etkinliği yönündeki literatür bulgularının varlığı ile çalışmamızda bulunan pro-ADM ile potasyum düzeyleri ve kan basıncı ile pozitif korelasyonu sepsis dışı etkinliğini desteklemektedir. YBÜ kliniklerinde takip edilen vakalarda eşlik eden hastalıkların çokluğu düşünüldüğünde, pro-ADM'nin sepsisi ayırt etmede tek başına yetersiz kalacağı ve YBÜ'de kullanımının uygun olmadığı düşünülmüştür. Literatürde vaka grubu kapsamındaki çalışma verileri arasındaki farklılıkların parametrenin ölçüldüğü zaman, eşlik eden hastalıklar, yoğun bakıma gelmeden önce almakta olduğu tedaviler, çalışmalara dahil edilen hasta sayıları gibi faktörler nedeniyle olabileceğini; bunu önlemek için geniş hasta popülasyonlarının dahil edildiği, çok merkezli ve hasta gruplarının standardize edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada YBÜ'de vaka grubunun %62,6'sı erkek %37,4'ü kadınlardan oluşmaktaydı. Sepsiste cinsiyet farklılığının nedenleri birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Kadınlarda enfeksiyona karşı doğuştan gelen daha güçlü humoral ve hücrel bağışıklık tepkileri olduğu, östrojenin otoimmün hastalığa neden olacak kadar bağışıklık fonksiyonunu artırdığı, testosteronun ise travmalardan sonra daha fazla olumsuz sonuca yol açması ile ilişkilendirilecek kadar bağışıklık fonksiyonunu baskıladığı bildirilmiştir.²³²⁻²³⁴ Sepsis için yaygın olarak kabul edilen demografik risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve artmış yaş bulunur.²³⁵ Yapılan ölçümlerde, yaşlı erkekler genç erkeklerle göre bağışıklık ve nöronal/gliyal genlerin gecikmiş veya uzun süreli transkripsiyonel yanıtını sergilemiştir. Genç kadınlarda, ilgili genlerin transkripsiyonu gözlenmemiş, bu durum sepsis etkilerine direnç gösterebilmelerini sağlayan bir işlev olarak yorumlanmıştır.²³⁶ Bu çalışmada sepsis tanısıyla takip edilen vakalarda yaş ve cinsiyete dair farklılık saptanmamış olup, bulgular literatür ile uyum göstermiştir.

Bizim araştırmamızda vaka grubunun mortalitesi %56,5 olarak bulunmuştur. Dünyada ve ülkemizde YBÜ'de sepsis/septik şok tanısı alan vakalarda mortalite oranı %30-60 arasında değişmekle beraber ortalama %51,2 olarak bildirilmektedir.^{3,24,28,237} Araştırmamızda mortalite oranları erkek vakalarda %56,4, kadın vakalarda %56,7 olarak tespit edilmiş, mortalite ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,050$). Sepsiste mortalite için yaygın olarak belirtilen risk faktörleri arasında yaş, eşlik eden hastalıklar, yetmezliğe gitmiş olan organ sayısı ve etkenin tespit

edilememesi yer almaktadır.²³⁵ Sepsiste mortalite için biyolojik cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlenmediğini belirten çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir.^{235,238-240}

Çalışmamızda presepsin ve pro-ADM seri ölçümlerinde, yaşı 65'ten az olan hastalarla yaşı 65 ve üzeri olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,050$). Ayrıca bu iki grup arasında 7,14 ve 28 gün sonunda mortalite açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,050$). Başka çalışmalarda da presepsin değerlerinin yaş ile değişim göstermediği saptanmıştır.^{155,182,201} İlerlemiş yaştan pro-ADM değerlerini önemli ölçüde etkilemediği ve iki parametre arasında zayıf ilişki olduğu da literatürde belirtilmiştir.^{198,241} Bununla beraber sepsiste 65 yaş üstü hastalarda presepsin düzeylerinin ayırt edici olduğunu, yaş ve pro-ADM düzeylerinin mortalite öngörüsünde korele olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^{180,242} Sepsis, yüksek oranlarda yaşlı kişileri etkilemekte ve ileri yaş sepsiste daha kötü sonuçlara yol açmaktadır.^{243,244} Enfeksiyonu bulunan yaşlı yetişkinlerde kliniğin atipik seyri nedeniyle sepsisin hızlı teşhisi zor olduğundan, ileri yaş mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir.²⁴³⁻²⁴⁵ Bizim çalışmamızda yaş artışı ile mortalite oranında artış gösterilmemiştir ancak bu yönde de çalışma bulguları mevcuttur. Ek olarak literatür bulguları arasında da farklılık saptanmaktadır. Malignite vb. birden fazla eşlik eden hastalığı olan veya değişken demografik özellikleri (cinsiyet, etnik grup) farklı olan hastalarla araştırmalar gereklidir.

Vakalarımızda YBÜ'de sepsis/septik şok kliniğine en sık eşlik eden hastalıkların sırasıyla HT (%49,5), solid tümör (%40,4), DM (%39,3), KBH (%25,3) ve hematolojik malignite (%18,2) olduğu bulunmuştur. HT ve DM varlığında eksitus oranı artmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Solid tümör varlığı haricinde eşlik eden hastalık varlığı ile septik şoka ilerleyiş veya mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde sepsisli hastalardaki HT oranı 1979 yılında %7 iken 2000 yılında %18,6 olarak belirtilmektedir.¹⁵ Whiles ve ark. tarafından sepsis hastalarında en sık eşlik eden hastalığın HT (%56,2) olduğu rapor edilmiştir.²⁴⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık eşlik eden hastalık HT, ikinci en sık olan ise DM olarak belirtilmiştir.²⁴⁷ Türkiye'de üç ayrı merkezde yapılan çalışmada kardiyovasküler, hematolojik hastalıklar, renal ve nörolojik yetmezliği olan hastalarda mortalite oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir.²⁴⁸ Sepsis hastalarında arteriyel HT prevalansı artarken mortalite azalma eğilimindedir.²⁴⁷ Sıçanlarda gerçekleştirilen deneysel veriler,

kronik düzeyde arteriyel kan basıncı yüksekliğinin sepsise karşı bir direnç ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Septik şoka karşı direnç durumunun insanlarda da mevcut olduğu hipotezini destekleyecek veri eksikliği vurgulanmıştır.²⁴⁷ DM varlığında zayıf metabolik kontrol, üç kat daha fazla hastaneye yatış riski ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonla ilişkili ölümlerin %15,7'si, hastaneye yatışların %16,5'i, sepsis vakalarının yaklaşık %20'si, %6-7'den fazla glikozile hemoglobin (HbA1c) değeri ile ilişkili bulunmuş, zayıf metabolik kontrole sahip vakaların hastaneye yatış riskinin $HbA1c \geq \%7$ için 1,2 ve $HbA1c \geq \%11$ için 3,64 katına çıktığı bildirilmiştir.²⁴⁹ Eşlik eden hastalıklar ile ilgili bulduğumuz bu oranlar mevcut literatür bilgileri ile örtüşmektedir. HT ve DM tanımlı hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu bilinmektedir bu durum da sepsiste yaşanan organ disfonksiyonunu derinleştirmektedir.

Bulgularımız doğrultusunda sepsis vakalarında solid tümör varlığında mortalite %70, solid tümör olmadığında mortalite %47,5 olarak saptanmış olup bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Kanser ve sepsis tanısı ile izlenmiş hastaları kapsayan bir meta-analizde, YBÜ'de 28/30 günlük mortalite oranları %48-50 arası olarak belirtilmiştir.²⁵⁰ Haziran 2020'de YBÜ'de yapılan bir çalışmada septik şoku olan kanser hastalarının mortalite oranları yaklaşık %40 bulunmuş, ancak bu mortalite oranının mekanik ventilasyonla ilişkili olduğu, malignite, allojenik hematopoietik kök hücre nakli ve nötropeni ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.²⁵¹ Solid malignite öyküsünün, ilk 28 günde sepsis kaynaklı olumsuz prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu, malignite öyküsü olan sepsisli vakaların 2,326'lık bir OR ile önemli ölçüde artmış bir mortalite riskine sahip olduğu bildirilmiştir.^{25,252,253} YBÜ'de sepsis ve septik şok için mortalite oranını CCI'nin yüksek ölçüldüğü popülasyonlarda belirlemek genelde tam olarak mümkün olmayabilir. Ülkemizde YBÜ kliniklerinde eşlik eden hastalıkların ve komplikasyonların fazlalığı düşünüldüğünde mortalite oranlarının literatür verilerine göre fazla olması anlaşılabilir. Özellikle YBÜ'de takip edilmeyen hastalarda ek araştırma gereklidir.

Bu çalışmada vaka grubu içerisinde hematolojik malignite oranı %18,2 olarak bulunmuştur. Hematolojik malignite varlığında mortalite %55,6 yokluğunda mortalite %56,8 olarak saptanmış, bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,924$). Hematolojik malignitelerin, özellikle akut lösemi ve miyelomun, sepsis açısından en yüksek riski gösterdiği ve YBÜ'lerde hematolojik ve solid maligniteleri

olan hastaların %15-20'sinin sepsise ilerlediği belirtilmektedir.²⁵⁴ Çalışmamızdaki hematolojik malignite tanılı hastaların yeterli sayıda olmaması nedeniyle hematolojik maligniteler ve nötroopenik ateş ile takipli vakalar için ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda vücut sıcaklığı ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut olmayıp, vücut sıcaklığının sepsiste prognozu ön görmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,194$). Eksitus olan vakalarda vücut sıcaklığı ile CCI ile arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Ancak çalışmamız sonunda sepsis ile takip edilen YBÜ hastalarında vücut sıcaklığındaki düşüşün mortaliteyi yaklaşık 2,4 katına çıkardığı sonucuna varılmış ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,050$). Bakteriyemisi olan vakaları inceleyen prospektif ve gözlemsel bir çalışmada yaşta ve CCI skorunda azalmanın, titreme varlığının ve patojen tiplerinin yükselen vücut sıcaklığı için öngörücü olduğu yargısına varılmıştır.²⁵⁵ Yaştaki her 1 yıllık artış için, ölçülen en yüksek vücut sıcaklığı ortalama $0,007^{\circ}\text{C}$ azalmıştır. Ayrıca CCI' deki her 1 puanlık artış için, maksimum sıcaklık ortalama $0,026^{\circ}\text{C}$ azalmıştır.²⁵⁵ Evrimsel olarak korunan ateşli yanıtın, lenfositlerin periferik lenfoid organlara göçünü artırarak bağışıklık korumasına ve konakçının hayatta kalmasına katkıda bulunduğu görüşü hakimdir.²⁵⁶ Çalışmamızda hayatta kalan vakalarda vücut sıcaklığı ile lenfosit sayısı arasında orta düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Bu bulgunun vücut sıcaklığı ile lenfosit sayısı arasında orta düzeyde negatif korelasyonun ateş yanıtıyla paralel olarak gelişen dokulara doğru lenfosit göçü ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Vücut sıcaklığı ile yaş ve CCI arasında bulduğumuz negatif korelasyon da literatür ile uyumludur. Her ne kadar çalışmamızda vücut sıcaklığının mortaliteyi ön görmediği bulunmuş olsa da p değerinin 0,250'nin altında olması nedeniyle geleneksel olan bu ölçüm yönteminin değerini koruduğu söylenebilir.

Çalışmamızda nabız sayısı ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut değildi. Nabız değerlerinin sepsiste mortalitenin ön görülmesinde anlamlı değere sahip olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,621$). Sepsis ve septik şokta yüksek kalp hızları, giderek daha verimsiz hemodinamiğin, kötüleşen perfüzyonun ve organ fonksiyonunun yanı sıra olumsuz bir prognozun bir göstergesi olarak tanımlanmıştır.²⁵⁷ Araştırmamızda ayrıca hayatta kalan vakalarda nabız değerleri ile NEWS ve MEWS arasında orta düzeyde, eksitus olan vakalarda nabız değeri ile MEWS arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu. NEWS ve MEWS araçlarının parametreleri

arasında nabız değerin bulunması bulduğumuz korelasyonları açıklamaktadır. Nabız değerin sepsiste prognoz ön görücüsü olmadığını bulmamızın en önemli nedenlerinden birinin vakaların yakın zamanda yattığı kliniklerde veya YBÜ yatışı öncesi acil serviste yapılan anti-aritmik tedaviler olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda anti-aritmik tedaviler kayıt altına alınmamıştır, YBÜ’de uygulanan bu tedavilerin nabız düzeyini ne derece etkilediği ile ilgili ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda solunum sayısı ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut olmayıp, solunum sayısının sepsiste mortalitenin ön görülmesi için anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,990$). Sepsiste hipoksemi ve takipne görülmektedir.²⁵⁸⁻²⁶⁰ Yakın zamanda yapılan iki çalışmada oksijen saturasyonunun dakika solunum sayısına bölünmesi ile hesaplanan ROX indeksi ile ilgili olumlu görüş belirtilmiştir. Bu çalışmalarda ROX indeksi sepsis veya septik şoklu hastalarda 28 günlük ölüm oranı için bağımsız bir prognostik faktör olarak qSOFA’dan üstün şekilde öne çıkmaktadır.^{258,261} Literatürde presepsin ve pro-ADM ile solunum sayısı arasında doğrudan bir ilişki kuran inceleme mevcut değildi. Bu araştırmamızda solunum sayısı ile mortalite arasında ilişki tespit edilmemiştir; bunun en önemli nedeninin YBÜ’de hastaların kötü prognoz nedeniyle entübe edilmesi ve yapay ventilasyon nedeniyle solunum sayılarının uygun şekilde ölçülememesi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kan basıncı ile presepsin arasında korelasyon mevcut değildi. Ancak sistolik kan basıncı ile pro-ADM arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiş, ayrıca OAB ve sistolik kan basıncı değerin mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,014$). Literatürde de sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının kabulden sonraki 10 saat içinde yaklaşık 140 mmHg’de tutulması, mortalitenin düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.^{262,263} Septik şoklu hastaların ilk resüsitasyonu sırasında en az 65 mm Hg OAB hedeflenmesi önerilmiştir.²⁶² Yine de septik şoklu hastalarda OAB değerin 65-70 mm Hg’ye kıyasla 80-85 mmHg’ye çıkarılmasının, hem 28. hem de 90. günde mortalitede anlamlı bir farka yol açmadığı belirtilmektedir.²⁶² Pro-ADM’nin artışı sepsis olmasa bile kan basıncının bağımsız bir ön görücüsü olduğu ifade edilmiştir.^{197,231,264} Kan basıncı ile ilgili bulgularımız literatürde yer alan bulgularla örtüşmektedir.

Araştırmamızda GKS ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut değildi. GKS ölçümünün mortalite ön görüşüne istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit

edildi ($p<0,001$). Hayatta kalan vakalarda GKS ile SOFA, qSOFA, NEWS ve MEWS araçları ile anlamlı negatif korelasyon, eksitus olanlarda ise GKS ile BUN arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterildi. GKS literatürde sepsisle ilişkisi yönünden birçok defa araştırılmıştır. GKS, sepsis nedeniyle hastanede ölüm riski yüksek hastaların erken teşhisi için basit, hızlı ve doğru yöntemlerden birisi olup 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede en iyi performansı gösteren ölçütlerdendir.^{117,118,265} SE varlığı ile yaş, sodyum düzeyi, nabız, vücut sıcaklığı ve SOFA skorunun beraber kullanımı iyi bir ön görüş kapasitesine sahiptir.^{89,266} Ancak, YBÜ’de sedatif kullanımı nedeniyle GKS için normalden farklı bir değerin kayıt altına alınması sonuç tahminlerinde yanlışlık yaratır.¹⁷⁵ GKS’nin sepsiste iyi bir prognoz ön görücüsü olduğuna dair bulgularımız literatür bulguları ile uyum göstermektedir; YBÜ’de ölçüm yanlışlık yaratabileceğinden sepsis değerlendirmesinde GKS düşüklüğü için altta yatan nedenlerin ayırıcı tanısı yapılmalı ve GKS diğer klinik bulgular ile beraber değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hayatta kalanlarda pro-ADM ile hem CCI hem APACHE II negatif korele, eksitus olanlarda presepsin ile qSOFA ve NEWS araçları pozitif korele olarak tespit edilmiştir. Prognostik değer olarak SOFA, qSOFA, NEWS, MEWS, CCI tarama araçlarının nihai mortaliteyi ve septik şoku ön görmede istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptanmıştır ($p<0,005$); eksitus olan vakaların ortanca APACHE II skoru hayatta kalanlara göre yüksek görülmesine rağmen, APACHE II için anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,219$). Ayrıca qSOFA skoru ile hem NEWS hem MEWS arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Literatür bulguları APACHE II, SOFA, qSOFA ve MEWS skorlarının, kritik hastaları değerlendirmek ve hastane içi ölüm oranını tahmin etmek için kullanılabileceğini MEWS skorunun özgüllüğünün daha yüksek olduğunu belirtmektedir.^{93,267,268} Bir meta-analizde SOFA’nın hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için en iyi seçenek olduğu ve düşük gelirli ülkelerde 28/30 günlük mortalite için bir tarama aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.⁹³ SOFA skorunun, sepsis hastalarında kısa vadeli mortaliteyi tahmin etmede değerli bir araç olduğu gösterilmiştir.^{91,92} NEWS, özellikle yüksek gelirli ülkelerde sepsis için bağımsız olarak iyi bir tanı yeteneği göstermektedir.⁹³ 2021’de Türkiye’den yayımlanan bir çalışmada en az üç organ yetmezliği olan vakalarda mortalite, eksitus olanlarda SOFA ve APACHE II skorları daha yüksek bulunmuştur.²⁴⁸ Septik şoklu hastalarda hesaplanan APACHE II skorunun sepsisli hastalardan anlamlı biçimde yüksek olduğu rapor edilmiştir.¹⁷⁴ qSOFA da mortaliteyi tahmin etmek için hızlı bir araç olarak kullanılmıştır

ancak düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle iyi bir araç olmayabilir.^{49,96} Sepsis tarama araçlarının prognoz öngörüsüne sağladığı katkı yönündeki çalışma bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur.

Çalışmamızda sepsisli vakalarda sıklık sırasında göre ilk beş enfeksiyon odağı olarak %54,5’inde üriner sistem, %38,4’ünde akciğer, %38,4’ünde kan, %27,3’ünde kateter ve %20,2’sinde gastrointestinal sistem saptanmıştır. Bakteriyemi eksitus olan vakaların %46,4’ünde tespit edilirken, hayatta kalanlarda bu oran %27,9 olarak bulunmuştur. Bu oran ölenlerde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p=0,060$). VIP tespit edilen vakalarımızın mortalitesi ise çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,013$). Son yıllarda, septik şoka yol açan enfeksiyon odakları birçok çalışmada araştırılmıştır. Sepsis etiyolojisinde rol alan en sık enfeksiyon odağı akciğer olmakla birlikte hasta popülasyonuna göre 2. ve 3. en sık görülen enfeksiyon odağı üriner sistem ve batin olabilmektedir.⁶⁰ Xie ve ark. tarafından Mart 2020’de yayımlanan ulusal kesitsel bir çalışmada, YBÜ’de sepsis/septik şok varlığında en sık görülen enfeksiyon bölgesi akciğer olarak gösterilmiş (%68,2), bunu karın (%26,6) ve kan dolaşımı (%7,8) izlemiş, ayrıca enfeksiyon bölgesi (pnömoni ve kan dolaşımı) 90 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir.²⁴⁵ Ülkemizde yapılan çalışmada solunum sisteminin en sık odak olduğu (%71,6), bakteriyeminin ikinci sırada (8.9%), üriner sistemin ise üçüncü sırada (7.8%) olduğu bulunmuştur.²⁵ YBÜ’lerde hastaların entübe şekilde takip edilmesi ve ventilatöre bağlanması nedeniyle akciğer enfeksiyonları, genelde foley kateter ile takip edilmeleri de üriner sistem enfeksiyonları ile sık karşılaşmasına neden olmaktadır. Enfeksiyon odağı ile ilgili bulgularımız ve enfeksiyon odakları alt solunum yolu ve kan olan hastalarda görülen mortalite oranları literatür ile uyumludur. Özellikle ülkemizde YBÜ klinikleri düşünüldüğünde ileri yaş ve eşlik eden hastalıkların sıklığı nedeniyle hastaların bilinç bozukluğu ile ve immobilize olarak takip edilmeleri nedeniyle foley kateter kullanımı daha fazla öne çıkmakta, bu durum üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığını artırmaktadır; vakaların genelde immünsupresif olmaları ve katetere sık ihtiyaç duyulması da bakteriyemi ve kateter enfeksiyonlarının sıklığını artırmaktadır.

Araştırmamızda vakaların %38,4’ünde bakteriyemi saptanmıştır. Hayatta kalan hastaların %28,6’sında, eksitus olanlarda ise %45,6’sında bakteriyemi saptanmış, bakteriyemi ile takip edilmiş hastalarda mortalite 7 gün sonunda %28,9, 14 gün sonunda

%57,9 ve 28 gün sonunda %68,4 olarak tespit edilmiştir. Bakteriyemi ile mortalite pozitif ilişkili olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$). Araştırmamızda bakteriyemiden %65,8 oranında gram-negatif bakterilerin sorumlu olduğu belirlenmiş; bunlar arasında ilk üç sırada *Acinetobacter* spp. (%23,7), *Klebsiella* spp. (%13,1) ve *E. coli* (%7,9)'nin yer aldığı görülmüştür; gram pozitif mikroorganizmalar bakteriyemilerin %34,2'sinde tespit edilmiş olup, KNS %15,8, *Enterococcus* spp. %10,5 ve *S. aureus* %5,3 oranlarında etken olarak saptanmıştır. Literatürde YBÜ'de bakteriyemi oranının %50'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir.^{31,269} Ülkemizden bildirilen bir çalışmada bakteriyemisi olan hastalarda %60,4 gram pozitif (en sık KNS), %45,8 gram negatif etken (en sık *Klebsiella* spp., ikinci sırada *Acinetobacter* spp.) saptanmıştır.²⁰⁷ YBÜ'de bakteriyemisi olan hastaların mortalite oranları %35-50'lere ulaşmaktadır.²⁷⁰ Gram-pozitif bakteriyemi gelişen hastalarda mortalite oranının % 20-30 arasında olduğu, *Enterococcus* türleriyle gelişen bakteriyemilerde mortalitenin %38'e ulaşabildiği belirtilmekte, yakın zamanda yapılan meta-analizlerde gram-negatif bakteriyemi gelişen hastalardaki mortalite oranının %21,4-43,1 arasında değiştiği bildirilmektedir.²⁷¹⁻²⁷⁴ YBÜ'de bakteriyemi insidansının ve bakteriyemisi olan olgularda mortalitenin yüksek olmasının nedenleri, invaziv cihazların (üriner kateter, santral kateter, invaziv mekanik ventilasyon, diyaliz gereksinimi vb.) sık kullanılması; DM, kronik karaciğer hastalığı, kemik iliği ya da solid organ nakli, malnütrisyon ve ileri evre dekübit ülseri varlığı; uzun yatış süresi, geniş spektrumlu antibiyoterapi ve immünsupresif ilaç (steroid vb.) kullanımı, fiziksel koşulların kötü olması, personelin bilgi ve beceri eksikliği, izolasyon prosedürlerine uyulmaması olarak değerlendirilebilir.

Araştırmamızda monomikrobiyal (gram-negatif, gram-pozitif) ve polimikrobiyal etkenlerin saptandığı alt gruplardaki presepsin ve pro-ADM düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$). Vakalarımızın %39,4'ünde etken belirlenememiştir. Tüm örneklerde en fazla polimikrobiyal etkenler (%29,3), tek etken olarak *Acinetobacter* spp. %14,1, *Klebsiella* spp. %8,1, KNS %7,1, *Enterococcus* spp. %5,1, *S. aureus* %2, *Stenotrophomonas maltophilia* ve koliform bakteri %1 oranlarında mevcut olup, gram-negatif etkenler %28,2 ve gram-pozitif etkenler %14,2 sıklıkta bulunmuştur. Çalışmamız ön planda viral sepsis ile takip edilmiş hastaları kapsamamıştır. Hastalarımızın sadece altısında COVID-19 saptanmış, ancak bu olgularda başka viral etkenlerin ekarte edilmesi mümkün olmamıştır. Etkenin bilindiği

vakalarda septik şok oranı %77 mortalite oranı %60,5 iken, etkenin belli olmadığı vakalarda bu oranlar sırasıyla %60,5 ve %47,4 olarak saptanmıştır; bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,112$, $p=0,143$). Polimikrobiyal üremesi olan hastalar %66,7, gram-negatif üremesi olan hastalar %64,3, gram-pozitif üremesi olanlar ise %57,1 oranında eksitus olmuş; gram-pozitif, gram-negatif, polimikrobiyal üremelerin varlığına göre yapılan alt gruplarda mortalite yüzdelerinde artış dikkati çekmişse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,050$). Literatürde gram-negatif etkenlerle oluşan sepsiste presepsin düzeylerinin daha yüksek saptanabildiği belirtilmiştir.^{159,275} 600 ng/L'lik bir kesim noktası gram-pozitif ve gram-negatif enfeksiyonlar arasında ayırım yapmada başarısız olsa da 946 ng/L'nin üzerindeki seviyeler gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarla iyi korelasyon göstermiştir.^{275,276} Pro-ADM düzeylerinin sepsiste farklı mikrobiyal sınıflar arasında homojen olarak dağıldığı, düzeyinin etiyolojiden sorumlu patojenden etkilenmediği gösterilmiştir.²⁷⁷

2000 yılında kültür negatifliği %30-35 iken günümüzde sepsis vakalarında kültür negatifliği saptanma oranının %55'e çıktığı rapor edilmiştir.^{27,269} Paşaoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada kültür negatifliği oranı sepsiste %38,5 ve septik şokta %43,5 olarak tespit edilmiştir.²¹¹ Tüm odaklar değerlendirildiğinde 1950'li yıllarda gram-pozitif bakteriler ön plandayken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile gram-negatif bakteriler %60'a varan oranda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır.^{24,28,30-32} Ülkemizde yapılan çalışmada da etken belirli hasta yüzdesinin %58,3, etkenlerin ise *Acinetobacter* spp. %33,7, *Pseudomonas* spp. %16,4, *Klebsiella* spp. %16, *S. aureus* %8,9 *Enterococcus* spp. %5,5, *E. coli* %5,4, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp. ve *Enterobacter* spp. <%2 olarak bulunmuştur.²⁵ Kültür pozitif ve kültür negatif sepsisli hastaların APACHE II puanlarıyla ölçülen YBÜ mortalite oranı ve hastalık derecesi açısından benzer sonuçlara sahip olduğu belirtilmiş, karşılaştırmalı veriler toplu olarak ele alındığında, kültür negatif sepsisin genel olarak daha kötü veya daha iyi sağ kalımla ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumuştur.^{27,278-280} Günümüze doğru yapılan incelemeler ve araştırma bulgularımız değerlendirildiğinde gram-negatif bakteriyel etkenlerin arttığı ve etkenlerin tespitinin kolaylaşmadığı göze çarpmaktadır. Bulgularımız hem ülkemiz hem de ülkemiz dışında yayımlanan literatür ile uyumludur. Kan ya da diğer kültür testlerinin negatifliğinin fazla olmasının nedenleri arasında rutin kültürlerde üretilmeyen patojenlerin olması, yetersiz teknik yöntemlerin kullanılmak zorunda olması, antibiyoterapinin kültürlerin elde edilmesinden önce başlanması, lokal

antibiyotikli solüsyon kullanımı, bakteriyeminin aralıklı olması, dış merkezlerden başvuran hastalarda başvuru öncesinde enfeksiyon tedavisi için agresif antibiyotik kullanımı gibi durumlar sayılabilir. Presepsin ve pro-ADM düzeylerinin etken ayrımını yapmadaki değeri ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda YBÜ'deki vakaların %70,7'si septik şok ile takip edilmiş; septik şokta 7, 14 ve 28 gün sonundaki mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Septik şok ile takipli hastaların 28 gün sonundaki mortalitesi %74,3 olarak tespit edilmiştir. Mart 2020'de Çin'de yayımlanan ulusal kesitsel çalışmada septik şok görülme oranı %53,3 ve 90 günlük mortalite oranı %51,94 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada CCI hesaplanmamıştır.²⁴⁵ Mayıs 2020'de yayımlanan bir meta-analizde mortalite oranları %15 ila %56 arasında değişmekle birlikte 30 günlük septik şok mortalite oranı %34,7 ve 90 günlük septik şok mortalite oranı %38,5 olarak belirtilmektedir.²⁸¹ Ülkemizde Baykara ve ark. tarafından yapılan çalışmada septik şok tanısı alan hastalarda mortalite %70,4 olarak belirtilmiştir.²⁵ Çalışmamızdaki septik şok görülme ve buna bağlı mortalite oranları literatürde tespit edilen oranlara benzerdir. Septik şok görülme sıklığının ve septik şok ilişkili mortalitenin yüksek görülmesinin ve çalışmalar arasında kısmi farklılıklar görülmesinin nedenleri arasında sepsis ve septik şok tablosunun heterojen yapısının, mortalite riskleri hakkında tutarlı sayıların oluşturulmasını engellemesi, ülkemizde YBÜ kliniklerinde takip edilen hasta grubunun ileri yaşta ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen eşlik eden başka hastalıklara sahip olması, septik şoka eşlik eden veya septik şoku taklit eden başka şok tablolarının görülmesi başta gelmektedir.

Vakalarda WBC ile presepsin arasında korelasyon mevcut değildi; ancak WBC'nin ve pro-ADM'nin 3. günde ölçülen değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edildi. WBC'nin sepsisli hastaları enfeksiyonu olmayan popülasyondan ayırt edebildiği ($p<0,001$) ancak WBC değerlerinin seri ölçümlerinin mortalite ön görüşünde tek başına yararlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,050$). Çalışmamızda sepsis tanısında kullanılan skorlama araçlarının hiçbirisi WBC ile korelasyon göstermedi. WBC de dahil olmak üzere hematolojik parametreler, sıklıkla ilk sepsis teşhis protokollerinin bir parçasıdır.^{282,283} Ancak, oksidatif stres parametreleri, organ hasarı ve sepsis hastalarında prognoz tayini amacıyla yapılan bir çalışmada WBC değerlerinin septik olan ve septik olmayan hasta grubunda anlamlı derecede fark etmediği bulunmuştur.²⁸⁴ WBC

postoperatif yükseklik, hematolojik maligniteler, nötropenik hastalarda granülosit kolonisini stimülasyon faktörü (G-CSF) uygulamaları vb. nedenlerden dolayı tek başına sepsis/septik şok için etkin bir biyobelirteç olmayabilir; WBC için çalışma bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur.

YBÜ'ye yatışı yapılan vakaların %43,4'ünde trombositopeni, %17,2'sinde ağır trombositopeni bulunmaktaydı. Platelet sayısının sepsis tanısı için anlamlı bir belirteç olduğu ($p<0,001$), mortalitenin trombositopeni ağırlığı ile arttığı, 7. günde tespit edilen trombositopeninin mortalite açısından anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,029$). Ayrıca ilk 24 saatteki trombositopeni ve ağır trombositopeni tespit edilen vakaların 7. güne gelindiğinde eksitus olma oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,050$). Vakalarımızda platelet düzeyi ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut değildi. Trombositopeni YBÜ'ye kabul edilen sepsisli hastalarda sık tespit edilir, YBÜ'de kalınan süre boyunca trombositopeni gelişmektedir.¹³⁹ Sepsisli hastalarda ağır trombositopeni sıklığı %5 ile %20 arasında olduğu, trombosit sayısının hastalık şiddeti ile korele olduğu, trombositopeninin mortaliteyle bağımsız ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^{140,141} Trombosit sayısının $175.000/\mu\text{L}$ 'den düşük veya $300.000/\mu\text{L}$ 'den yüksek olması kardiyovasküler hastalık ve kanser ile ilişkilidir.²⁸⁵ Temmuz 2024' te yayımlanan YBÜ'deki septik hastaları kapsayan çok kohortlu, retrospektif, gözlemsel bir çalışmada özellikle 3. günden sonra platelet düşüşü ile 28. gündeki mortalitenin önemli ölçüde ön görüldüğü, platelet sayısındaki hızlı düşüşün kritik bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.²⁸⁶ Çalışmamızda hayatta kalanlarda platelet sayısı ve CCI arasında orta düzeyde ve anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Çalışma bulgularımız literatüre paralel olup, platelet düzeyinin sepsiste tanı ve prognoz ön görülmesi için önemli olabileceğini gösterir. Platelet sayısının artması ile malignite ve HT gibi eşlik eden hastalıkların ilişkisini inceleyen literatür bulgusu düşünüldüğünde CCI ile olan pozitif korelasyon da literatür ile uyumludur.

Vakalarda nötrofil ve lenfosit düzeyleri ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut değildi. Çalışmamızda hem lenfosit sayısı hem nötrofil sayısının sepsis için anlamlı bir tanı belirteci olduğu ($p<0,001$), 3. günde ölçülen nötrofil sayısının 28. gündeki mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,044$). Ek olarak hem NLR hem PLR değerlerinin sepsis teşhisinde anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). Çalışmamızda kesim noktalarını NLR için 4,95

PLR için 209,3 olarak aldığımızda en iyi duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir (NLR: %80 duyarlılık, %88,9 özgüllük, PLR: %47,4 duyarlılık, %88,9 özgüllük). Literatürde özellikle NLR için 18,93'lük kesim noktası, lenfopeni tespit edilen sepsis hastalarında mortaliteyi ön görmede %75 duyarlılık ve %63 özgüllük gösterirken, PLR için 377,50'lik kesim noktası %67,5 duyarlılık ve %64,1 özgüllük göstermiş olup anlamlı olarak yorumlanmıştır.¹⁴⁸ Kritik hasta veya ölen vakalarda, hayatta kalanlara kıyasla yüksek PLR değerleri gözlemlenmiştir. Ancak literatürde PLR için net bir kesim noktası belirlenememiştir.²⁸⁷ Birçok viral enfeksiyonda platelet sayısı ve lenfosit sayısı paralel seyredir.¹⁴⁷ COVID-19'da takip sırasında iyileşme döneminde trombosit sayısının lenfosit sayısına göre daha hızlı yükseldiği, yani PLR artışı gözlenen hastaların hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu ortaya koyulmuş, NLR ile hastalık şiddeti ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{147,288} Çalışmamızda hayatta kalan vakalarda platelet sayısı ile lenfosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı. PLR'nin duyarlılığının düşük (%47,4) olması kritik durumdaki hastalarda sepsis tanısı için güvenilir bir belirteç olmadığını düşündürmektedir; bulgularımıza benzer şekilde literatürde bildirilen PLR'nin tanısal değeri konusunda bulgular çok değişkendir. Literatürde lenfosit ve trombosit sayısı arasındaki korelasyon viral enfeksiyonlara bağlı sepsiste daha fazla vurgulanmaktadır. Literatürdeki bulguların çelişkili olması, diğer çalışmalarda ve bizim araştırmamızda bakteriyel etkenlere bağlı sepsisin ön planda incelenmesi nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda laktat ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon yoktu. Laktat düzeyleri sepsis tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,010$); 3. ($p=0,028$) ve 7. günlerdeki ($p=0,001$) laktat düzeylerindeki artışın mortaliteyi ön görmede yararlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca laktat değerinde 1 mmol/L'lik yükselişin mortaliteyi 1,11 katına çıkardığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p=0,173$). Literatürde de bu bulgularla uyumlu sonuçlar bildirilmiştir. Kan laktat düzeylerinin erken belirlenmesi, zaman açısından en hassas sendromlardan biri olan sepsisin teşhisini hızlandırabileceği belirtilmiştir.²⁸⁹ Eylül 2023'te ülkemizde yayımlanan bir çalışmada laktat tayininin YBÜ'lerde sepsisi erken tanıdığı bildirilmiştir.²⁹⁰ Hem sepsis hem de septik şokta laktat düzeyi perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olduğu için mortalite ile doğrudan ilişkilendirilmiştir.^{131,136,291,292} Araştırmamızda eksitus olan vakalarda PCT ile laktat düzeyleri arasında ve SOFA skoru ile laktat düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon,

laktat düzeyi ile albümin arasında orta düzeyde negatif korelasyon tespit edilmiştir. Haziran 2024'te yayımlanan bir çalışmada kan laktatı ile NEWS ve SOFA skorunun kombine halde kullanımının avantajlara sahip olduğu gösterilmiştir.²⁹³ Yoğun bakım ünitesine kabulde Laktat/Albümin oranı ve PCT/Albümin oranı sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi tahmin etmek için değerli prognostik bilgi sağlamakta, bu oranların SOFA skoruyla birleştirilmesi prognoz değerlendirmesini iyileştirmektedir.²⁹⁴ SOFA ve albümin ölçümlerimizin laktat ile korelasyonu literatür bulguları ile uyumludur. Bulgularımız laktat tayininin sepsisin erken tanısında ve mortalitenin ön görülmesinde klinikte kullanılabilecek etkin bir tetkik olduğunu desteklemektedir. Laktatın bazı çalışmalarda mortalite olasılığının artışı net değerlendirilememesinin nedenleri arasında, kan gazı cihazlarındaki kalibrasyon problemleri, çalışma yöntemlerinin sıkça değiştirilmesi ve laktat için örneklerin laboratuvara geç ulaştırılması gibi teknik problemler gelmektedir.

Bu araştırmada CRP-ESH düzeyleri ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon mevcut değildi. CRP ve ESH sepsisli hastaların tanısını koymada anlamlı bulunmuş ($p<0,001$); ancak sepsiste prognozu/mortaliteyi tespit etmede vaka grubunda yapılan seri ölçümlerin hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,050$). Literatüre göre CRP artışı yalnızca enfeksiyöz durumlarda görülmeyip, girişim, travma, malignite, onkolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar da CRP'yi yükselten diğer nedenler arasında gösterilmektedir.^{121,122} Ülkemizde Mart 2024'de Palalıoğlu ve ark. tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında vaka grubunun CRP düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.²⁹⁵ Ayrıca literatürde CRP'nin sepsisi SIRS'ten ayırt etmek için en değerli belirteçler arasında olduğunu vurgulamışlardır.²⁹⁶ Yine de son 5 yılda ortaya atılan çalışmalar, epididimit, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, tüberküloz, bruselloz, invaziv bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, diyabetik ayak enfeksiyonu, osteomyelit ve septik artrit için CRP'nin tanısal doğruluğunun zayıf olduğunu ortaya çıkarmaktadır.²⁹⁷⁻³⁰⁰ CRP düzeylerinin sepsis tanısını koymada ve prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olmadığı, tek başına duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olduğu da belirtilmekte, diğer biyobelirteçlerle kombine kullanımı önerilmektedir.^{124,298,301,302} Çalışmamızda CRP ve ESH düzeylerinin sepsisli hastaları ayırt edebildiğini ancak hasta takibinde etkin olmadığı görülmüş olup, bu bulgular literatür ile uyumludur.

Bu çalışmada presepsin ve pro-ADM ile PCT arasında korelasyon gözlenmemiştir. PCT'nin sepsis tanısındaki rolü, kontrol grubu ile kıyaslama yapılamadığı için değerlendirilememiştir. PCT seri ölçümlerinde 7. günde ölçülen değerinin mortalitenin ön görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,005$). Literatürde PCT'nin kritik hastalarda sepsis için %77'lik bir duyarlılığı ve %79'luk özgüllüğü bulunmuş, sepsis şüphesi olan hastalar için yararlı bir tanı ve prognoz biyobelirteci olduğu söylenmiştir.^{48,126} Bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken aşamasında PCT ile beraber presepsin değerlerinin arttığı literatürde belirtilmektedir.³⁰³⁻³⁰⁵ Kanserli ve immün sistemi baskılanmış hastalarda pro-ADM'nin PCT ile karşılaştırıldığında bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmek için ROC eğrileri benzer (pro-ADM için 0,601 ve PCT için 0,54) olarak bildirilmiş, pro-ADM, bakteriyemiye teşhis etmede PCT ile benzer EAKA değerlerine sahip olup PCT'den üstün gösterilmemiştir.^{189,219,220} Araştırma bulgularımız doğrultusunda eksitus olan vakalarda hem total hem direkt bilirubin ile PCT arasında güçlü pozitif korelasyon ortaya çıkmış, ayrıca hem hayatta kalan hem eksitus olanlarda qSOFA ile PCT arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiş, eksitus olanlarda bu korelasyon daha güçlü olarak bulunmuştur. Literatürde de buna paralel şekilde septik hastalarda başvuru anındaki qSOFA ve PCT ölçümlerinin, mortalite ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir.³⁰⁶ Serum bilirubin düzeyleri ile PCT düzeylerinin sepsiste ve sepsis dışı durumlarda pozitif korele olduğunu veya beraber çalışılması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur.^{282,307-309} YBÜ'de sepsis/septik şok ile takip edilen hastalarda hem erken tanıda hem de prognoz tayininde PCT'nin korelasyonlar ve regresyon analizleri değerlendirildiğinde güvenilir bir belirteç olduğu kanaatine ulaşılmıştır. PCT'nin mortalitenin ön görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğuna yönelik ve bilirubin düzeyleri, qSOFA ve PCT ile ilgili bulgularımız da literatür bilgileri ile uyumludur. PCT'nin sepsisi olanlar ve enfeksiyon dışı durumlar ile takipli olanlar arasında nasıl bir ayırım yaptığı teknik nedenlerle bu çalışmamızda değerlendirilememiştir. Bu yönde ek çalışmalar gereklidir.

Araştırmamızda hem BUN hem kreatinin değerlerinin sepsis tanısı için anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). BUN düzeyi yeterli veri olmaması nedeniyle prognozun ön görülmesi için değerlendirilememiş, kreatinin ölçümlerinin ise mortaliteyi ön görmediği tespit edilmiştir ($p>0,050$). Literatürde de bu yönde veriler mevcuttur. Sepsis ilişkili akut böbrek hasarının tespitinde kreatinin ve idrar çıkışı ölçümünün kusurları

olduğunu, sepsiste böbrek yetmezliğinin heterojen bir sendrom oluşunu, kesitsel bakılan kreatinin değerlerinin yetersiz olduğunu, sepsiste prognozun öngörülmesi için kreatininin yeni biyobelirteçler ile beraber kullanılması gerektiğini ifade eden çalışmalar mevcuttur.³¹⁰⁻³¹² Ren ve ark. tarafından Ocak 2022’de YBÜ’de akciğer enfeksiyonu olan vakalarda hasta yaşı, laktat, BUN, GKS, NLR, CRRT’yi kapsayan bir nomogram (matematiksel değişken değerlerini içeren ölçeklerden oluşan hesaplama çizelgesi) yayımlanmıştır. SOFA veya APACHE II gibi tarama araçlarında yer alan kreatinin bu nomogramda yer almamıştır. Bu nomogramın tanı ve mortaliteyi tahmin etmede SOFA skoru ve Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru II (SAPS II)’den daha iyi olduğu bulunmuştur.³¹³ Eksitus olan vakalarda BUN ile GKS arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Hem NEWS hem qSOFA araçları ile BUN arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiş; ancak bu araçlarla kreatinin arasında korelasyon bulunmamıştır. YBÜ hastalarında deliryum ve ensefalopatinin iki belirleyicisi BUN düzeyi ve GKS olarak görülmektedir.³¹⁴ BUN ve qSOFA hastane içi mortaliteyi tahmin etmede ileri yaştaki pnömoni hastalarında korelasyon göstermiştir.³¹⁵ Bu çalışmadaki bulgularımız, literatürde bildirilen sonuçlara uygun şekilde hem kreatininin hem de BUN’un sepsis tanısı için değerli olduğu ve sepsise bağlı mortaliteyi ön görmeyi sağladığını göstermektedir.

Çalışmamızda presepsin ve pro-ADM belirteçleri ile BUN-kreatin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Nagata ve ark. yaptıkları çalışmada sepsis mevcut olmayan son evre KBH hemodiyaliz hastalarında presepsin düzeylerinin ağır sepsisli ve septik şoklu hastalardaki düzeylere çıktığını belirtmişlerdir.³¹⁶ Literatürde böbrek fonksiyonlarının serum pro-ADM düzeyini etkilediği bildirilmiştir.^{186,197} Bu çalışmamıza rutin hemodiyaliz alan yedi adet hasta dahil edilmiştir. Literatürle çelişkili olan bu bulgumuzun sebebi çalışmamıza aldığımız hemodiyaliz alan hasta sayısının azlığı olabilir. Renal fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen BUN ve kreatinin düzeylerini etkileyebilecek CRRT vb. tedavilerin YBÜ kliniklerinde kullanıldığı düşünüldüğünde YBÜ’de sepsis ile takipli ve hemodiyaliz alan hastalar için hasta sayısının yeterli olduğu ve eşlik eden hastalıkların standardize edildiği çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda sodyum düzeyleri ile presepsin ve pro-ADM arasında korelasyon bulunmadığı, sodyum değerlerinin seri ölçümlerinin mortalite ön görüşünde tek başına

yararlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,361$). Vaka ve kontrol grubunda sodyum düzeyleri çalışmamızda karşılaştırılmamıştır. Literatürde sepsiste ortaya çıkan hiponatreminin yatan hastalarda ölüm oranının bir biyobelirteci olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir.³¹⁷ Hiponatreminin sepsis dahil oksidatif stres yaratan birçok durumda özellikle dilüsyonel olarak ortaya çıktığı bilindiğinden ve sepsiste ön plana çıkan ve araştırılmayı hak eden başka belirteçler olduğundan sodyum düzeyinin sepsis yaklaşımını değiştirme yönünde ön plana çıkmadığı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada AST/ALT düzeyleri ile presepsin ve pro-ADM belirteçleri arasında korelasyon saptanmamıştır. AST düzeyi sepsis tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,001$), ayrıca takipte 0. ($p=0,033$) ve 7. günlerdeki ($p<0,005$) AST ölçümlerinin mortalitenin ön görülmesini sağladığı tespit edilmiştir. ALT düzeyleri ise sepsis tanısı ve prognoz tayini için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Nisan 2023'te yayımlanan bir çalışmada sepsis ve septik şok tanılı hastalarda 1,2,3,5 ve 7. günlerde seri ölçümü yapılan AST/ALT oranının tanısal ve prognostik değeri araştırılmış, AST/ALT oranının güvenilir bir tanı aracı olduğu gösterilmiş, sepsis ve septik şok ile takip edilen hastalarda 30 günlük mortaliteyi çok iyi ön görmüştür.³¹⁸ Bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olarak, araştırmacılar AST'nin sepsis ve septik şokta ALT'ye göre daha fazla artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hayatta kalan vakalarda presepsin ile bilirubin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmış, pro-ADM ile bilirubin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir; ayrıca total bilirubin değişken düzeyleri için mortalitede anlamlı fark saptanmasa da ($p>0,050$), direkt bilirubin ölçümlerinin 7. gündeki değerlerinin mortaliteyi ön görmedeki yeteneği anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir ($p=0,011$). Enterik fistülü olan sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada 7. günde ölçülen direkt bilirubin değerinin $12,8 \mu\text{mol/L}$ 'den fazla olmasının ve direkt bilirubin değerindeki 7 günlük artışın $7,3 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olmasının mortaliteyi ön gördüğü gösterilmiştir.³¹⁹ Araştırmamızda bilirubin düzeyleri ile skorelama araçları arasında anlamlı korelasyon gözlenmemişse de literatürde serum direkt ve indirekt bilirubin düzeylerine ek olarak APACHE II, SOFA ve qSOFA skorları da sepsis hastalarında sepsisi olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, SOFA skoru tanıdan 24 saat sonraki bilirubin düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermiştir.^{320,321} Literatürde presepsin ile bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon belirtilmemiştir. Bilirubin

düzeylerinin tanıdaki etkisinin ortaya dökülmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olsa da SOFA skoru vb. sepsis tarama araçlarının bir parametresi olarak kullanıldığı düşünüldüğünde, bilirubinin hem diagnostik hem de prognostik değerleri olduğu kanaatine varılmıştır.

Bu çalışmada sepsisli vakalarda albümin düzeyi normal değerlerin altında olup ortanca değeri hayatta kalanlarda 27,5 g/L eksitus olanlarda 25 g/L idi, ancak kontrol grubunda albümin değeri ölçülemediği için sepsis tanısındaki önemi belirlenememiştir. Diğer yandan, vaka grubunda 0., 3. ve 7. günlerde saptanan değerler sepsisli olgularda prognozun ön görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Sepsisli olgularda albümin değerinde 1 g/L düşüşün mortaliteyi 1,11 katına çıkardığını ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$). Hem ülkemiz hem ülkemiz dışından yapılan yayınlarda serum albüminin onkotik etkisinin yanında oksidatif hasara karşı koruma özelliği de vurgulanmıştır.^{149,322} Ayrıca oksidatif hasar varlığı, sağlıklı sepsis hastaları da dahil olmak üzere hastalıklı deneklerde albüminin bağlanma özelliklerini bozmaktadır.¹⁴⁹ Düşük serum albümini mortalite ve morbidite için güçlü bir öngörü faktörüdür. Sepsis özellikle erken dönem olmak üzere her dönemde hipoalbüminemi ile güçlü şekilde ilişkilidir ve organ yetmezliği görülen hastalarda hipoalbüminemi hastaneye yatış oranını ve mortaliteyi artırır.^{11,149} Bakteriyemili hastalarda yapılan bir çalışmada serum albümin seviyesindeki her 0,1 g/dL düşüş için, bakteriyemiden sonraki 0-30 günlük dönemdeki mortalitenin OR değeri 0,86 olarak tespit edilmiştir.³²³ Literatürde albümin ile pro-ADM'nin doğrudan ilişkisini gösteren bir yayına rastlanmamıştır. Albümin için sepsiste tanı yönünde başka çalışmalar gereklidir. Albümin ile pro-ADM ve laktat seviyeleri orta düzeyde negatif korelasyon göstermiş olup bu durum sepsis başta olmak üzere oksidatif stres ve organ yetmezliği durumlarında beklenen bir durumdur. Albüminin prognoz yönünde iyi bir ön görücü olduğuna dair bulgumuz literatür bulguları ile uyumludur.

Son zamanlarda sepsis daha net anlaşılmaya başlanmış ve süreçte çok çeşitli mediatörlerin olduğu belirlenmiştir. Etyolojide günümüzde bile genelde bakteriler etken olsa da mantar enfeksiyonlarının sıklığı artmakta, viral enfeksiyonlar da sepsisten sorumlu olabilmektedir. Enfeksiyon odağı sıklıkla akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem olmasına rağmen intravasküler cihazlar, diğer organ ve sistemler odak olabilmektedir. Sepsis için önemli risk faktörlerinden biri eşlik eden hastalıklardır

bu nedenle vakalarda çoklu ilaç kullanım öyküsüne sık rastlanmaktadır. Sepsis tablosunu kompleks hale getiren faktörlerin, sepsisin tanısının ve prognozunun tayininin tek bir biyobelirteç ile değerlendirilmesi çok zordur. Literatürde biyobelirteçleri kapsayan çelişkili yayınların varlığı bu düşüncemizi desteklemektedir. Sepsis için bir biyobelirteçten beklenen bütün kullanım alanlarının tek bir belirteçle aydınlatılmasının zor olduğunu bu yüzden birçok belirtecin kombinasyonu ile oluşturulan skorların kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hem vaka hem kontrol grubunun %62,6'sı erkek %37,4'ü kadın idi. Erkek hastalarda mortalite %56,4 kadın hastalarda %56,7 tespit edilmiştir. Erkek cinsiyetin sepsis açısından önemli bir risk faktörü olduğu ancak, cinsiyetin nihai mortaliteyi belirgin etkilemediği gözlemlenmiştir.
2. Presepsin düzeylerinin sepsis ve septik şoklu hastalarda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuş ($p=0,002$); YBÜ'ye kabul edilen sepsisli hastalarda antibiyoterapi uygulanmadan önce veya ilk 24 saatte ölçülen presepsin değerlerinin teşhis yönünde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.
3. Presepsin için kesim noktası 701 pg/mL alındığında, sepsis tanısı için %81,1 duyarlılık, %46,5 özgüllük elde edilmiştir. Bu değerlerle sepsisi olmayan hastaların ekartasyonunda presepsinin yetersiz olduğu ve bu durumun bazen gereksiz antibiyotik tedavilerinin başlanmasına neden olabileceği düşünülmüştür.
4. Presepsin seri ölçümlerinin hiçbirisinin mortaliteyi ön görmede anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,005$). Prognoz ön görüşünde tek başına ve hatta başka biyobelirteçler ile kullanıldığında dahi yetersiz olduğu dikkati çekmektedir. Diğer yandan özellikle eksitus olanlarda olmak üzere tüm vakalarda presepsin ile qSOFA ve NEWS arasında güçlü pozitif bir korelasyon olup, bunun presepsinin sepsiste prognozu ön görmede kullanılabileceği ancak diğer verilerin standardize ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.
5. Presepsin düzeylerinin zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde sepsis seyri boyunca presepsinin CRP ve PCT'den daha üstün olduğu kanaatine varılmıştır.
6. Sepsis tanısı yönünde presepsin için kronik karaciğer hastalığını kapsayan geniş çalışmalara gerek duyulduğunu, son dönem böbrek yetmezliğinde kreatinin düzeylerinin değişkenlik göstermesi ve BUN-kreatinin düzeylerini etkileyen uygulamalar düşünüldüğünde, BUN, kreatinin ve GFR değerleri ile presepsin metabolizması ilişkisi için özellikle son dönem renal fonksiyon bozukluğu olan daha fazla hastayı kapsayan başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda presepsinin dikkatle yorumlanması gerektiği düşünülmüştür.

7. İlk 24 saatte ölçülen pro-ADM düzeyinin sepsis teşhisinde etkin olmadığı saptanmıştır ($p=0,182$). YBÜ'deki sepsis şüphesi olanlarda pro-ADM'nin ilk kabul anında ölçülmesinin maliyet de düşünüldüğünde etkin olmadığı kanaatine varılmıştır.

8. Eksitus olan hastalarla hayatta kalanlarda serum pro-ADM düzeylerinin benzer olduğu, 7. günde ölçülen pro-ADM'nin mortalitenin ön görülmesinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,002$). Pro-ADM'nin sepsisteki etkinliğine dair kesin bir bulgu olmadığı, çalışmalar arasındaki farkların hasta sayısı, ölçüm zamanı, eşlik eden hastalıklar, YBÜ'ye kabul öncesi uygulanan tedaviler gibi faktörlerle olabileceği; septik şok ve mortalite için iyi bir ön görücü olduğunun gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu fikrine varılmıştır.

9. Eşlik eden hastalıkların septik şoka ilerleyiş ve mortaliteyi tespit edemediği görüşüne varılmış; bu yönde ileri çalışmaların gerekli olduğunu düşünülmüştür.

10. SOFA, qSOFA, NEWS, MEWS, CCI tarama araçlarının nihai mortaliteyi ve septik şoku ön görmede anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Hastaların değerlendirilmesinde bu tarama araçlarının kombine kullanılması gerektiği kanaati oluşmuştur.

11. Vücut sıcaklığının sepsiste prognozu ön görmede aday bir ölçüm yöntemi olduğu ($p=0,194$), OAB ve sistolik kan basıncı değerlerinin ($p=0,014$) ve GKS ölçümünün mortalite ön görüşünde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,001$), solunum sayısının sepsiste mortalitenin ön görülmesi için anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,990$). Özellikle hastaların bilinç takibinin yapılması ile sepsisli hastaların erken teşhisinin mümkün olduğu kanaatine varılmıştır.

12. Mortalite oranları sepsis için %13,8 septik şok için %74,3 hesaplanmıştır. Septik şok tablosuna ilerleyen hastalarda mortalite oranının önemli ölçüde yükseldiği ortaya çıkmıştır.

13. Günümüzde gram-negatif etkenlerin oranının arttığı, etken tespitinin zorlaştığı kanaatine varılmıştır. Kültür testlerinin negatifliğinin fazla olmasının nedenleri arasında tekniğin yetersiz olması, antibiyoterapinin kan alımından önce başlanması, dışarıdan başvuran hastalarda başvuru öncesinde agresif antibiyotik kullanımı, aralıklı

bakteriyemi vb. bulunduğundan, hasta yaklaşımının ekip olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

14. Bakteriyemi eksitus olanların %46,4'ünde, hayatta kalanların %27,9'unda mevcut olup, bu oran istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,060$). VİP tespit edilenlerde mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,011$). Enfeksiyon odağına göre sepsis tanısının erken ortaya konulamayacağı ve mortalitenin ön görülemeyeceği düşünülmüştür.

15. WBC seri ölçümlerinin mortalite ön görüşünde tek başına aday biyobelirteç olduğu ($p<0,250$), platelet sayısının hem teşhiste ($p<0,001$), hem prognozu ön görmede etkili, trombositopeninin mortalite açısından anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,029$). Bu nedenle CBC parametreleri içinde platelet düzeylerinin ilk ölçümünün ve seri ölçümlerinin sepsiste çok değerli olduğu fikri oluşmuştur.

16. Trombositopeninin sepsiste mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve trombositopeninin ağırlığı arttıkça mortalite oranlarının arttığı görüşünün desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

17. Kesim noktalarının NLR için 4,95 (%80 duyarlılık, %88,9 özgüllük) PLR için 209,3 (%47,4 duyarlılık, %88,9 özgüllük) olması doğrultusunda NLR ölçümünün hem kolay olması hem maliyet/etkinlik yönünden değerlendirildiğinde sepsis şüpheli hastalarda sepsis erken teşhisinde çok etkili bir yöntem olduğu kanaatine varılmış; ancak başta COVID-19 olmak üzere viral enfeksiyonlar için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

18. Laktat seri ölçümlerinin mortaliteyi ön görmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,050$). Laktat tayininin sepsisi erken tespit etmede ve sepsiste mortaliteyi ön görmede klinikte kullanılabilecek etkin bir yöntemi olduğunu düşünülmüş; yine de laboratuvara erken ulaştırılmasının bazen zor olabileceği ve ölçümü yönünde kan gazı cihazlarında sık kalibrasyon gerektirebileceğinden sonuçları yönünden dikkatle incelenmesi gerektiği fikrine varılmıştır.

19. Kreatinin ilk ölçümünün sepsis teşhisinde etkili olabileceği ama prognoz ön görüşünde etkisiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,050$). BUN değerleri ile ilgili veri eksikliği olsa da sepsis belirteçleri ile pozitif korelasyonlarının olması kreatinin

tayinlerinden ziyade BUN ölçümünün diğer araçlar ile kombine kullanılması durumunda sepsiste iyi bir tanı ve prognoz öngörü şansı sunabileceği düşünülmüştür.

20. AST'nin sepsis tanısında anlamlı olduğunu ($p<0,001$) ayrıca AST'nin seri ölçümlerinin mortalitenin ön görülmesi için anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,005$). Total bilirubin de seri ölçümlerin mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkisi saptanmasa da ($p>0,050$), direkt bilirubin 7. gündeki ölçümü prognozu ön görmede anlamlı olup ($p=0,011$), bu belirteçlerin hem diagnostik hem de prognostik değerleri olduğu, AST'nin ALT'den, direkt bilirubinin total bilirubinden daha anlamlı sepsis belirteçleri olduğu kanaatine varılmıştır.

21. Prognoz yönünde serum albümin seri ölçümlerinin anlamlı olduğu ($p<0,005$) ve albüminde 1 birimlik düşüşün mortaliteyi 1,11 katına çıkardığı tespit edilmiştir ($p=0,004$). Takipteki albümin ölçümlerinin sepsis prognozunu ön gören önemli bir biyobelirteç olduğu düşünülmüştür.

22. Mortalite için laktat, albümin ve potasyum düzeylerinin bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Eksitus olan hastalar ile hayatta kalan hastalar arasında WBC, lenfosit sayıları, NLR ile PLR oranı, trombosit sayısı, D-dimer, CRP, PCT, ALP ve kreatinin düzeylerinin farklı olması prognoz tayininde kullanılabileceğini düşündürse de düşük maliyetli ve analizi kolay olan bu belirteçlerin hasta alt gruplarının (enfeksiyon etkeni, odak, eşlik eden hastalıklar vb. göre) standardize edildiği çalışmalarla geçerli kılınmasının önemli olduğu kanaati oluşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-1562. doi:10.1007/s00134-020-06151-x
3. Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977-983. doi:10.1097/00003246-200004000-00011
4. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-334. doi:10.1007/BF01740811
5. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. *Klimik Derg*. 2015;28(3):96-102.
6. Strimbu K, Tavel JA. NIH Public Access. 2011;5(6):463-6.
7. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi:10.1186/cc8872
8. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:547818. doi:10.1155/2014/547818
9. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21(2):138-167. doi:10.1210/edrv.21.2.0396
10. Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(3):110. Published 2018 Sep 3. doi:10.3390/healthcare6030110
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644

12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x
13. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA.* 2016;315(8):757-759. doi:10.1001/jama.2016.0290
14. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW □ IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl 1):67-72. doi:10.20471/acc.2022.61.s1.11
15. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
16. Thompson KJ, Finfer SR, Woodward M, Leong RNF, Liu B. Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study. *J Infect.* 2022;84(6):770-776. doi:10.1016/j.jinf.2022.04.035
17. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest.* 2017;151(2):278-285. doi:10.1016/j.chest.2016.07.010
18. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1450-1457. doi:10.1097/CCM.0b013e31827caa89
19. Markwart R, Saito H, Harder T, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1536-1551. doi:10.1007/s00134-020-06106-2
20. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
21. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care.* 2009;13(1):120. doi:10.1186/cc7704
22. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S109-S116. doi:10.1097/00003246-200107001-00035
23. La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, et al. The Global Burden of Sepsis and Septic Shock. *Epidemiologia (Basel).* 2024;5(3):456-478. Published 2024 Jul 25. doi:10.3390/epidemiologia5030032
24. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):866-873. doi:10.1093/clind/15.5.866

25. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018;22(1):93. Published 2018 Apr 16. doi:10.1186/s13054-018-2013-1
26. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity?. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl 1:217-221. doi:10.1590/s0074-02762005000900037
27. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest*. 2016;150(6):1251-1259. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1460
28. Doğanay M, Meşe Alp E. Enfeksiyon Hast ve mikrobiyolojisi 3rd ed, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;877-97.
29. Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV. Bakteriämie und Sepsis [Bacteremia and sepsis]. *Internist (Berl)*. 2013;54(4):399-407. doi:10.1007/s00108-012-3185-4
30. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-189. doi:10.1007/s00134-019-05520-5
31. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-706. doi:10.1586/eri.12.50
32. Wesoly C, Kipping N, Grundmann R. Immunglobulintherapie der postoperativen Sepsis [Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis]. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*. 1990;23(4):213-216.
33. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
34. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(8):444-454. doi:10.1038/ncpcardio0938
35. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986;234(4775):470-474. doi:10.1126/science.3764421
36. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature*. 2001;410(6832):1103-1107. doi:10.1038/35074114
37. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4):345-352. doi:10.1097/QCO.0b013e32818be70a

38. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 1991;115(6):457-469. doi:10.7326/0003-4819-115-6-457
39. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-891. doi:10.1038/nature01326
40. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;324(5):R613-R624. doi:10.1152/ajpregu.00003.2023
41. Roquilly A, Jacqueline C, Davieau M, et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis [published correction appears in *Nat Immunol.* 2020 Aug;21(8):962. doi: 10.1038/s41590-020-0739-9]. *Nat Immunol.* 2020;21(6):636-648. doi:10.1038/s41590-020-0673
42. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e422-e436. doi:10.1016/S1473-3099(19)30567-5
43. Schuurman AR, Reijnders TDY, Kullberg RFJ, Butler JM, van der Poll T, Wiersinga WJ. Sepsis: deriving biological meaning and clinical applications from high-dimensional data. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):27. Published 2021 May 7. doi:10.1186/s40635-021-00383-x
44. Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol.* 2024;25(1):19-28. doi:10.1038/s41590-023-01660-5
45. Özdemir YE , Aygün G, Sepsis Tanısı İçin Moleküler Yöntemlerdeki Yenilikler, *Klinik Dergisi* 2024; 37(2): 76-82
46. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(11):2450-2464. doi:10.1016/j.immuni.2021.10.012
47. Tang A, Shi Y, Dong Q, et al. Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2023;27(1):467. Published 2023 Nov 30. doi:10.1186/s13054-023-04750-w
48. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):426-435. doi:10.1016/S1473-3099(12)70323-7
49. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y

50. Schorr C, Odden A, Evans L, et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med*. 2016;11 Suppl 1:S32-S39. doi:10.1002/jhm.2656
51. Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;48:54-59. doi:10.1016/j.ajem.2021.04.006
52. Majidazar M, Hamidi F, Masoudi N, Vand-Rajabpour Z, Paknezhad SP. Comparing the Predictive Value of SOFA and SIRS for Mortality in the Early Hours of Hospitalization of Sepsis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Iran Med*. 2024;27(8):439-446. doi:10.34172/aim.28567
53. Allarakia J, Felemban T, Alghamdi A, et al. Modified Early Warning Score (MEWS) as a predictor of intensive care unit admission in cancer patient on chemotherapy with positive blood culture: A retrospective cohort study. *J Infect Public Health*. 2023;16(6):865-869. doi:10.1016/j.jiph.2023.03.012
54. Zhang J, Feng L, Wu H, Fang S. Predictive value of the CURB-65, qSOFA, and APACHE II for in-hospital mortality in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(41):e40022. doi:10.1097/MD.00000000000040022
55. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):319. Published 2015 Sep 7. doi:10.1186/s13054-015-1035-1
56. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S, Oskam E, Schuit SCE, Levin MD. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med*. 2017;75(5):196-203.
57. Tidswell R, Parker T, Brealey D, Singer M. Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed?. *J Infect*. 2020;81(6):e31-e32. doi:10.1016/j.jinf.2020.10.010
58. Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(1):71-78. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01045.x
59. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
60. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 2013;88(1):44-53.
61. Vigilante K, Escaravage S, McConnell M. Big Data and the Intelligence Community - Lessons for Health Care. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1888-1890. doi:10.1056/NEJMp1815418

62. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;170:1-9. doi:10.1016/j.cmpb.2018.12.027
63. Dellinger RP. Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1787-1789. doi:10.1097/CCM.0000000000001231
64. Damiani E, Donati A, Serafini G, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125827. Published 2015 May 6. doi:10.1371/journal.pone.0125827
65. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
66. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
67. Wayland J, Teixeira JP, Nielsen DN, Sepsis in 2024: a review. *Elsevier Ltd.* 2024. doi:10.1016/j.mpaic.2024.06.010
68. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-2244. doi:10.1056/NEJMoal703058
69. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):861-866. doi:10.1164/rccm.200812-1912OC
70. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. *JAMA.* 2018;320(14):1433-1434. doi:10.1001/jama.2018.12179
71. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588
72. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):153-163. doi:10.7326/M18-3640
73. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-2191. doi:10.1093/jac/dkt177
74. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology.* 1991;100(6):1737-1742. doi:10.1016/0016-5085(91)90677-d

75. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):1091-1098. doi:10.1093/cid/ciy1054
76. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):686. doi: 10.1056/NEJMx180006]. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996-2005. doi:10.1056/NEJMoa1411162
77. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):225-235. doi:10.1007/s00134-020-05929-3
78. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCI). *Intensive Care Med*. 2020;46(2):245-265. doi:10.1007/s00134-019-05866-w
79. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202899. Published 2020 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2899
80. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [published correction appears in Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1298. doi: 10.1093/cid/ciw799] [published correction appears in Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1435. doi: 10.1093/cid/cix587] [published correction appears in Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):2161. doi: 10.1093/cid/cix759]. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
81. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD007577. Published 2015 Aug 24. doi:10.1002/14651858.CD007577.pub3
82. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)*. 2002;3(3):175-233. doi:10.1089/109629602761624180
83. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(1):4-8.
84. Metnitz PG, Lang T, Valentin A, Steltzer H, Krenn CG, Le Gall JR. Evaluation of the logistic organ dysfunction system for the assessment of organ dysfunction and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(6):992-998. doi:10.1007/s001340100888
85. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008

86. Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):557-565. doi:10.1097/MCC.0000000000000135
87. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
88. Mutchmore A, Lamontagne F, Chassé M, Moore L, Mayette M. Automated APACHE II and SOFA score calculation using real-world electronic medical record data in a single center. *J Clin Monit Comput*. 2023;37(4):1023-1033. doi:10.1007/s10877-023-01010-8
89. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2010 Sep 12;9(3):129-43.
90. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374. Published 2019 Nov 27. doi:10.1186/s13054-019-2663-7
91. Li Y, Yan C, Gan Z, et al. Prognostic values of SOFA score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1037-1044. doi:10.21037/apm-20-984
92. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019;23(1):387. Published 2019 Nov 29. doi:10.1186/s13054-019-2665-5
93. Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(8):891-900. doi:10.1080/14787210.2023.2237192
94. Liu Z, Meng Z, Li Y, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27(1):51. Published 2019 Apr 30. doi:10.1186/s13049-019-0609-3
95. Wang Y, Wang D, Fu J, Liu Y. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29(8):700-704. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.006
96. Aggrawal K, Verma S, Stoltzfus MT, Singh B, Anamika F, Jain R. Tools for Screening, Predicting, and Evaluating Sepsis and Septic Shock: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(8):e67137. Published 2024 Aug 18. doi:10.7759/cureus.67137
97. Raymond NJ, Nguyen M, Allmark S, Woods L, Peckler B. Modified Sequential Organ Failure Assessment sepsis score in an emergency department setting: Retrospective assessment of prognostic value. *Emerg Med Australas*. 2019;31(3):339-346. doi:10.1111/1742-6723.13154
98. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep*. 2010;4(4):277-284. doi:10.1001/dmp.2010.40

99. Abdullah SMOB, Grand J, Sijapati A, Puri PR, Nielsen FE. qSOFA is a useful prognostic factor for 30-day mortality in infected patients fulfilling the SIRS criteria for sepsis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):512-516. doi:10.1016/j.ajem.2019.05.037
100. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):266-275. doi:10.7326/M17-2820
101. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, Dellinger RP. The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care.* 2020;57:108-117. doi:10.1016/j.jcrc.2020.02.004
102. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [published correction appears in JAMA. 2016 May 24-31;315(20):2237. doi: 10.1001/jama.2016.5850]. *JAMA.* 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
103. Liu VX, Lu Y, Carey KA, et al. Comparison of Early Warning Scoring Systems for Hospitalized Patients With and Without Infection at Risk for In-Hospital Mortality and Transfer to the Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e205191. Published 2020 May 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5191
104. Scott LJ, Redmond NM, Garrett J, Whiting P, Northstone K, Pullyblank A. Distributions of the National Early Warning Score (NEWS) across a healthcare system following a large-scale roll-out. *Emerg Med J.* 2019;36(5):287-292. doi:10.1136/emmermed-2018-208140
105. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013;84(4):465-470. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.12.016
106. Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266755. Published 2022 Apr 15. doi:10.1371/journal.pone.0266755
107. Almutary A, Althunayyan S, Alenazi K, et al. National Early Warning Score (NEWS) as Prognostic Triage Tool for Septic Patients. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3843-3851. Published 2020 Oct 27. doi:10.2147/IDR.S275390
108. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521-526. doi:10.1093/qjmed/94.10.521
109. van der Woude SW, van Doormaal FF, Hutten BA, J Nellen F, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. *Neth J Med.* 2018;76(4):158-166.

110. Ruan, Hailin, et al. "Modified early warning score in assessing disease conditions and prognosis of 10,517 pre-hospital emergency cases." *Int J Clin Exp Med* 9.7 (2016): 14554-14558.
111. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
112. Fraccaro P, Kontopantelis E, Sperrin M, et al. Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index: A retrospective cohort study in a data-intensive UK health system. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):e4973. doi:10.1097/MD.0000000000004973
113. Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(3):273-278. doi:10.1016/0895-4356(95)00564-1
114. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-682. doi:10.1093/aje/kwq43
115. Mehta R; GP trainee, Chinthapalli K; consultant neurologist. Glasgow coma scale explained. *BMJ.* 2019;365:l1296. Published 2019 May 2. doi:10.1136/bmj.l1296
116. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol.* 2002;249(9):1150-1159. doi:10.1007/s00415-002-0869-z
117. Terborg C. Septische Enzephalopathie [Septic encephalopathy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2012;107(8):629-633. doi:10.1007/s00063-012-0122-1
118. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA.* 1996;275(6):470-473.
119. du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* [Internet]. 2000;32(4):274–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20>
120. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):235-243. doi:10.1007/s00134-002-1209-6
121. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):137-144. doi:10.1016/j.ajem.2012.06.026
122. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56(1):131-142. doi:10.1007/s12026-013-8384-0

123. Lee S, Kim YO, Ryu JA. Clinical usefulness of early serial measurements of C-reactive protein as outcome predictors in patients with subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 2020;20(1):112. Published 2020 Mar 27. doi:10.1186/s12883-020-01687-3
124. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients?. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):909-913. doi:10.1007/s00134-009-1402-y
125. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2019;85:158-166. doi:10.1016/j.ijid.2019.05.034
126. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):466-479. doi:10.26355/eurrev_202101_24416
127. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST
128. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):139-152. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.010
129. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, Baheerathan A, Corredor C, Singer M. Effect of Antibiotic Discontinuation Strategies on Mortality and Infectious Complications in Critically Ill Septic Patients: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(5):757-764. doi:10.1097/CCM.0000000000004267
130. Collins CD, Brockhaus K, Sim T, Suneja A, Malani AN. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(16):1219-1225. doi:10.1093/ajhp/zxz129
131. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 4):391-394. doi:10.1258/acb.2011.011227
132. Liu G, An Y, Yi X et al (2017) Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Exp Med* 10:37–47
133. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
134. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):167-172. doi:10.1016/j.ajem.2014.11.003

135. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181704. Published 2017 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0181704
136. Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract*. 2017;67(665):e859-e870. doi:10.3399/bjgp17X693665
137. Greenberg EM, Kaled ES. Thrombocytopenia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(4):427-v. doi:10.1016/j.ccell.2013.08.003
138. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1095-e1100. doi:10.1542/peds.2009-0582
139. Tsirigotis P, Chondropoulos S, Frantzeskaki F, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients with severe sepsis/septic shock: Prognostic value and association with a distinct serum cytokine profile. *J Crit Care*. 2016;32:9-15. doi:10.1016/j.jcrc.2015.11.010
140. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:135-143. doi:10.1182/asheducation-2010.1.135
141. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med*. 2009;37(1):81-88. doi:10.1097/CCM.0b013e31819285f0
142. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-647. doi:10.1016/j.ajem.2019.10.023
143. Jiang J, Liu R, Yu X, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1482-1489. doi:10.1016/j.ajem.2018.10.057
144. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. Published 2017 Jan 3. doi:10.1186/s13104-016-2335-5
145. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11138. doi:10.1097/MD.00000000000011138
146. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015;19:439. Published 2015 Dec 16. doi:10.1186/s13054-015-1144-x

147. Mina A, van Besien K, Platanias LC. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):2790-2798. doi:10.1080/10428194.2020.1788017
148. Qiu X, Wang Q, Zhang Y, Zhao Q, Jiang Z, Zhou L. Prognostic Value of Neutrophils-to-Lymphocytes Ratio and Platelets-to-Lymphocytes Ratio in Sepsis Patients With Lymphopenia. *Biomark Insights*. 2024;19:11772719231223156. Published 2024 Jan 4. doi:10.1177/11772719231223156
149. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4496. Published 2021 Apr 26. doi:10.3390/ijms22094496
150. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):234-238. doi:10.1007/s10156-005-0400-4
151. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(5):937-939. doi:10.1515/CCLM.2011.145
152. Grunwald U, Krüger C, Westermann J, Lukowsky A, Ehlers M, Schütt C. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods*. 1992;155(2):225-232. doi:10.1016/0022-1759(92)90289-6
153. Rey Nore JE, Bensussan A, Vita N, et al. Soluble CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function. *Eur J Immunol*. 1999;29(1):265-276. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199901)29:01<265::AID-IMMU265>3.0.CO;2-G
154. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, Hosaka Y, Yamasaki F, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194-P.
155. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):891-897. doi:10.1007/s10156-012-0435-2
156. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011;17(6):764-769. doi:10.1007/s10156-011-0254-x
157. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:649-656. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.124
158. Koh JS, Kim YJ, Kang DH, Lee JE, Lee SI. Usefulness of presepsin in predicting the prognosis of patients with sepsis or septic shock: a retrospective cohort study. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(4):318-325. doi:10.12701/yujm.2021.01018
159. Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS

- trial [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1736. doi: 10.1007/s00134-015-3982-z]. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):12-20. doi:10.1007/s00134-014-3514-2
160. Wright SD. CD14 and innate recognition of bacteria. *J Immunol.* 1995;155(1):6-8.
 161. Di Gioia M, Zanoni I. Toll-like receptor co-receptors as master regulators of the immune response. *Mol Immunol.* 2015;63(2):143-152. doi:10.1016/j.molimm.2014.05.008
 162. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med.* 2014;5(1):16-19. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002
 163. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 2:12-14. doi:10.3109/14767058.2011.601923
 164. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Nakamura M, Takeuchi T, Hosaka Y, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care.* 2010;14(Suppl 2):P19-P.
 165. Ramana KV, Pinnelli VB, Kandi S, G A, CA J, Bhanuprakash B, et al. Presepsin: A Novel and Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis. *American Journal of Medical and Biological Research.* 2014;2(4):97-100.
 166. Romualdo LG, Torrella PE, González MV, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem.* 2014;47(7-8):505-508. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.02.011
 167. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021;13(5):e15019. Published 2021 May 13. doi:10.7759/cureus.15019
 168. Zhang J, Hu ZD, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e2158. doi:10.1097/MD.0000000000002158
 169. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, Xie LX. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19(1):323. Published 2015 Sep 11. doi:10.1186/s13054-015-1032-4
 170. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133057. Published 2015 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0133057
 171. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1027-1033. Published 2015 Jul 2. doi:10.2147/TCRM.S84811

172. Lu B, Zhang Y, Li C, et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(8):1341-1345. doi:10.1016/j.ajem.2017.12.038
173. de Guadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta.* 2017;464:6-11. doi:10.1016/j.cca.2016.11.003
174. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244. Published 2013 Oct 20. doi:10.1186/cc13070
175. Bastos PG, Sun X, Wagner DP, Wu AW, Knaus WA. Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study. *Crit Care Med.* 1993;21(10):1459-1465. doi:10.1097/00003246-199310000-00012
176. Zhang HY, Xiao HL, Wang GX, Lu ZQ, Xie MR, Li CS. Predictive value of presepsin and acylcarnitines for severity and biliary drainage in acute cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(16):2502-2514. doi:10.3748/wjg.v29.i16.2502
177. Sargentini V, Colleparado D, D Alessandro M, et al. Role of biomarkers in adult sepsis and their application for a good laboratory practice: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4):1147-1154.
178. Chen M, Zhu Y. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as Diagnostic and Prognostic Markers of Sepsis. *Clin Lab.* 2020;66(4):10.7754/Clin.Lab.2019.190508. doi:10.7754/Clin.Lab.2019.190508
179. Matera G, Quirino A, Peronace C, et al. Soluble CD14 Subtype-A New Biomarker in Predicting the Outcome of Critically Ill Septic Patients. *Am J Med Sci.* 2017;353(6):543-551. doi:10.1016/j.amjms.2017.03.036
180. Ugajin M, Matsuura Y, Matsuura K, Matsuura H. Impact of initial plasma presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1387-1396. doi:10.21037/jtd.2019.03.74
181. Papp M, Tornai T, Vitalis Z, et al. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(41):9172-9185. doi:10.3748/wjg.v22.i41.9172
182. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care.* 2013;17(4):R168. Published 2013 Jul 30. doi:10.1186/cc12847
183. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care.* 2022;26(1):14. Published 2022 Jan 6. doi:10.1186/s13054-021-03862-5

184. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):329. doi:10.21037/atm.2016.08.65
185. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):95-100. doi:10.1210/jcem.82.1.3656
186. Honore PM, Redant S, De Bels D. Reliability of biomarkers of sepsis during extracorporeal therapies: the clinician needs to know what is eliminated and what is not. *Crit Care*. 2020;24(1):553. Published 2020 Sep 11. doi:10.1186/s13054-020-03277-8
187. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192(2):553-560. doi:10.1006/bbrc.1993.1451
188. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):631-639. doi:10.1006/bbrc.1994.2229
189. Debiante L, Hachem RY, Al Wohoush I, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer*. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2500-2507. doi:10.1097/CCM.0000000000000526
190. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1059-1067. doi:10.1515/ccm-2012-0595
191. Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis*. 2012;12:184. Published 2012 Aug 8. doi:10.1186/1471-2334-12-184
192. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):15. doi:10.1186/s13613-017-0238-9
193. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):79. Published 2018 Mar 21. doi:10.1186/s13054-018-2001-5
194. Andrés C, Andaluz-Ojeda D, Cicuendez R, et al. MR- proADM to detect specific types of organ failure in infection. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(6):e13246. doi:10.1111/eci.13246
195. Andaluz-Ojeda D, Cicuéndez R, Calvo D, et al. Sustained value of proadrenomedullin as mortality predictor in severe sepsis. *J Infect*. 2015;71(1):136-139. doi:10.1016/j.jinf.2015.02.002

196. Kolditz M, Seyfarth HJ, Wilkens H, et al. MR-proADM Predicts Exercise Capacity and Survival Superior to Other Biomarkers in PH. *Lung*. 2015;193(6):901-910. doi:10.1007/s00408-015-9802-y
197. Iwao M, Tanaka R, Suzuki Y, et al. Association between MR-proADM concentration and treatment intensity of antihypertensive agents in chronic kidney disease patients with insufficient blood pressure control. *Sci Rep*. 2021;11(1):21931. Published 2021 Nov 9. doi:10.1038/s41598-021-01403-2
198. Krintus M, Kozinski M, Braga F, Kubica J, Sypniewska G, Panteghini M. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1161-1168. doi:10.1515/cclm-2017-1044
199. Hensel M, Volk T, Döcke WD, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998;89(1):93-104. doi:10.1097/00000542-199807000-00016
200. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-684. doi:10.1007/s001340050644
201. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(1):64-68. doi:10.11613/BM.2015.007
202. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(10):2053-2062. doi:10.1515/cclm-2013-0061
203. Hou YS, Wang H, Chen H, Wu LF, Lu LF, He Y. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:792572. doi:10.1155/2015/792572
204. Abdelshafey EE, Nasa P, Elgohary AE, et al. Role of Presepsin for the Diagnosis of Sepsis and ICU Mortality: A Prospective Controlled Study. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(2):153-157. doi:10.5005/jip-journals-10071-23715
205. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F, et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. *Clin Chim Acta*. 2019;490:200-206. doi:10.1016/j.cca.2018.09.013
206. Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014;18(1):R6. Published 2014 Jan 7. doi:10.1186/cc13183
207. Alkan HK. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarının Erken Tanısında Presepsin ve TREM-1 Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, 2023
208. Zhang HY, Lu ZQ, Wang GX, Xie MR, Li CS. Presepsin as a biomarker for risk stratification for acute cholangitis in emergency department: A single-center study. *World J Clin Cases*. 2021;9(32):9857-9868. doi:10.12998/wjcc.v9.i32.9857

209. Tahmaz A. Sepsis Olgularında Plazma Presepsin (sCD14-ST) Düzeyinin Araştırılması, Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, 2018
210. Campbell JI, Kanfers S, Bennett JE, et al. Comparative effectiveness of induction therapy for human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: a network meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(1):ofv010. Published 2015 Feb 26. doi:10.1093/ofid/ofv010



211. Paşaoğlu H, Şen B. Sepsisli ve Septik Şoklu Hastalarda Serum SUPAR (Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor), Presepsin, IMA (İskemi Modifiye Albumin), MR-PROADM (Mid-Regional Proadrenomedullin) Düzeylerinin İncelenmesi, Uzmanlık tezi, T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2018
212. Kahveci U, Ozkan S, Melekoglu A, et al. The role of plasma presepsin levels in determining the incidence of septic shock and mortality in patients with sepsis. *J Infect Dev Ctries.* 2021;15(1):123-130. Published 2021 Jan 31. doi:10.3855/jidc.12963
213. Molano-Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Muriel A, et al. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Progn Res.* 2023;7(1):15. Published 2023 Aug 3. doi:10.1186/s41512-023-00152-2
214. Xiao H, Wang G, Wang Y, et al. Potential Value of Presepsin Guidance in Shortening Antibiotic Therapy in Septic Patients: a Multicenter, Prospective Cohort Trial. *Shock.* 2022;57(1):63-71. doi:10.1097/SHK.0000000000001870
215. Amanai E, Nakai K, Saito J, et al. Usefulness of presepsin for the early detection of infectious complications after elective colorectal surgery, compared with C-reactive protein and procalcitonin. *Sci Rep.* 2022;12(1):3960. Published 2022 Mar 10. doi:10.1038/s41598-022-06613-w
216. Formenti P, Gotti M, Palmieri F, et al. Presepsin in Critical Illness: Current Knowledge and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(12):1311. Published 2024 Jun 20. doi:10.3390/diagnostics14121311
217. Yamaguchi T, Ohira M, Kawagoe N, et al. High presepsin concentrations in bile and its marked elevation in biliary tract diseases: A retrospective analysis. *Clin Chim Acta.* 2021;521:278-284. doi:10.1016/j.cca.2021.07.025
218. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS.* 2015;123(9):740-748. doi:10.1111/apm.12406
219. El Haddad H, Chaftari AM, Hachem R, Chaftari P, Raad II. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):971-977. doi:10.1093/cid/ciy331s
220. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies [published correction appears in Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):779]. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):943-950. doi:10.1093/cid/cis1029
221. Arıkan K, Karadag-Oncel E, Aytac S, et al. Usage of Plasma Presepsin, C-Reactive Protein, Procalcitonin and Proadrenomedullin to Predict Bacteremia in Febrile Neutropenia of Pediatric Hematological Malignancy Patients. *Lab Med.* 2021;52(5):477-484. doi:10.1093/labmed/lmab002

222. Guignant C, Voirin N, Venet F, et al. Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1859-1867. doi:10.1007/s00134-009-1610-5
223. Valenzuela Sanchez, F., Valenzuela Mendez, B., Bohollo de Austria, R. et al. Diagnostic and prognostic usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin levels in patients with severe sepsis. *ICMx* 3 (Suppl 1), A306 (2015). <https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A306>
224. Charles PE, Péju E, Dantec A, et al. Mr-Proadm Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload. *Shock.* 2017;48(4):418-426. doi:10.1097/SHK.0000000000000877
225. Debiane L, Hachem RY, Al Wohoush I, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer*. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2500-2507. doi:10.1097/CCM.0000000000000526
226. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):161. Published 2019 Feb 14. doi:10.1186/s12879-019-3789-6
227. Bima P, Montrucchio G, Caramello V, et al. Prognostic Value of Mid-Regional Proadrenomedullin Sampled at Presentation and after 72 Hours in Septic Patients Presenting to the Emergency Department: An Observational Two-Center Study. *Biomedicines.* 2022;10(3):719. Published 2022 Mar 19. doi:10.3390/biomedicines10030719
228. Akpinar S, Rollas K, Alagöz A, Seğmen F, Sipit T. Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia. *J Thorac Dis.* 2014;6(7):921-929. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.06.42
229. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study [published correction appears in Crit Care. 2019 Jul 15;23(1):255. doi: 10.1186/s13054-019-2536-0]. *Crit Care.* 2019;23(1):40. Published 2019 Feb 8. doi:10.1186/s13054-019-2329-5
230. Myhre PL, Liu Y, Kulac IJ, et al. Changes in mid-regional pro-adrenomedullin during treatment with sacubitril/valsartan. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(8):1396-1405. doi:10.1002/ehf.2957
231. Wong HK, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(5):cvd.2012.012003. Published 2012 Aug 10. doi:10.1258/cvd.2012.012003
232. Beery TA. Sex differences in infection and sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2003;15(1):55-62. doi:10.1016/s0899-5885(02)00028-x
233. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):198-204. doi:10.4415/ANN_16_02_11

234. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J282-J291. doi:10.1016/j.jaut.2011.11.013
235. Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and Outcomes. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):15-27. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.001
236. Barter J, Kumar A, Stortz JA, et al. Age and Sex Influence the Hippocampal Response and Recovery Following Sepsis. *Mol Neurobiol.* 2019;56(12):8557-8572. doi:10.1007/s12035-019-01681-y
237. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274(12):968-974.
238. Wanrooij VHM, Cobussen M, Stoffers J, et al. Sex differences in clinical presentation and mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Med.* 2023;55(2):2244873. doi:10.1080/07853890.2023.2244873
239. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):167-172. doi:10.1007/s001340050041
240. Wernly B, Bruno RR, Mamandipoor B, Jung C, Osmani V. Sex-specific outcomes and management in critically ill septic patients. *Eur J Intern Med.* 2021;83:74-77. doi:10.1016/j.ejim.2020.10.009
241. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, et al. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin Chem.* 2009;55(8):1593-1595. doi:10.1373/clinchem.2009.126482
242. Serano AMN, Alonso JV, Piñero GR, Camacho AR, Benet JS, Vaquero M. Biomarkers in Shock Patients and Their Value as A Prognostic Tool; A Prospective Multi-Center Cohort Study. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(3):232-239. doi:10.29252/beat-070304
243. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):731-742. doi:10.1016/j.idc.2017.07.010
244. Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, et al. Older Sepsis Survivors Suffer Persistent Disability Burden and Poor Long-Term Survival. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(9):1962-1969. doi:10.1111/jgs.16435
245. Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med.* 2020;48(3):e209-e218. doi:10.1097/CCM.0000000000004155
246. Whiles B, Deis A, Miller P, Simpson S. Comorbid Conditions Predict Outcomes in Patients With Severe Sepsis. *CHEST.* 2016;149(4):A170.

247. Nunes JP. Arterial hypertension and sepsis. *Rev Port Cardiol.* 2003;22(11):1375-1379.
248. Yıldız O, Tabakoglu E, What Are the Independent Parameters Associated with Increased Mortality Risk in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock in the Intensive Care Unit? doi: 10.34087/cbusbed.1010810
249. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2127-2135. doi:10.2337/dc18-0287
250. Nazer L, Lopez-Olivo MA, Cuenca JA, et al. All-cause mortality in cancer patients treated for sepsis in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):10099-10109. doi:10.1007/s00520-022-07392-w
251. Lemiale V, Pons S, Mirouse A, et al. Sepsis and Septic Shock in Patients With Malignancies: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *Crit Care Med.* 2020;48(6):822-829. doi:10.1097/CCM.0000000000004322
252. Abou Dagher G, El Khuri C, Chehadeh AA, et al. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at a higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013502. Published 2017 Mar 13. doi:10.1136/bmjopen-2016-013502
253. Dimopoulos G, Rovina N, Patrani M, et al. Past history of stage I/II solid tumor malignancy impacts considerably on sepsis mortality: a propensity score matching analysis from the hellenic sepsis study group. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):831. Published 2019 Oct 7. doi:10.1186/s12879-019-4448-7
254. Mirouse A, Vigneron C, Llitjos JF, et al. Sepsis and Cancer: An Interplay of Friends and Foes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1625-1635. doi:10.1164/rccm.202004-1116TR
255. Lu SH, Yu PJ, Dai YT. Fever presentation and associated factors in patients with healthcare-associated bacteraemia. *Int J Nurs Pract.* 2016;22(1):98-107. doi:10.1111/ijn.12369
256. Appenheimer MM, Chen Q, Girard RA, Wang WC, Evans SS. Impact of fever-range thermal stress on lymphocyte-endothelial adhesion and lymphocyte trafficking. *Immunol Invest.* 2005;34(3):295-323. doi:10.1081/imm-200064501
257. Lemm H, Buerke M. Herzfrequenzkontrolle im Schock [Heart rate control in shock]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2022;117(3):200-205. doi:10.1007/s00063-022-00908-6
258. Lee CU, Jo YH, Lee JH, et al. The index of oxygenation to respiratory rate as a prognostic factor for mortality in Sepsis. *Am J Emerg Med.* 2021;45:426-432. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.052
259. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-150. doi:10.1056/NEJMra021333

260. Moore S, Weiss B, Pascual JL, Kaplan LJ. Management of Acute Respiratory Failure in the Patient with Sepsis or Septic Shock. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):191-201. doi:10.1089/sur.2017.297
261. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1368-1376. doi:10.1164/rccm.201803-0589OC
262. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-1593. doi:10.1056/NEJMoa1312173
263. Zhu JL, Yuan SQ, Huang T, et al. Influence of systolic blood pressure trajectory on in-hospital mortality in patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):90. Published 2023 Feb 13. doi:10.1186/s12879-023-08054-w
264. Ohlsson T, Nilsson PM, Persson M, Melander O. Midregional proadrenomedullin predicts reduced blood pressure and glucose elevation over time despite enhanced progression of obesity markers. *J Hypertens*. 2019;37(3):590-595. doi:10.1097/HJH.0000000000001893
265. Lai Q, Xia Y, Yang W, Zhou Y. Development and Validation of a Rapid and Efficient Prognostic Scoring System for Sepsis Based on Oxygenation Index, Lactate and Glasgow Coma Scale. *J Inflamm Res*. 2023;16:2955-2966. Published 2023 Jul 18. doi:10.2147/JIR.S418531
266. Zhao Q, Xiao J, Liu X, Liu H. The nomogram to predict the occurrence of sepsis-associated encephalopathy in elderly patients in the intensive care units: A retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2023;14:1084868. Published 2023 Feb 2. doi:10.3389/fneur.2023.1084868
267. Su X, Zhang H, Yuan W, et al. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023;35(10):1093-1098. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20230614-00441
268. Lan L, Zhou M, Chen X, Dai M, Wang L, Li H. Prognostic accuracy of SOFA, MEWS, and SIRS criteria in predicting the mortality rate of patients with sepsis: A meta-analysis. *Nurs Crit Care*. 2024;29(6):1623-1635. doi:10.1111/nicc.13016
269. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J*. 2012;53(1):30-39. doi:10.3325/cmj.2012.53.30
270. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist*. 2015;8:287-296. Published 2015 Aug 10. doi:10.2147/IDR.S48810
271. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362-386. doi:10.1128/CMR.05022-11
272. Rottier WC, Pinholt M, van der Bij AK, et al. Attributable mortality of vancomycin resistance in ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in Denmark and the Netherlands: A matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):719-727. doi:10.1017/ice.2021.216

273. Roldgaard M, Benfield T, Tingsgård S. Blood neutrophil to lymphocyte ratio is associated with 90-day mortality and 60-day readmission in Gram negative bacteremia: a multi-center cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):255. Published 2024 Feb 23. doi:10.1186/s12879-024-09127-0
274. Gatti M, Bonazzetti C, Tazza B, et al. Impact on clinical outcome of follow-up blood cultures and risk factors for persistent bacteraemia in patients with gram-negative bloodstream infections: a systematic review with meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(9):1150-1158. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.024
275. Azim A. Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(2):117-118. doi:10.5005/jp-journals-10071-23741
276. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649-656. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.124
277. Spoto S, Fogolari M, De Florio L, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog.* 2019;137:103763. doi:10.1016/j.micpath.2019.103763
278. Thorndike J, Kollef MH. Culture-negative sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(5):473-477. doi:10.1097/MCC.0000000000000751
279. Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(5):R202. Published 2013 Sep 12. doi:10.1186/cc12896
280. Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, et al. Culture-Negative Septic Shock Compared With Culture-Positive Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018;46(4):506-512. doi:10.1097/CCM.0000000000002924
281. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):239. Published 2020 May 19. doi:10.1186/s13054-020-02950-2
282. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2016;460:203-210. doi:10.1016/j.cca.2016.07.002
283. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, et al. Improved Early Detection of Sepsis in the ED With a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker. *Chest.* 2017;152(3):518-526. doi:10.1016/j.chest.2017.05.039
284. Qiu C, Wu J, Pei F, et al. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019;31(7):847-851. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.010
285. Vinholt PJ, Hvas AM, Frederiksen H, Bathum L, Jørgensen MK, Nybo M. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2016;148:136-142. doi:10.1016/j.thromres.2016.08.012

286. Ye Q, Wang X, Xu X, et al. Serial platelet count as a dynamic prediction marker of hospital mortality among septic patients. *Burns Trauma*. 2024;12:tkae016. Published 2024 Jun 15. doi:10.1093/burnst/tkae016
287. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-1541. doi:10.1002/jmv.25767
288. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci*. 2021;37(5):1435-1439. doi:10.12669/pjms.37.5.4194
289. Kiatamornrak P, Boobphahom S, Lertussavavivat T, et al. A portable blood lactate sensor with a non-immobilized enzyme for early sepsis diagnosis. *Analyst*. 2022;147(12):2819-2827. Published 2022 Jun 13. doi:10.1039/d2an00218c
290. Kislal FM, Polat CC, Ergül E, et al. Can lactate be valuable in early diagnosis and prognosis of neonatal sepsis?. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(9):1319-1325. doi:10.4103/njcp.njcp_54_23
291. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now?. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):115-124. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.009
292. Friedman G, De Backer D, Shafhla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1998;24(2):118-123. doi:10.1007/s001340050531
293. Gan Q, Li Z, Li X, Huang Y, Deng H. Analysis of the effects of early screening combined with blood lactate on the severity of patients with sepsis. *Heliyon*. 2024;10(11):e31907. Published 2024 May 23. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e31907
294. Li F, Ye Z, Zhu J, et al. Early Lactate/Albumin and Procalcitonin/Albumin Ratios as Predictors of 28-Day Mortality in ICU-Admitted Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2023;29:e940654. Published 2023 Jul 31. doi:10.12659/MSM.940654
295. Palahioğlu B, Erdoğan S, Atay G, Tugrul HC, Özer ÖF. Diagnostic and Prognostic Value of Pentraxin 3, Interleukin-6, CRP, and Procalcitonin Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock. *Niger J Clin Pract*. 2024;27(3):317-324. doi:10.4103/njcp.njcp_615_23
296. Arbutina DD, Milic L, Cuk VV, et al. Significance of Biomarkers in Early Diagnosis of Abdominal Sepsis. *Chirurgia (Bucur)*. 2022;117(1):30-36. doi:10.21614/chirurgia.2660
297. Spellberg B, Nielsen TB, Phillips MC, et al. Revisiting diagnostics: erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: it is time to stop the zombie tests. *Clin Microbiol Infect*. Published online August 28, 2024. doi:10.1016/j.cmi.2024.08.017

298. Norman-Bruce H, Umana E, Mills C, et al. Diagnostic test accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for predicting invasive and serious bacterial infections in young febrile infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(5):358-368. doi:10.1016/S2352-4642(24)00021-X
299. Khan IA, Boyd BO, Chen AF, et al. Utility of Diagnostic Tests Before Reimplantation in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *JBJS Rev*. 2023;11(3):e22.00201. Published 2023 Mar 22. doi:10.2106/JBJS.RVW.22.00201
300. Bartlett KJ, Vo AP, Rueckert J, et al. Promoting appropriate utilisation of laboratory tests for inflammation at an academic medical centre. *BMJ Open Qual*. 2020;9(1):e000788. doi:10.1136/bmjopen-2019-000788
301. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5852-5859. doi:10.1002/jcb.27870
302. Mierzczała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next?. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(4):299-305. doi:10.5114/ait.2019.88104
303. Iskandar A, Arthamin MZ, Indriana K, et al. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(23):3903-3908. doi:10.1080/14767058.2018.1475643
304. Park J, Yoon JH, Ki HK, Ko JH, Moon HW. Performance of presepsin and procalcitonin predicting culture-proven bacterial infection and 28-day mortality: A cross sectional study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:954114. Published 2022 Aug 22. doi:10.3389/fmed.2022.954114
305. Igna R, Gîrleanu I, Cojocariu C, et al. The Role of Presepsin and Procalcitonin in Early Diagnosis of Bacterial Infections in Cirrhotic Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Med*. 2022;11(18):5410. Published 2022 Sep 15. doi:10.3390/jcm11185410
306. Parrey AH, Koka M, Kassana B, Ismail M. Procalcitonin and qSOFA as a Marker of Mortality in Sepsis. *Rev Recent Clin Trials*. 2024;19(3):196-203. doi:10.2174/0115748871288534240322083746
307. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, et al. Serum Procalcitonin in Patients with Acute Liver Failure. *Yonago Acta Med*. 2017;60(1):40-46. Published 2017 Mar 9.
308. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(2):777-782.
309. Ren HQ, Zhong S, Lei Y, Zhou Z. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2022;30(11):1163-1169. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20210913-00469
310. Koyner JL. Sepsis and Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2021;199:56-70. doi:10.1159/000517701

311. Takkavatakarn K, Oh W, Chan L, et al. Machine learning derived serum creatinine trajectories in acute kidney injury in critically ill patients with sepsis. *Crit Care*. 2024;28(1):156. Published 2024 May 10. doi:10.1186/s13054-024-04935-x
312. Baeseman L, Gunning S, Koyner JL. Biomarker Enrichment in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Finding High-Risk Patients in the Intensive Care Unit. *Am J Nephrol*. 2024;55(1):72-85. doi:10.1159/000534608
313. Ren Y, Zhang L, Xu F, et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):17. Published 2022 Jan 7. doi:10.1186/s12890-021-01809-8
314. Jeong IS, Cho MK. Factors Affecting Delirium in ICU Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(10):5889. Published 2023 May 19. doi:10.3390/ijerph20105889
315. Lv C, Li M, Shi W, et al. Exploration of prognostic factors for prediction of mortality in elderly CAP population using a nomogram model. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:976148. Published 2022 Oct 10. doi:10.3389/fmed.2022.976148
316. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129159. Published 2015 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0129159
317. O'Sullivan M, McCarthy KF. Sodium: sign, signifier, or signified, of sepsis?. *Eur J Intern Med*. 2021;83:10-11. doi:10.1016/j.ejim.2020.12.002
318. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, et al. Diagnostic and prognostic value of the AST/ALT ratio in patients with sepsis and septic shock. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58(4):392-402. doi:10.1080/00365521.2022.2131331
319. Wu Y, Ren J, Wang G, et al. Direct bilirubin as a prognostic biomarker in enteric fistula patients complicated with sepsis: a case-control study. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5134-5145. Published 2014 Dec 15.
320. Tutak E, Ozer AB, Demirel I, Bayar MK. The relationship between serum bilirubin level with interleukin-6, interleukin-10 and mortality scores in patients with sepsis. *Niger J Clin Pract*. 2014;17(4):517-522. doi:10.4103/1119-3077.134057
321. Liu C, Suo S, Luo L, Chen X, Ling C, Cao S. SOFA Score in relation to Sepsis: Clinical Implications in Diagnosis, Treatment, and Prognostic Assessment [retracted in: *Comput Math Methods Med*. 2023 Nov 29;2023:9856196. doi: 10.1155/2023/9856196]. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7870434. Published 2022 Aug 10. doi:10.1155/2022/7870434
322. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):945-952.

323. Magnussen B, Oren Gradel K, Gorm Jensen T, et al. Association between Hypoalbuminaemia and Mortality in Patients with Community-Acquired Bacteraemia Is Primarily Related to Acute Disorders. *PLoS One*. 2016;11(9):e0160466. Published 2016 Sep 9. doi:10.1371/journal.pone.0160466

