

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



SEPSİS TANILI YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ÇEŞİTLİ
PROGNOSTİK GÖSTERGELERİN MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE DAMARSOY

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ

BOLU, NİSAN - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tuğçe DAMARSOY tarafından hazırlanan “**Sepsis tanılı yoğun bakım hastalarında çeşitli prognostik göstergelerin mortalite ile ilişkisi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 24/04/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Tayibe BAL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

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

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

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

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/53 sayısı ile etik onam alınmıştır.

.....
TUĞÇE DAMARSOY

ÖZET

SEPSİS TANILI YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ÇEŞİTLİ PROGNOSTİK GÖSTERGELERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TUĞÇE DAMARSOY

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HASAN TAHSİN GÖZDAŞ)

BOLU, NİSAN - 2024

XIII + 69

Amaç: Sepsis ve septik şok, her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve etkilediği kişilerin üçte biri ile altıda birinin ölümüne neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Mortalite riski yüksek olan hastaların erkenden belirlenmesi ve sepsisin erken döneminde sonuçların doğru bir şekilde tahmin edilmesi, bu hastalara zamanında ve yeterli müdahalelerin sağlanması için gereklidir. Bu amaçla, çalışmamızda, sepsis tanısıyla yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda mortaliteyi öngörebilecek prognostik göstergeler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, hastanemizin yoğun bakım ünitesine 15 Mart 2023 ile 01 Ocak 2024 tarihleri arasında sepsis ve septik şok tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların prospektif incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik şok Konsensüs tanımlarından Sepsis-III kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, sağ kalanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grubun demografik verileri, vital bulguları, eşlik eden hastalıkları, organ yetmezliği skorlamaları, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve çeşitli enflamatuvar parametreleri karşılaştırılmış ve mortaliteyi öngörmedeki etkinlikleri araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki 115 hastadan 58'i (% 50,4) ölen hasta grubunda iken 57'si (% 49,6) sağ kalan grupta idi. Araştırılan 16 farklı prognostik göstergeden PNI, UAR, LAR, DAR, laktat/albumin oranlarının mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği saptanmıştır. Bu göstergeler arasında tanısal gücü en yüksek gösterge PNI ve ikinci sırada UAR olarak belirlenmiştir. PNI ve UAR'nin mortaliteyi öngörmede kullanılabilmesi için çoklu lojistik regresyon analizi yapılarak modeller oluşturulmuştur. Oluşturulan modellerin mortaliteyi öngörmedeki performansını incelemek için ROC analizleri yapılmıştır. PNI ve UAR değerlerinin birlikte kullanılarak yapılan modellemede (Model-3) eğri altında kalan alanın (AUC=0,742) anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ($p<0,0001$).

Sonuç: Çalışmamız PNI ve UAR göstergelerinin birlikte kullanıldığında, yoğun bakım ünitesine yatan sepsis tanılı hastalarda mortalite riskinin değerlendirilmesinde faydalı bir araç olabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Mortalite, Sepsis, Septik Şok, Yoğun Bakım

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF VARIOUS PROGNOSTIC INDICATORS WITH MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS WITH SEPSIS

THESIS IN MEDICINE

TUGCE DAMARSOY

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. HASAN TAHSIN GOZDAS)

BOLU, APRIL 2024

XIII + 69

Aim: Sepsis and septic shock is a major health problem that affects millions of people worldwide each year and causes the death of one-third to one-sixth of those affected. Early identification of patients at high risk of mortality and accurate prediction of outcomes in the early phase of sepsis are essential to provide timely and adequate interventions to these patients. For this purpose, we investigated prognostic indicators that may predict mortality in patients admitted to intensive care units with a diagnosis of sepsis.

Materials and Methods: This study was carried out by prospectively analyzing patients who were admitted to the intensive care unit of our hospital with the diagnosis of sepsis and septic shock between 15 March 2023 and 01 January 2024. Patients who met the Sepsis-III criteria of the Third International Consensus on Sepsis and Septic Shock were included in the study. Patients were divided into two groups as survivors and non-survivors. Demographic data, vital signs, comorbidities, organ failure scores, complete blood count, biochemical parameters and various inflammatory parameters were compared in both groups and their effectiveness in predicting mortality was investigated.

Results: Of the 115 patients in our study, 58 (50.4%) were in the dead group and 57 (49.6%) were in the survivor group. Among the 16 different prognostic indicators investigated, PNI, UAR, DAR, lactate/albumin ratios could be used to predict mortality. Among these indicators, PNI was found to have the highest diagnostic power, followed by UAR. Multiple logistic regression analysis was performed to create models for the use of PNI and UAR in predicting mortality. It was observed that the area under the curve (AUC=0.742) increased significantly in the modelling using PNI and UAR values together (Model-3) ($p<0.0001$).

Conclusion: Our study shows that PNI and UAR indicators, when used together, may be a useful tool in the assessment of mortality risk in patients with sepsis hospitalized in the intensive care unit.

KEYWORDS: Intensive Care, Mortality, Sepsis, Septic Shock

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sepsis ile İlgili Tanımlar.....	2
2.2 Sepsis Epidemiyolojisi.....	9
2.3 Sepsis Etiyolojisi	10
2.4 Sepsis Patofizyolojisi.....	12
2.5 Sepsis Kliniği.....	14
2.6 Sepsiste Erken Tanı ve Tarama	18
2.7 Sepsis ile İlişkili Mortalite Göstergeleri	20
2.7.1 C-Reaktif Protein	20
2.7.2 Prokalsitonin.....	21
2.7.3 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR).....	22
2.7.4 Platelet-Lenfosit Oranı (PLR), MPV-Lenfosit Oranı (MLR).....	23
2.7.5 Mean Platelet Volume (MPV)-Platelet Oranı (MPR)	23
2.7.6 Platelet Kütle İndeksi.....	24
2.7.7 Sistemik-inflamatuvar İndeks.....	24
2.7.8 Multi-inflamatuvar İndeks	24
2.7.9 Prognostik Nutrisyonel İndeks	24
2.7.10 Üre/Albümin Oranı	25
2.7.11 Laktat dehidrogenaz (LDH)/Albümin Oranı.....	25
2.7.12 C-reaktif protein/Albümin Oranı.....	26
2.7.13 D-dimer/Albümin Oranı	26
2.7.14 Prokalsitonin/Albümin Oranı	26
2.7.15 Fibrinojen/Albümin Oranı.....	27
2.7.16 Serum laktat/Albümin Oranı	27
2.7.17 Glukoz/Potasyum Oranı	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Etik Kurul	28
3.2 Çalışma Popülasyonu.....	28
3.3 Değerlendirmeye Alınan Değişkenler	28

3.4 Değerlendirmede Kullanılan Prognostik Göstergeler.....	29
3.5 İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR.....	56



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. 2017’de Sepsis insidansı ve sepsis ilişkili mortalitenin küresel dağılımı (19)	
.....	10
Şekil 2. Sepsis ve septik şok sırasında bağışıklık sisteminin pro-antienflamatuvar	
yanıtındaki değişiklikler (31)	13
Şekil 3. Sepsisin klinik belirtileri (13)	16
Şekil 4. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	31
Şekil 5. Mortaliteyi öngörmeye tanısallık gücü en yüksek beş göstergenin roc eğrileri	
.....	43
Şekil 6. Mortaliteyi öngörmeye oluşturulan modellerin roc eğrileri	45



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) uzlaşısı raporuna göre tanımlamalar	3
Tablo 2. 2001 Uluslararası sepsis tanımlamaları uzlaşısı raporuna göre sepsiste tanı kriterleri	4
Tablo 3. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA).....	6
Tablo 4. Hızlı SOFA (qSOFA) kriterleri.....	7
Tablo 5. Sepsis ve septik şok için eski ve yeni tanımların karşılaştırılması (13)8	
Tablo 6. Kültür pozitif hastalardaki üreyen organizmalar ve ilişkili hastane mortalite riski (23).....	11
Tablo 7. Sepsis semptomlarını etkileyen faktörlere örnekler.....	14
Tablo 8. Ulusal Erken Uyarı Skoru 2 (NEWS2)	19
Tablo 9. Çalışmada araştırılan mortalite ile ilişkili prognostik göstergeler ve hesaplamaları.....	29
Tablo 10. Hastaların komorbid hastalık varlığına göre dağılımı.....	32
Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri.....	32
Tablo 12. Hastaların vital bulguları.....	33
Tablo 13. Hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımı	34
Tablo 14. Mortalite ile ilişkili skarlama sistemlerinin dağılımı	35
Tablo 15. Mortalite ile ilişkili prognostik göstergelere ait dağılımlar.....	35
Tablo 16. Her iki grubun demografik verilerinin ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması	36
Tablo 17. Her iki grubun vital bulgularına göre karşılaştırılması	37
Tablo 18. Her iki grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 19. Her iki grubun mortalite ile ilişkili skarlama sistemlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 20. Her iki grubun mortalite ile ilişkili prognostik göstergelerin karşılaştırılması	39
Tablo 21. Prognostik göstergeler ile mortalite arasındaki korelasyon analizi..	40
Tablo 22. Mortaliteyi öngörmede prognostik göstergelerin ROC analizi sonuçları	41
Tablo 23. Mortaliteyi öngörmede prognostik göstergelerin tanısal performansları	42
Tablo 24. Sepsis tanımlı hastalarda YBÜ hastalarında mortalite ile ilişkili faktörler	43
Tablo 25. UAR ve PNI değerlerine göre YBÜ mortalitesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelleri	44
Tablo 26. Mortaliteyi öngörmede oluşturulan modellerin ROC analizi sonuçlarının karşılaştırılması	44
Tablo 27. Mortaliteyi öngörmede oluşturulan modellerin tanısal performanslarının karşılaştırılması	45

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACCP	: The American College of Chest Physicians
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APC	: Antigen-presenting cell
aPTTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Süresi
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C3a	: Kompleman 3a
C5a	: Kompleman 5a
CAR	: CRP albümin oranı
CRP	: C-Reaktif Protein
DAMP	: Damage-associated Molecular Pattern
DAR	: D-dimer albümin oranı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	: Diyabetes mellitus
ESICM	: The European Society of Intensive Care Medicine
FAR	: Fibrinojen albümin oranı
FiO₂	: İnspire Edilen Havanın Oksijen Satürasyonu
GKS	: Glasgow Koma Skalası
Hb	: Hemoglobin
HLA-DR	: Human leukocyte antigen-DR
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IFN-γ	: İnterferon Gamma
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
INR	: International Normalized Ratio
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

LAR	: LDH albümin oranı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MII	: Multi-inflamatuvar İndeks
MLR	: MPV lenfosit Oranı
MPR	: MPV platelet oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MV	: Mekanik Ventilatör
NEWS	: Ulusal Erken Uyarı Skoru
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NLR	: Nötrofil lenfosit Oranı
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
PAMP	: Pathogen-associated Molecular Pattern
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAR	: Prokalsitonin albumin oranı
PCT	: Prokalsitonin
PLR	: Platelet lenfosit Oranı
PMI	: Platelet Kütle İndeksi
PMNL	: Polimorf Nükleer Lökosit
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
qSOFA	: Ouick-Sepsis Related Organ Failure Assessment
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
ScvO₂	: Santral Venöz Oksijen Satürasyonu
SD	: Standart Deviation
SII	: Sistemik İnflamatuvar İndeks
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Sepsis related Organ Failure Assessment
TLR	: Toll like reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
UAR	: Üre albümin oranı
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta faydalandığım, desteğini ve sabrını benden esirgemeyen çok değerli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ’a,

Uzmanlık eğitimimde kıymetli tecrübeleri ve bilgileriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ ve Prof. Dr. Fatma SIRMATEL’e,

Asistanlığımın son yılında tanıma şansına eriştiğim, kısa sürede çok şey öğrendiğim, bilgi ve becerimin artmasında katkıları olan sayın hocalarım Doç. Dr. Tayibe BAL ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN’a,

Birlikte her daim huzur içinde çalıştığım sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Nebil ARSLAN ve Uzm. Dr. Kerem Hasan DİLCAN’a,

Hayatımda oldukları için kendimi çok şanslı hissettiğim, her türlü sıkıntımı, mutluluğumu paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bir ömür var olacak dostlukları için Dr. Aysun MELİKOĞLU ve Op. Dr. Gülistan SAYAN’a,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, enerjisiyle beni motive eden canım ablam Uzm. Dr. Filiz Froohari DAMARSOY’a

Hayatım boyunca desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen, sevgilerinden güç aldığım, emek ve fedakarlıklarıyla bu günümün en büyük mimarları olan annem Gönül DAMARSOY ve babam İbrahim DAMARSOY, her zaman yanımda olan abilerim Ertan DAMARSOY, Arda DAMARSOY ve kıymetli eşi Dilara’ya

Hayatıma renk katan canım yeğenlerim Çiçek ve Burçak’a,

Tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Tuğçe DAMARSOY

1. GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır (1). Sepsis ve septik şok, dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkileyen ve hastaların üçte biri ile altıda birinin hayatını kaybetmesine neden olan ciddi sağlık sorunlarıdır (2). Önemli bir küresel sağlık yükü oluşturduğundan, sepsisin hızlıca tespiti mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir (3). Mortalite riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve sepsisin erken evrelerinde sonuçların doğru bir şekilde tahmin edilmesi, bu hastalara zamanında ve etkin müdahalelerin yapılabilmesi için gereklidir (4).

Son yıllarda sepsis tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir; ancak sepsise bağlı mortalite oranları hâlâ yüksek kalmakta ve hastalığın seyri tahmin edilememektedir. Sepsis hastalarının klinik seyri, tedaviye yanıtları ve sonuçları; hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar ve bireysel hastalık özelliklerine büyük ölçüde bağlıdır. Bu nedenle, sepsiste mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi ve anlaşılması, hastaların yönetiminde daha iyi sonuçlar elde etmek ve mortalite oranlarını azaltmak için kritik bir öneme sahiptir (4).

Bu tez çalışması, sepsis tanısıyla yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda mortaliteyi öngörebilecek pratik ve ekonomik göstergelerin incelenmesini amaçlamaktadır. Böylece, sepsiste mortaliteyi azaltmaya yönelik önemli bir adım olacaktır. Çalışmamız, mevcut literatürün sistematik bir incelemesini içererek, önceki araştırmaların bulgularını sentezleyerek sepsis hastalarının prognozunu belirlemede önem arz eden klinik ve laboratuvar bazlı prognostik faktörleri değerlendirmiştir. Ayrıca, sepsise bağlı mortaliteyi etkileyen potansiyel risk faktörleri ile hastalık seyrini tahmin etmekte kullanılan öngörü modellerini analiz etmiştir. Elde edilecek bulgular, sepsiste prognostik faktörlerin daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik önemli bir temel oluşturacak ve gelecekteki araştırmalara yol gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsisin tarihi, insanlık tarihiyle paralel uzanan derin ve köklü bir geçmişe sahiptir. Antik çağlardan günümüze dek, tıp alanında sürekli ilgi ve yoğun çaba gerektiren önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. M.Ö. 5. yüzyılda ünlü hekim ve filozof Hipokrat tarafından kullanılan "sepsis" terimi, vücutta meydana gelen biyolojik çürümeyi tanımlamak için ortaya konmuştur. "Sepsis" kelimesi, Yunanca "çürüme" anlamına gelen "shjiz" kelimesinden türetilmiş olup, hayvan, bitki veya organik maddenin bakterilerin varlığında çürümesini ifade eder. Hipokrat, sepsis terimini kullanarak sepsisin tehlikelerine dikkat çekmiş ve bu durumun vücutta ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceğini belirtmiştir.

Orta Çağ ve Rönesans dönemlerinde, sepsis anlayışı ve tedavi yöntemleri daha da geliştirilmiştir. Bu dönemlerde sepsis, genellikle yaralanmalar ve doku çürümeleri sonucu ortaya çıkan bir hastalık olarak algılanmıştır. Tedavi yöntemleri çoğunlukla dini ritüellere dayanırken, enfeksiyonların neden olduğu tehlikeler tam olarak anlaşılamamıştır. 17. ve 18. yüzyıllarda mikroorganizmaların varlığının keşfi, sepsisin anlaşılmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Antonie van Leeuwenhoek, 1676 yılında mikroskopu geliştirirerek mikroorganizmaların varlığını keşfetmiştir. 19. Yüzyılda, Louis Pasteur ve Robert Koch'un gibi bilim insanlarının çalışmaları, mikroorganizmaların hastalıkların nedeni olduğunu ortaya koymuş, bu bulgular enfeksiyonların yayılımı ve sepsisin gelişimi hakkında derinlemesine anlayış sağlamıştır (5).

Bu tarihsel perspektif, sepsis üzerine yapılan modern araştırmaların ve tedavi yaklaşımlarının, binlerce yıl süren gözlemler, keşifler ve bilimsel ilerlemeler üzerine inşa edildiğini göstermektedir. Sepsis, tarih boyunca insan sağlığını etkileyen önemli bir sorun olmuş ve bu durum, günümüzde de halen devam etmektedir.

2.1 Sepsis ile İlgili Tanımlar

Sepsisin uygun tanımı, doğru ve hızlı tanı sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, hastaların erken tanımlanması ve zamanında bakımının mortaliteyi azaltma üzerinde büyük bir etkisi olduğunu göstermektedir (6). Tıp bilgisinde ve teknolojiye gelişmelere rağmen, patofizyolojisi tam olarak

anlaşılamayan sepsis, Stephen M. Ayres tarafından 1985 yılında ilk kez, mikroorganizmaların konak organizmayı istila etmesi sonucu ortaya çıkan sistemik bir yanıt olarak tanımlanmıştır (7).

Enfeksiyonun varlığında veya şüphesinde bu sendromu tanımak her zaman kolay değildir ve aynı zamanda kesin tanı koyduran belirgin kriterlere sahip değildir. Bu durum, sepsis ve septik şokun tanımlanması konusunda çeşitli zorluklara yol açmıştır (1). 1991 yılında ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) tarafından Northbrook'ta düzenlenen bir konferansta, sepsis hastaları için kullanılabilecek ve klinisyenlerin tanı koymasını ve hastaları kategorize etmesini kolaylaştırabilecek bazı tanımların belirlendiği bir kılavuz yayınlanmıştır (Sepsis-I kriterleri) (Tablo 1) (8).

Tablo 1. 1991 ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) uzlaşısı raporuna göre tanımlamalar

Enfeksiyon: Mikroorganizmanın varlığına veya steril konak dokusunun bu organizmalar tarafından istila edilmesine karşı gelişen enflamatuvar bir yanıt ile karakterize mikrobiyal bir fenomendir.
Bakteriyemi: Kan içinde canlı bakterilerin bulunması durumunu ifade eder.
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının mevcut olması ile kendini gösteren sistemik inflamatuvar yanıt sendromu 1. Vücut sıcaklığı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ 2. Nabız > 90 /dakika 3. Solunum sayısı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg 4. WBC > 12.000 /mm^3, < 4000 /mm^3 veya $> \% 10$ immatür (bant) formlar
Sepsis: Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında aşağıdaki SIRS kriterlerinden iki veya daha fazlasının varlığı 1. Vücut sıcaklığı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ 2. Nabız > 90 /dakika 3. Solunum sayısı > 20 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg 4. WBC > 12.000 /mm^3, < 4000 /mm^3 veya $> \% 10$ immatür (bant) formlar

Ağır sepsis: Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkilendirilen sepsis. Hipoperfüzyon; laktik asidoz, oligüri veya akut mental durum değişiklikleri gibi durumları içerebilir.
Septik şok: Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ile karakterize sepsis ve laktik asidoz, oligüri veya akut mental durum değişikliği gibi durumları içeren perfüzyon anormalliklerinin varlığı.
Sepsis kaynaklı hipotansiyon: Diğer hipotansiyon nedenlerinin olmadığı durumda, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması veya başlangıca göre ≥ 40 mmHg'lık bir azalma olmasıdır.
Çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS): Akut olarak hasta bir kişide, tedavi edilmeden vücut dengesinin sağlanamayacak şekilde etkilenmiş organ fonksiyonlarının varlığı.

(WBC: beyaz kan hücresi, PaCO₂: parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı)

1991 uzlaşma raporuna göre sepsis, enfeksiyonun varlığı ve SIRS kriterlerinin bir arada bulunması olarak tanımlanmasına rağmen, yapılan çalışmalar sepsis durumunda pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar yanıtların birbirleriyle etkileşim halinde olduğunu ve enfeksiyonun bulunmadığı durumlarda bile sepsis benzeri klinik semptomların gözlenebileceğini ortaya koymuştur (9). Bu bulgular ışığında, 2001 yılının Aralık ayında Washington'da "Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı" gerçekleştirilmiştir. Bu konferansın genel hedefleri, üç ana amaç taşımaktaydı: İlk olarak, mevcut sepsis ve ilgili durumların tanımlamalarının güçlü ve zayıf yönlerini gözden geçirmek; ikinci olarak, mevcut tanımlamaları iyileştirmek ve son olarak sepsis teşhisinin doğruluğunu, güvenilirliğini ve/veya klinik kullanımını artırmak için yöntemler tanımlamaktır. Bu toplantı sonucunda Sepsis-II kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2) (10).

Tablo 2. 2001 Uluslararası sepsis tanımlamaları uzlaşma raporuna göre sepsiste tanı kriterleri

İnfeksiyon: Mikroorganizma tarafından tetiklenen patolojik bir süreç sonucunda belgelenmiş veya şüphelenilen durum.
Genel bulgular
1. Vücut sıcaklığı $>38,3^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$

- Nabız >90/dakika - Takipne - Bozulmuş mental durum - Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 ml/kg) - Hiperglisemi (açlık plazma glukoz >120 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
İnflamatuvar değişkenler - Lökositoz (WBC>12,000 μL) veya Lökopeni (WBC<4000 μL) - Normal WBC sayısı ile birlikte >% 10 immatür formlar - Plazma C-reaktif protein (CRP) normal değerın >2 SD üstü - Plazma prokalsitonin normal değerın >2 SD üstü
Hemodinamik değişkenler - Arteriyel hipotansiyon (SKB<90 mmHg, OAB<70 mmHg veya yetişkinlerde SKB'nın 40 mmHg'den fazla düşmesi veya yaşa göre normalin 2 standart sapma altında olması) - ScvO₂>% 70 - Kardiyak indeks >3,5 L.dk/m²
Organ disfonksiyonu değişkenleri - Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂<300) - Oligüri (İdrar Çıkışı<0,5 mL/kg.saad) - Kreatinin artışı >0,5 mg/dL - Koagülasyon anormallikleri (INR >1,5 veya aPTT>60 sn) - İleus - Trombositopeni (platelet sayısı <100.000 μL⁻¹) - Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 mmol/L)
Doku perfüzyon değişkenleri Hiperlaktatemi (>1 mmol/L) Kapiller dolum zamanında azalma

(WBC: beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein, SKB: sistolik kan basıncı, OAB: ortalama arteriyel basınç, ScvO₂: santral venöz oksijen satürasyonu, PaO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂: inspire edilen havanın oksijen satürasyonu, INR: international normalized ratio, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin süresi)

2001 yılındaki çalışma grubu tanımının sınırlılıklarını fark ederek tanı kriterleri listesini genişletti; ancak destekleyici kanıt eksikliği nedeniyle herhangi bir alternatif önermedi. Bu durum, sepsis, septik şok ve organ yetmezliği tanımlarının yirmi yıldan fazla süre boyunca büyük ölçüde değişmeden kalmasına yol açtı (10). Mevcut tanımların yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini fark eden Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (SCCM), Ocak 2014'te yoğun bakım, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi ve göğüs hastalıkları alanlarında uzman 19 kişilik bir çalışma grubunu topladı. Geniş elektronik sağlık kayıt veritabanlarının mevcudiyeti ışığında mevcut tanımlar yeniden değerlendirildi. Çalışma grubu, sepsisi tanımlamak için iki veya daha fazla SIRS kriterinin (Tablo 1) kullanımının yararlı olmadığı konusunda oybirliğiyle karar verdi. Sepsis, konakçının enfeksiyona karşı düzensiz tepkisinden kaynaklanan ve hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak yeniden tanımlandı. Organ fonksiyon bozukluğu, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA-Sepsis related Organ Failure Assessment) skorunda iki veya daha fazla puanlık artış olarak belirlendi (Sepsis-III kriterleri) (Tablo 3). Septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen serum laktat düzeyinin 2 mmol/L (18 mg/dL) üzerinde olması ve ortalama arteriyal basıncın 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör kullanımını gerektiren kalıcı hipotansiyon ile karakterize klinik bir sepsis durumu olarak tanımlandı (11).

Tablo 3. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

Skor	0	1	2	3	4
Solunum sistemi PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200, *MV ile	<100, *MV ile
Kardiyovasküler sistem, OAB (mmHg)	≥70	<70	**dopamin veya dobutamin≤5	**Dopamin 5,1- 15 Epinefrin≤0,1 Nörepinefrin ≤0,1	** Dopamin>15, Epinefrin≥0,1, nörepinefrin≥0,1
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<5

Renal (Kreatinin- mg/dL) (İdrar çıkışı- mL/gün)	<1,2	1,2- 1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200
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
Koagülasyon (platelet)(*10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20

(*) MV: mekanik ventilatör

(**) en az bir saat μg/kg/dk belirtilen dozlarda katekolamin verilmesi

(PaO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂: inspire edilen havanın oksijen konsantrasyonu, OAB: ortalama arteriyel basınç, GKS: glasgow koma skalası)

Sepsis-III rehberinde gerçekleştirilen önemli bir diğer yenilik, yoğun bakım dışında kalan hastalarda sepsisin gözden kaçırılmaması amacıyla geliştirilen Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment (q-SOFA) skorudur (Tablo 4). Belirli enfeksiyon belirtilerinin görülmesi veya enfeksiyon şüphesi durumunda, klinisyenlerin organ disfonksiyonunu detaylı bir şekilde değerlendirmeleri, uygun tedaviyi derhal başlatmaları, gerekirse hastayı yoğun bakıma sevk etmeleri ve/veya izleme sıklığını artırmaları için qSOFA kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Erken teşhis ve hızlı müdahale amacıyla tasarlanan bu skorlama sistemi, üç temel parametreye dayanmaktadır ve bu parametrelerden ikisinin veya daha fazlasının varlığı, acil servis ve servis hastalarında sepsise bağlı mortaliteyi etkili bir şekilde öngörmede başarılı olmuştur (11).

Tablo 4. Hızlı SOFA (qSOFA) kriterleri

Solunum Sayısı ≥ 22/dk
Mental durum değişikliği
Sistolik Kan Basıncı ≤ 100 mmHg

Surviving Sepsis Campaign (SSC), 2021’de yetişkinlerde sepsis ve septik şok tanısı ile ilgili en iyi uygulamaları ve tedavi önerilerini içeren kılavuz yayınladı. Bu kılavuz, önceki yıllara kıyasla bazı önemli değişiklikler içermekte olup, sağlık profesyonellerine sepsisin daha etkin yönetimi için güncel bilgiler sunmayı amaçlamaktadır. 2016 yılındaki önerilere göre bir değişiklik olarak, sepsis veya septik şokun tespitinde SIRS, NEWS veya MEWS ile karşılaştırıldığında, qSOFA’nın tek tarama aracı olarak kullanılması önerilmemektedir. Yapılan çalışmalar, qSOFA’nın enfeksiyon kaynaklı organ disfonksiyonunun erken tanısında, dört SIRS kriterinden ikisine sahip olmaktan daha spesifik fakat daha az duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. Pozitif bir qSOFA skoru, klinisyeni sepsis olasılığı konusunda uyarıda bulunmalı; ancak, qSOFA’nın düşük duyarlılığı göz önünde bulundurulduğunda tek başına bir tarama aracı olarak kullanılmamalıdır. Enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda kan laktat düzeyinin mortalite ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu nedenle, sepsis şüphesi bulunan yetişkin hastalarda kan laktat düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Yüksek laktat düzeyleri sepsisin varlığını güçlü bir şekilde işaret ederken, normal düzeyler bu ihtimali düşürmektedir. Ancak, laktat seviyesi, tanıyı tek başına ekarte edecek kadar duyarlı veya özgül değildir (12).

Tablo 5. Sepsis ve septik şok için eski ve yeni tanımların karşılaştırılması (13)

	Sepsis-II	Sepsis-III
Sepsis	≥ 2 SIRS kriteri ve şüpheli enfeksiyon	SOFA ≥ 2 puan ve Şüpheli enfeksiyon
Ağır Sepsis	Sepsis ve organ disfonksiyonu (SOFA ≥ 2 puan)	Kullanılmıyor
Septik Şok	Sepsis ve sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon	Sepsis ve sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör ihtiyacı veya resüsitasyon sonrası laktat >2 mmol/L

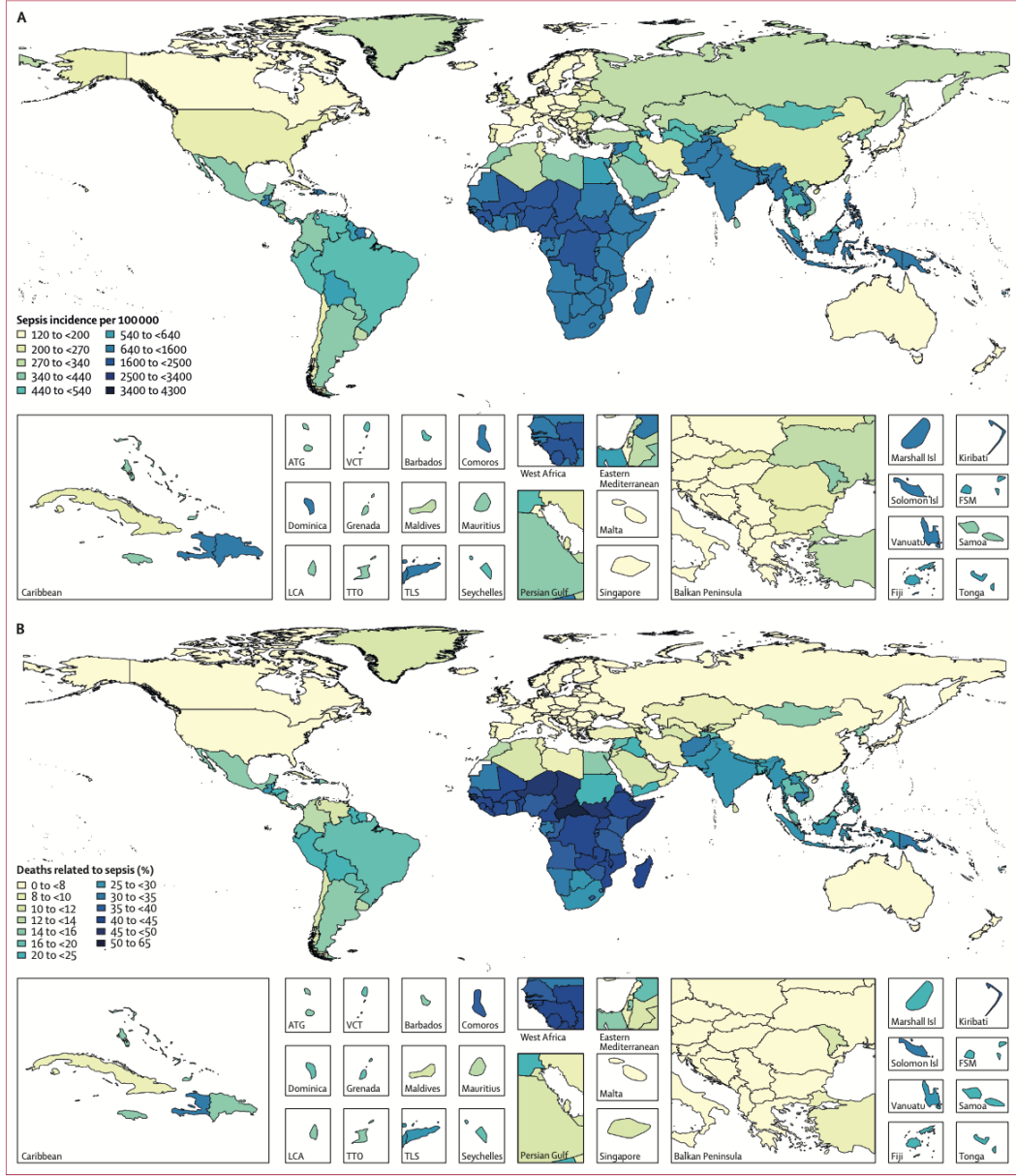
(SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi)

2.2 Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsis, ciddi organ disfonksiyonu ile karakterize edilen, önlenebilir, yaşamı tehdit eden bir durumdur ve önemli bir küresel sağlık sorunudur (11). Örneğin, ABD’de sepsis, hastane içi ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve yıllık maliyeti 24 milyar doları aşmaktadır (14, 15). 2016 yılında yayımlanan bir sistematik inceleme ve meta-analiz, dünya genelinde her yıl 19 milyon ciddi sepsis vakası yaşandığını ve bu durumun en az beş milyon ölüme yol açtığını ortaya koymuştur (16). 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) üye ülkeler, sepsisin önlenmesi, tanınması ve tedavisinin küresel bir sağlık önceliği olduğunu ilan etmiştir (17). Küresel sepsis yükünü ve toplum düzeyindeki sepsis insidansını tahmin etmek, kapsamlı veri kaynaklarının eksikliği nedeniyle hâla zorlayıcı bir süreçtir (18).

2020 yılında, Sağlık Ölçümleri ve Değerlendirme Enstitüsü (IHME) tarafından gerçekleştirilen Küresel Sepsis Yüğü çalışması, 2017 yılında dünya çapında 48,9 milyon sepsis vakası olduğunu ve vakaların yarısının çocuklarda, özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda görüldüğünü tahmin etmektedir. Sepsis, 2017’de küresel ölümlerin % 19,8’i ile ilişkilendirilmiştir. Sepsis ve sepsise bağlı ölümler, özellikle düşük ve orta sosyoekonomik düzeydeki ülkelerde yoğunlaşmaktadır (Şekil 1) (19).

Orta ve düşük gelirli ülkelerde, sepsisle ilgili büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmaların sınırlı sayıda olması, bu ülkelerdeki sepsis yükünün tam olarak anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Türkiye gibi orta gelir düzeyine sahip ve antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkelerde, sepsisin prevalansı ve mortalite oranları büyük ölçüde bilinmemektedir (20). Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sepsis prevalansını değerlendirmek amacıyla 2016 yılında yapılan çok merkezli bir nokta prevalans çalışması, sepsis insidansının % 17,3; sepsis mortalitesinin % 55,8; septik şok insidansının % 13,5; septik şok mortalitesinin % 71,1 olduğunu saptamıştır (21).



Şekil 1. 2017’de Sepsis insidansı ve sepsis ilişkili mortalitenin küresel dağılımı (19)

2.3 Sepsis Etiyolojisi

Enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların türü, sepsisin seyri ve şiddetini belirleyen önemli bir faktördür. Yapılan epidemiyolojik bir çalışma, 1979’dan 1987’ye kadar gram negatif bakterilerin sepsise neden olan baskın mikroorganizmalar olduğunu gösterirken, 2000 yılı itibarıyla gram pozitif bakteriler vakaların % 52,1’ini, gram negatif bakteriler % 37,6’sını, polimikrobiyal enfeksiyonlar % 4,7’sini, anaeroblar % 1’ini ve mantarlar % 4,6’sını oluşturuyordu

(22). Ancak, 2007 yılında 75 ülkede gerçekleştirilen ve 13.796 hastayı kapsayan EPIC II (yoğun bakımda genişletilmiş enfeksiyon prevalansı) çalışması, izolatların % 62'sinin gram negatif organizmalar, % 47'sinin gram pozitif ve % 19'unun mantarlar olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 6) (23)

Tablo 6. Kültür pozitif hastalardaki üreyen organizmalar ve ilişkili hastane mortalite riski (23)

	Sıklık (%)
Gram pozitif	46.8
<i>S. aureus</i>	20.5
MRSA	10.2
<i>Enterokok</i>	10.9
<i>S. epidermidis</i>	10.8
<i>S. pneumoniae</i>	4.1
Diğer	6.4
Gram negatif	62.2
Pseudomonas türleri	19.9
<i>E. coli</i>	16.0
Klebsiella Türleri	12.7
Acinetobacter türleri	8.8
<i>Enterobacter spp.</i>	7.0
Diğer	17.0
Anaeroblar	4.5
Diğer bakteriler	1.5
Mantarlar	
<i>Candida spp.</i>	17
<i>Aspergillus spp.</i>	1.4
Diğer	1.0
Parazitler	0.7
Diğer organizmalar	3.9

(MRSA: metisilin dirençli stafilokok aureus)

Beş yüz on çalışmanın kapsamlı bir meta-analizi, gram negatif bakteriyeminin, gram pozitif bakteriyemiye kıyasla daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (24). Şiddetli sepsis için risk faktörleri, bireyin enfeksiyona yatkınlığı ile enfeksiyon geliştiğinde akut organ fonksiyon bozukluğu olasılığı arasındaki ilişkiyi içerir. Kronik hastalıkların varlığı, örneğin edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve çeşitli kanser türleri ve immünsüpresif ajanların kullanımı şiddetli sepsis ve septik şok gelişimini hızlandıran bilinen risk faktörleri arasındadır (25).

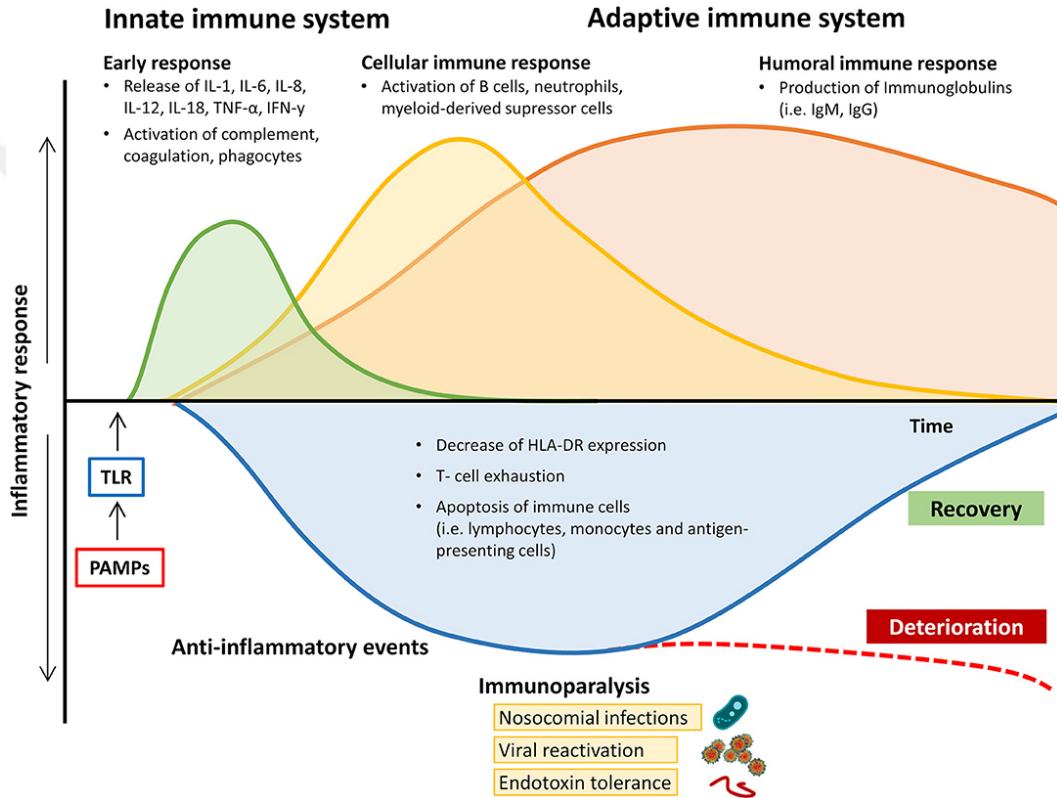
Solunum yolu enfeksiyonlarından pnömoni, en yaygın rastlanan enfeksiyon tipidir (26). Diğer yaygın enfeksiyon kaynakları arasında gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak doku, merkezi sinir sistemi, cihazla ilişkili enfeksiyonlar ve enfektif endokardit bulunmaktadır (27). Bu bilgiler, sepsis ve şiddetli sepsis yönetiminde risk faktörlerinin ve enfeksiyon kaynaklarının dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

2.4 Sepsis Patofizyolojisi

Komplike olmayan ve lokalize bir enfeksiyondan farklı olarak, sepsis immünolojik enflamasyon ve antienflamatuvar dengenin çok yönlü bozulması olarak tanımlanır. Proenflamatuvar ve antienflamatuvar yolların yukarı regülasyonu, sitokinlerin ve patojenle ilişkili moleküllerin salınımına yol açar; bu durum, pıhtılaşma ve kompleman kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanır (28). Patojen ilişkili moleküler yapıların (PAMP'ler, örneğin endo- ve eksotoksinler, lipidler veya DNA dizileri) veya endojen konakçıdan türetilen tehlike sinyallerinin (hasarla ilişkili moleküler yapılar; DAMP'ler) tanınması, sepsisin başlangıç sinyalidir. Bu moleküller, antijen sunan hücrelerin (APC'ler) ve monositlerin yüzeyindeki spesifik reseptörleri (toll benzeri reseptörler, TLR) aktive eder ve böylece enflamasyon, hücre metabolizması ve adaptif bağışıklıkla ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatarak sepsis klinik sendromunu başlatır (29).

Patojen ilişkili moleküler yapıların ve DAMP'lerin APC'ler ve monositler üzerindeki TLR'lere bağlanması, sinyal iletimi ile sonuçlanır ve aktive edilmiş B hücrelerin nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) hücrelerinin hücre çekirdeğine translokasyonuna yol açar. Bu süreç, "erken aktivasyon genleri"nin ekspresyonuna

neden olur, bu genler arasında çeşitli pro-enflamatuvar interlökinler (IL) bulunur, örneğin; IL-1, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interferonlar (IFN). Bunlar, diğer sitokinlerin (örneğin; IFN- γ , IL-6, IL-8) kompleman ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna ve negatif geri besleme yoluyla adaptif bağışıklık sisteminin bileşenlerinin aşağı regülasyonuna neden olur (Şekil 2) (30, 31).



Şekil 2. Sepsis ve septik şok sırasında bağışıklık sisteminin pro-anti-enflamatuvar yanıtındaki değişiklikler (31)

(HLA-DR: Human lökosit antijeni-DR, IgM/G: immünglobülin M/G, IL: interlökin, IFN- γ : interferon gama, PAMP: patojenle ilişkili moleküler patern, TNF-a: tümör nekroz faktör alfa, TLR: toll like reseptör)

Kompleman sistemi, enflamasyon ve enfeksiyon durumlarında patojenler ile hasarla ilişkili moleküler yapıların (sırasıyla PAMP'ler ve DAMP'ler) tanınması, işaretlenmesi ve elimine edilmesinde kritik bir role sahiptir (32). Sepsis sırasında kompleman sisteminin aktivasyonu, C3a, C4a, C5a gibi kompleman aktivasyon ürünlerinin ve anafilotoksinlerin ortaya çıkmasına neden olur (33).

Kompleman 5a'nın C5a reseptörüne (C5aR) bağlanması, nötrofil toplanması ve aktivasyonu gibi bir dizi proenflamatuvar etkiye yol açar ve hücre dışı asitleşme sonucu hücre içi pH'da artışa neden olur. Kompleman 5a'nın aşırı aktivasyonu, sistemik enflamasyonun şiddetlenmesine, lenfositlerin ilerleyici apoptozuna ve nötrofillerin fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (34). Kompleman 5a, ayrıca endotel hücreleri ile etkileşime girerek, bu hücreler üzerindeki P-selektinin hızlı ekspresyonunu tetikler ve polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) endotel hücrelerine yapışmasını ve sonrasında bu hücrelerin göç etmesini sağlar (33). Nötrofillerin mikrodamar sistemine yerleşmesi, daha fazla doku hasarına, tromboz ve sonuç olarak çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (31). Sepsis gibi enflamatuvar durumlarda hem pıhtılaşma sisteminde hem de bu sistemi düzenleyen hücrelerde birçok düzeyde önemli değişiklikler gözlemlenir. Bu durumlar, sıklıkla trombosit tüketimi ve pıhtılaşma sürelerinin uzaması ile karakterize edilen yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) durumuna yol açabilir (35).

2.5 Sepsis Kliniği

Sepsisin belirti ve semptomları, patojenin virülansı, biyolojik yükü, giriş kapısı, konakçının duyarlılığı ve durumun zamansal gelişimi gibi birçok faktöre bağlı olarak büyük değişkenlik gösterir (Tablo 7) (36).

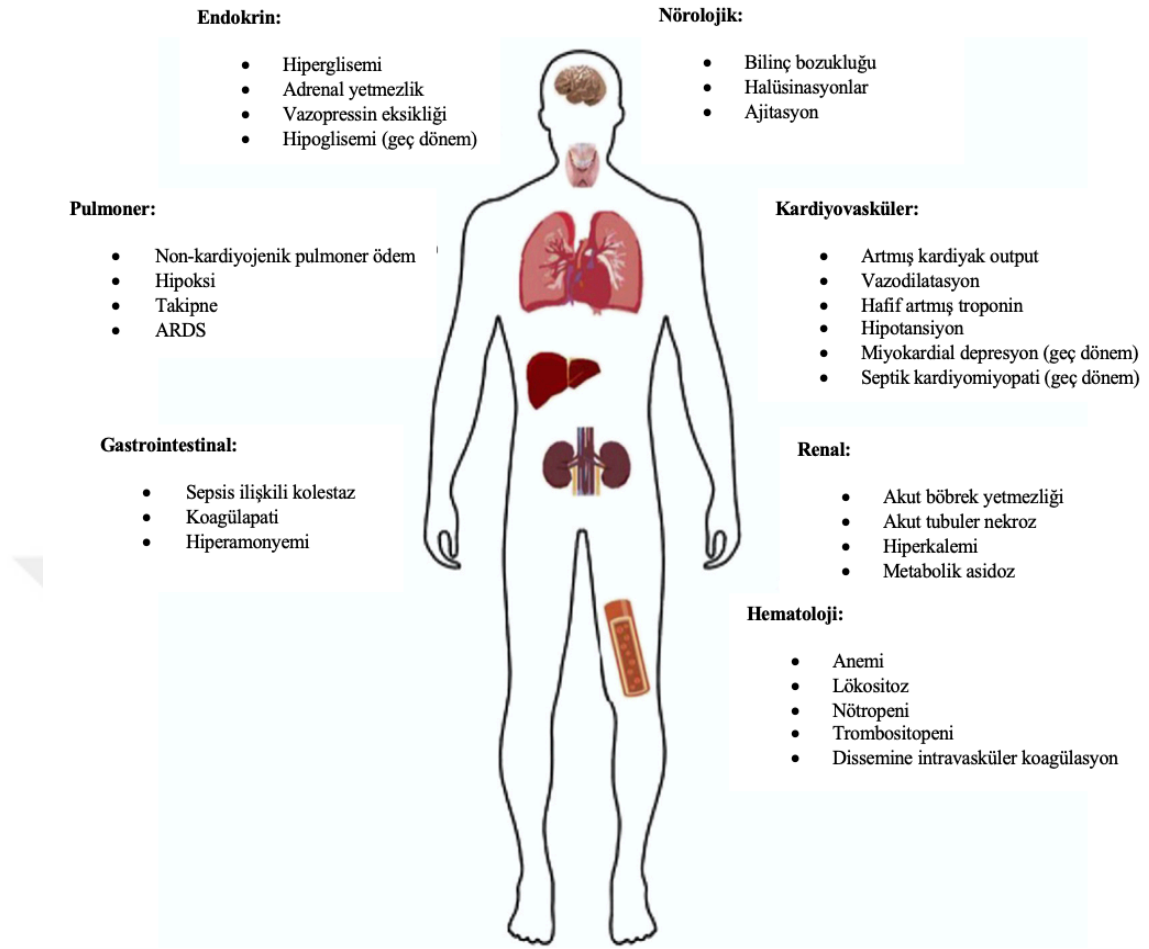
Tablo 7. Sepsis semptomlarını etkileyen faktörlere örnekler

Faktör ve Organizma	Bölge	Etki
Patojenin virülansı		
<i>S. pyogenes</i>	Deri	Sellülit, ateş, lokal ağrı, kızarıklık
<i>S. pyogenes</i> + SPE-C	Deri	Toksik şok, hipotansiyon, oligüri, bilinç bulanıklığı, koagülopati
Biyolojik Yük		
<i>S. typhimurium</i> , 10 ³ koloni	Bağırsak	Gevşek dışkı

<i>S. typhimurium</i> , 10 ⁵ koloni	Bağırsak	Ateş, karın ağrısı, hemorajik kolit
Giriş Kapısı		
<i>K. pneumoniae</i>	Üriner	Ateş, taşikardi, hipotansiyon, piyelonefrit
<i>K. pneumoniae</i>	Göğüs	Yüksek ateş, titreme, miyalji, balgamlı öksürük, takipne, taşikardi, lobar pnömoni
Konakçı Duyarlılığı		
<i>S. pneumoniae</i>	Göğüs, yetişkin	Ateş, terleme, dispne, plöretik göğüs ağrısı, pnömoni
<i>S. pneumoniae</i>	Göğüs, yaşlı	Konfüzyon
Zamansal Evrim		
<i>N. meningitidis</i>	Kan, erken	Ateş, halsizlik, miyalji, artralji, baş ağrısı,
<i>N. meningitidis</i>	Kan, geç	Hipotansiyon, oligüri, mental durum değişikliği, purpurik döküntü

(SPE-C: streptokokal pirojenik ekzotoksin C)

Sepsisin ortaya çıkışı genellikle birden fazla organ sistemini etkiler (Şekil 3) ve çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin yoğun salınımı sonucu çoklu organ yetmezliğine yol açar. Bu nedenle, sepsis sistemik bir bozukluk olarak ele alınmalıdır (13).



Şekil 3. Sepsisin klinik belirtileri (13)

Sepsisin en yaygın belirtilerinden biri artmış solunum hızıdır. Takipne, anormal arteriyel kan gazları, hipoksemi ve/veya hiperkarbi ile kendini gösterebilir. Sepsiste solunum yetmezliğinin nedeni, enflamatuvar mediyatörlerin alveolar kapiller membranlarda neden olduğu hasardır. Bu sitokin aracılı akciğer hasarı, alveoler ve kapiller endotelin geçirgenliğinde artışa ve sonuç olarak nonkardiyojenik pulmoner ödeme yol açar, bu da oksijenizasyonu ve ventilasyonu bozarak takipneye neden olur (37). Sepsisli hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülme sıklığı % 7'dir (38).

Hipotansiyon ve şok ile karakterize olan miyokard depresyonu, şiddetli sepsisin ayırt edici bir özelliğidir. Çeşitli sitokinlerin kardiyomiyositler üzerinde doğrudan toksik etkileri bulunur. Sepsiste dolaşımdaki kardiyak troponinlerde hafif artışlar sıkça görülür ve sepsisin ciddiyetinin bir göstergesidir (39).

Sepsise bağlı akut böbrek hasarı (ABH), sepsisin morbidite ve mortalitesine önemli ölçüde katkıda bulunur (40). ABH'nin gelişim risk faktörleri arasında ileri yaş, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık bulunur (41). Sepsis ilişkili renal yetmezliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hemodinamik değişiklikler, endotel disfonksiyonu, renal parankim enflamasyonu ve tübüllerin nekrotik hücreler ve debris ile tıkanması sorumlu tutulur (42). Hızlı sıvı resüsitasyonu, hipotansiyonun önlenmesi ve nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınma, ABH gelişme riskini azaltır (43). Sepsiste tam renal iyileşmenin olmaması, uzun vadeli kötü sonuçlarla ilişkilidir, bu nedenle sepsis sırasında renal fonksiyonun yönetimi son derece önemlidir. Serum kreatinin konsantrasyonlarında hafif artışların bile artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (44).

Sepsisin hematolojik belirtileri arasında anemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bulunur (45). Trombositopeni, trombopoezin inhibisyonu ve immünolojik trombosit hasarı sonucu gelişebilir ve DIC ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (46). Anemi ise enflamasyona, kısalan kırmızı kan hücresi yaşamına ve DIC ortamındaki hemolize sekonder gelişir. Yaygın damar içi pıhtılaşma, trombositopeni, protrombin zamanının veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması gibi laboratuvar bulguları ile teşhis edilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma, iki zıt klinik özellik gösterebilir: Eğer fibrinolitik sistem baskınsa bu vücudun birden fazla bölgesinden kanama ile kendini gösterir. Tersine, koagülasyon sistemi baskınsa üst ve alt ekstremitelerde gangrene kadar ilerleyebilen siyanotik parmaklar gelişir (45).

Karaciğer yetmezliği, septik şokun nadir görülen ancak önemli bir komplikasyonudur ve septik hastaların % 2'sinden daha azında meydana gelmektedir; bu durum, morbidite ve mortalite üzerine belirgin etkiye sahiptir (25). Sepsise bağlı akut karaciğer hasarı, bilirubin konsantrasyonundaki 2 mg/dl'yi aşan artış ve INR oranında 1,5'in üzerindeki koagülopati ile tanımlanır (47). Sepsiste karaciğer disfonksiyonunun kesin nedeni henüz bilinmemektedir. Sepsis nedeniyle

hayatını kaybeden hastalara ait otopsi çalışmaları, santral venleri çevreleyen bölgelerde nekrotik hepatositlerin varlığını göstermiştir (48). Hemodinamik, hücresel, moleküler ve immünolojik değişiklikler sonucunda, parankimal hipoksiye bağlı olarak iskemik hepatit, sepsise bağlı kolestaz, koagülasyon bozuklukları ve hepatik ensefalopati gelişebilir (49).

Sepsiste kan şekerinin yüksek seviyelerde olması ve stresle ilişkili glukagon, adrenalin, kortizol gibi hormonların artan düzeylerine ikincil bir durumdur. Proenflamatuvar sitokinler, örneğin IL-1, IL-6, TNF- α tarafından tetiklenen insülin direnci, sepsisin karakteristik bir özelliğidir (50). Septik şok geçiren hastalarda kan glukoz düzeylerinin sık sık izlenmesi gerekmekte ve hedef kan glukoz seviyesi 180 mg/dL altında tutulmalıdır (47). Metabolik bozukluklara ek olarak, şiddetli sepsisli hastaların % 8-9'unda adrenal yetersizlik belirtileri gözlemlenir (51). Adrenal yetmezlik, katekolamin duyarsızlığı gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Noradrenalinin vazopressör yanıtlarının, adrenal fonksiyonu zayıf olan sepsisli hastalarda bozulduğu ve hidrokortizon tedavisiyle bu yanıtların iyileştirilebileceği gösterilmiştir (52). Sepsisli hastalarda, artmış vazopresinaz aktivitesi ve nitrik oksit aracılığıyla vazopresin üretiminin inhibisyonu sonucu vazopresin eksikliği görülebilir (53).

Septik ensefalopati, ciddi sepsis ve septik şokun yaygın bir bulgusudur. Bu durum, mental durumda değişiklikler, uyku/uyanıklık döngüsünde bozulmalar, oryantasyon kaybı, ajitasyon ve halüsinasyonlar gibi belirtilerle kendini gösterebilir (54). Tanı, esas olarak nörolojik muayeneye dayanır ve görüntüleme, elektrofizyolojik testler, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yol göstericidir. Hipoksemi, hiperkapni, hipoglisemi, hiponatremi veya hipernatremi, ilaç toksisitesi, hiperamonyemi ve tiroid disfonksiyonu gibi diğer tersinir ensefalopati nedenlerinin hızla değerlendirilmesi ve dışlanması gerekmektedir (55).

2.6 Sepsiste Erken Tanı ve Tarama

Sepsis tedavisinde zaman çok önemlidir. Antibiyotiklerin erken uygulanması ve uygun resüsitasyon, sepsisli hastalarda mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Dünya çapında sepsisle mücadele amacıyla sepsis protokolü/paketleri uygulanmaktadır. Hastaların hayatta kalma şanslarını artırmak

için, sepsisli hastaların erken tanınması ve derhal tedaviye başlanması büyük önem taşımaktadır (56, 57). Ne yazık ki sepsis, önemli ölçüde heterojenlik gösteren ve çeşitlilik arz eden karmaşık bir sendrom olarak kalmaya devam etmektedir; bu nedenle hem risk sınıflandırması yapmak hem de yüksek riskli hastaların belirlenmesi hala zordur (58).

Sepsis-III'ün uluslararası konsensüs raporunda, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında bulunan hastalar için qSOFA skorunun kullanımı tavsiye edilmektedir (Tablo-4). qSOFA kriterleri, sepsise özgü olmamakla birlikte, laboratuvar testlerine ihtiyaç duymadan hızlı ve kolay bir şekilde tekrar değerlendirilebilir olmaları nedeniyle avantaj sağlamaktadır (11).

Sepsis hastalarının erken tanısında kullanılan başka bir önemli skarlama sistemi olan Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS), Royal College of Physicians Londra (RCP London) tarafından ilk olarak 2012 yılında oluşturulmuş ve The National Early Warning Score Development and Implementation Group (NEWSDIG) tarafından tanımlanmıştır (59). İki bin on yedi yılında, yeni başlangıçlı konfüzyon ve tip 2 solunum yetmezliği olan hastalar için oksijen satürasyonu değerlendirmesini de içerecek şekilde genişletilmiş ve NEWS2 olarak güncellenmiştir (tablo 8) (60).

Tablo 8. Ulusal Erken Uyarı Skoru 2 (NEWS2)

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Solunum hızı	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oksijen satürasyonu (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
Ateş (°C)	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-129			≥220
Kalp Hızı	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131

Bilinç Durumu				Uyanık			Yeni gelişen konfüzyon, sözel uyarana yanıtı, ağrılı uyarana yanıtı, yanıtsız
Oksijen Desteği		Evet		Hayır			
Hiperkapnik solunum yetmezliği varsa; Oksijen Satürasyonu (%)	≤83	84-85	86-87	88-92, ≥93 oda havasında	93-94 oksijen desteğiyle	95-96 oksijen desteğiyle	≥97 oksijen desteğiyle

(Düşük risk: 0-4, Orta risk 5-6; Yüksek risk ≥7)

Ulusal erken uyarı skoru 2 (NEWS2)'nin, yapılan çalışmalarda sepsis şüphesi bulunan hastaların ölüm riskini ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) nakil olasılığını tahmin etme konusunda, qSOFA ve SIRS kriterlerinden daha yüksek bir doğruluğa sahip olduğu bulunmuştur (61–63). Ayrıca SOFA skoru hem YBÜ’ünde hem de YBÜ dışındaki sepsis hastalarında diğer skorlama sistemlerine göre göre prognoz ve mortaliteyi daha etkin bir şekilde öngörmektedir (64–66).

2.7 Sepsis ile İlişkili Mortalite Göstergeleri

2.7.1 C-Reaktif Protein

Adını *Streptococcus pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaritini çöktürme yeteneğinden alan C-reaktif protein (CRP), sepsis dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar durumlarla ilişkili en eski akut faz reaktanlarından biridir ve Francis ile Tillet tarafından 1930 yılında, lobar pnömonisi olan hastalarda ilk kez keşfedilmiştir (67). C-reaktif protein, kanda bulunan, enfeksiyon veya doku hasarı durumunda hepatositler tarafından üretilen akut faz reaktanıdır. Interlökin-1, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler tarafından tetiklenen CRP üretimi, enflamatuvar bir

uyarımı takiben ilk dört-altı saat içinde artış gösterir. Serum CRP konsantrasyonu, bu uyarıdan sonra her 8 saatte bir yaklaşık iki katına çıkar ve 36-50 saat içinde maksimum seviyeye ulaşır. C-reaktif protein'in yarı ömrü kısa olup, yaklaşık 4-7 saat arasındadır (68).

C-reaktif protein'in normal düzeyi genellikle $<0,3$ mg/dL olarak kabul edilir. Ancak CRP düzeyleri, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösterebilir; erkeklerde normal üst sınır (yaş/50) mg/dL, kadınlarda ise (yaş/50)+0,6 mg/dL olarak hesaplanır (69). C-reaktif protein yüksekliği; periodontit, obezite, sigara içimi, diyabetes mellitus, üremi, hipertansiyon, fiziksel aktivite, oral hormon tedavisi, uyku bozukluğu, kronik yorgunluk, alkol tüketimi, depresyon ve yaşlanma gibi nonenflamatuvar veya hafif düzeyli enflamatuvar durumlarda da görülebilir. Bu tür durumlar paraenflamasyon veya metaenflamasyon (metabolik olarak tetiklenen enflamasyon) olarak adlandırılır, enfeksiyon veya gerçek enflamasyonla doğrudan ilişkili olmayabilir (70, 71). C-reaktif protein'in enfeksiyöz dışı nedenlerle de yükselebilmesi, sepsis veya septik şoktaki hastaların tanı ve prognozunda kullanımını sınırlar (72). Sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda ise yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük gösteren bir biyobelirteç olan CRP, genellikle klinik şüpheleri desteklemek veya tanısı konulmuş hastalıkların seyrini izlemek için amacıyla kullanılır. Tek bir ölçüm yerine seri CRP ölçümleri hastalığın seyri hakkında daha detaylı bilgi sağlar (73, 74).

2.7.2 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), ilk olarak rat tiroid medüller karsinom hücrelerinde keşfedilmiş ve kalsitoninin öncü molekülü olarak tanımlanmıştır (75). Normal koşullar altında, PCT, hiperkalsemiye yanıt olarak tiroidin C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin ön hormonudur ve sağlıklı bireylerde serum konsantrasyonları ihmal edilebilir düzeylerde (76). Enflamasyon sonrası PCT üretiminin mekanizması ve rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, karaciğer başta olmak üzere çeşitli vücut dokuları ve özellikle periferik mononükleer hücreler tarafından üretildiği, lipopolisakkaritler ve sepsis ile ilişkili sitokinler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (77, 78). Prokalsitonin, aynı zamanda proenflamatuvar ve sitokin benzeri bir mediyatör olarak işlev görür ve TNF- α , IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler tarafından ekspresyonu düzenlenir (79). Sağlıklı

bireylerde PCT düzeyi 0.01 ng/mL'nin altındadır ve 0.5 ng/mL'nin üzerindeki değerler anormal kabul edilir; 0.5-2 ng/mL arası hafif bir yükselme, 2 ng/mL'nin üzeri sepsis ihtimalini, 10 ng/mL'nin üzerinde ise ağır sepsis ve septik şoku düşündürür (80). Sistemik enfeksiyon ve şiddetli enflamasyon durumlarında, özellikle sepsiste, PCT'nin serum seviyeleri belirgin şekilde artar ve normal seviyelerin binlerce katına çıkabilir (81–83). Pnömoni, akut inhalasyon yaralanması, apandisit, yanıklar, sıcak çarpması, çoklu travma gibi durumlarda da serum seviyeleri artabilir (84–87).

Prokalsitonin, sepsis tanısında CRP'ye göre daha hassas bir belirleyicidir. Prokalsitonin'in seyri, enfeksiyonun şiddeti ve organ fonksiyon bozukluğu ile CRP'ye kıyasla daha yakın bir korelasyon sergiler (88). Ayrıca PCT, bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ve diğer enfektif olmayan sistemik enflamasyon nedenlerinden ayırmada CRP'den daha yüksek bir doğruluk sağlar (89). Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, kısa yarı ömrü (<24 saat), kolay ölçülebilir olması ve maliyet açısından uygunluğu, PCT'yi ideal bir biyobelirteç yapar. Ancak, çeşitli eşik değerlerde duyarlılık ve özgüllüğünün farklılık göstermesi, tedaviye cevabı ve prognozu belirlemede yetersiz kalabileceğini göstermiştir (90).

2.7.3 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), tam kan sayımı değerlerine dayanarak elde edilen ve sistemik enflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen bir parametredir. Enflamatuvar hastalıkların ilerlemesi genellikle kan nötrofil sayısının artışıyla ilişkilendirilirken, kaşeksi gibi belirli durumlarda nötrofil seviyelerinde beklenen artış görülmez, bu da yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Öte yandan, lenfosit sayısı genellikle hastanın immünolojik durumunu yansıtır ve enflamatuvar hastalıklar ilerledikçe lenfosit sayısında bir düşüş gözlenir. Ancak, bu azalma bazen hastalığın seyri ile eş zamanlı olmayabilir ve prognozu tahmin etmede gecikmelere yol açabilir.

Yapılan çalışmalar, NLR'nin hasta sağ kalımını tahmin etmede, nötrofil ve lenfosit sayısından daha güvenilir bir gösterge olduğunu bildirmiştir (91). Özellikle enflamatuvar hastalıklarda, hastalığın ilerlemesiyle birlikte NLR artış gösterir ve

bu artış bazı hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilebilir (92). Bu hastalıklar arasında malign tümörler, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve enflamatuvar barsak hastalıkları bulunmaktadır (93–95). Nötrofil-lenfosit oranının, sepsisli hastalarda bakteriyel enfeksiyonu tahmin etme ve mortaliteyi değerlendirme konusunda da anlamlı olabileceği gösterilmiştir. Bunun yanında NLR'nin kolay uygulanabilir olması ve düşük maliyeti avantajları arasında yer almaktadır (96–98).

2.7.4 Platelet-Lenfosit Oranı (PLR), MPV-Lenfosit Oranı (MLR)

Son yıllarda yapılan çalışmalar, platelet ve lenfositlerin enflamatuvar süreçlerde kritik roller oynadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, platelet-lenfosit oranı (PLR); miyokard enfarktüsü, akut böbrek hasarı, hepatosellüler karsinom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıklarda enflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (99–101).

Trombositler, sepsisin patofizyolojisinde önemli bir rol oynayarak, organ fonksiyon bozukluklarının gelişiminde kilit bir role sahiptir. Trombosit aktivasyonu, sepsis ve hasarlı endotel hücrelerindeki enflamatuvar pıhtılaşma reaksiyonları tarafından tetiklenir ve bu aktive edilmiş trombositler, pıhtılaşma bozukluklarını ve sistemik enflamatuvar reaksiyonları daha da kötüleştirebilir (102). Lenfopeni ise sepsisin neden olduğu immünsüpresyonun bir sonucudur (103). Sonuç olarak, PLR'nin sepsis mortalitesi ile ilişkilendirilen trombotik ve enflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (104, 105). Bu bulgular, PLR'nin klinik pratikte enflamatuvar hastalıkların ve özellikle sepsisin yönetiminde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.7.5 Mean Platelet Volume (MPV)-Platelet Oranı (MPR)

Sepsis sırasında oluşan trombosit aktivasyonu, enflamatuvar yanıtı katkı sağlamanın yanı sıra trombosit boyutunda da değişikliklere yol açar ve dolaşımda daha büyük, olgunlaşmamış trombositlerin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuç olarak, ortalama trombosit hacmi (MPV) değerinin sepsis durumunda arttığı görülmektedir (106). Bu durum, trombositler ve bunlarla ilişkili belirteçlerin incelenmesinin enfeksiyon veya enflamasyon durumlarını tahmin ettirebileceğini düşündürmüştür (107). Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalar, bu belirtecin sepsisin

klirik şiddeti ve mortalitenin belirleyicisi olarak kullanılabileceğini öngörmüştür (108–110).

2.7.6 Platelet Kütle İndeksi

Platelet Kütle İndeksi (PMI), trombosit fonksiyonunun trombosit sayısından ziyade trombosit kütleline bağlı olduğu düşünöldüğünde, enflamatuvar durumlar hakkında bilgi sağlayan yeni bir trombosit parametresi olarak değerlendirilmektedir (111). Septik şoklu çocuklarda yapılan bir çalışmada, düşük PMI değerlerinin artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Ancak, sepsisli yetişkin hastalar üzerinde yapılan çalışma sayısının kısıtlı olması, bu popölasyonda PMI'nın klinik öneminin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, yetişkin hastalarda PMI'nın prognostik değerini daha iyi belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.7.7 Sistemik-inflamatuvar İndeks

Sistemik-inflamatuvar indeks (SII), platelet ve NLR'nin çarpımı ile hesaplanan sistemik enflamasyonu tek başına NLR veya PLR'den daha iyi yansıtabilecek yeni bir enflamasyon belirtecidir. Yapılan çalışmalarda onkolojik hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (113). Ayrıca, SII'nin koroner arter hastalığı, enfektif endokardit, romatolojik hastalıklarda da prognozu tahmin etmede kullanılabileceği önerilmiştir (114–116).

2.7.8 Multi-inflamatuvar İndeks

Multi-inflamatuvar indeks (MII), NLR ve CRP değerlerinin çarpımı ile hesaplanan ve ilk olarak Gardini ve arkadaşları tarafından tanımlanan enflamasyonla ilişkili bir indekstir (117). Yoğun bakım ünitesine yatırılan COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, MII'nin mortaliteyi öngörmekte faydalı olduğu gösterilmiştir (118). Görece yeni bir belirteç olması nedeniyle, literatürde MII ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır.

2.7.9 Prognostik Nutrisyonel İndeks

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), ilk olarak 1980 yılında Buzby tarafından önerilmiştir (119). Prognostik nutrisyonel indeksin orijinal hesaplama formölü, albümin, triceps deri kıvrımı, transferrin ve cilt testi reaktivitesi olmak

üzere dört faktöre dayanmaktaydı. Ancak, triceps deri kıvrımı ve cilt testi reaktivitesinin ölçümündeki subjektiflik nedeniyle, PNI'nın klinik uygulaması sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, 1984 yılında Onodera, PNI formülünü serum albümin ve lenfosit konsantrasyonlarını içerecek şekilde yeniden düzenlemiştir (120). Bu yeni formül, PNI'nin klinik pratikte daha yaygın kullanılmasını sağlamıştır.

Hem enflamatuvar süreçlerin hem de beslenme faktörlerinin önemli etkilerini birleştiren PNI, çeşitli hasta popülasyonlarında prognozu gösteren enflamasyon belirtecidir. Albümin ve mutlak lenfosit sayısı, bireylerin beslenme durumundan büyük ölçüde etkilendiğinden ve kanser hastaları sıklıkla yetersiz beslendiği için PNI, genellikle kanser hastalarının prognozunu tahmin etmek için kullanılır (121). Yüksek enflamasyon seviyeleri ve kötü beslenme durumları göz önüne alındığında yapılan çalışmalarda PNI, sepsisli hastaların mortalitesini belirlemede önemli rol oynamaktadır (122–124).

2.7.10 Üre/Albümin Oranı

Üre/Albümin Oranı (UAR), rutin kullanıma uygun, basit laboratuvar koşulları altında kolayca hesaplanabilen yeni bir enflamasyon belirtecidir (125). Serum üre düzeyi, proteinlerin katabolizması, karaciğer fonksiyonu, travma, beslenme durumu ve glomerüler filtrasyon hızı gibi bir dizi faktörden etkilenir ve üretim, metabolizma ve eliminasyon arasındaki dengeyi ifade eder. Albümin ise hastanın beslenme durumunu ve karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan önemli bir klinik parametredir (126). Yapılan araştırmalar, yüksek bir UAR'nin özellikle pnömoni ve septik şok gibi ciddi enfeksiyon durumlarında mortalitenin ve yoğun bakım ünitesine yatışın iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir (127–129).

2.7.11 Laktat dehidrogenaz (LDH)/Albümin Oranı

Laktat dehidrogenaz (LDH)/Albümin Oranı (LAR), genellikle kanser hastalarında kullanılan prognostik bir belirteçtir. Laktat dehidrogenaz, hücre hasarı ve tümör yükünün bir göstergesi olarak kabul edilirken, albümin düzeyleri hastanın beslenme durumu, bağışıklık durumu ve enflamatuvar yanıtı hakkında bilgi verir. Bu iki parametre, çeşitli kanser türlerinde hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilgili önemli bilgiler sağlar (130–132). Sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada, LAR'ın 28 günlük mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (133). Bu

bulgu, LAR'ın sadece onkolojik durum değil, aynı zamanda sepsis gibi akut enflamatuvar durumların değerlendirilmesinde de potansiyel bir prognostik araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.7.12 C-reaktif protein/Albümin Oranı

C-reaktif protein ve albümin, karaciğer tarafından sentezlenen enflamatuvar durumları yansıtan önemli belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda inme, subaraknoid kanama, malignite veya yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda yüksek CRP/Albümin Oranı (CAR)'nın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134–136). Yenidoğan sepsisi durumunda, CAR'ın sepsisin varlığını ve şiddetini belirlemede önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (137). Ayrıca sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek CAR seviyesinin artan mortalite ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (138).

2.7.13 D-dimer/Albümin Oranı

Albümin seviyesindeki düşüş ve D-dimer seviyesindeki artış, yüksek enflamasyon, yetersiz beslenme ve hiperkoagülasyon durumlarının varlığını işaret eder. Bu iki parametrenin kombinasyonu olan D-dimer/Albümin oranı (DAR), kanser hastalarında prognozun tahmin edilmesinde yol göstermektedir (139). COVID-19 hastalarında ise enfeksiyonun neden olduğu hiperenflamasyon ve hiperkoagülasyonun bir sonucu olarak yüksek D-dimer düzeyleri beklenir ve bu nedenle, DAR'ın COVID-19 hastalarında hastane içi mortaliteyi öngörmede değerli bir belirteç olduğu bulunmuştur (140).

2.7.14 Prokalsitonin/Albümin Oranı

Prokalsitonin/Albümin Oranı (PAR), yalnızca enfeksiyon veya enflamasyonun yanı sıra vücudun beslenme durumunu da yansıtan bir belirteçtir (141). Yapılan çalışmalar, PAR'ın ürosepsisi, ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan yetişkin hastalardan ayırmada erken tanısal bir belirleyici olarak kullanılabileceğini ve sepsis nedeniyle akut böbrek hasarı gelişen hastalardaki kötü prognozun bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir (142, 143).

2.7.15 Fibrinojen/Albümin Oranı

Akut faz proteini olan fibrinojen, hem pıhtılaşma sisteminin önemli bir parçasıdır hem de sistemik enflamasyonun bir göstergesidir. Fibrinojen/Albümin Oranı (FAR), kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inme hastalarında kötü sonuçların ve olumsuz olayların bir göstergesi olarak tanımlanmıştır (144–146). Ayrıca, peritonitin neden olduğu sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada, FAR'ın mortaliteyi öngören bir belirteç olarak tanımlanmıştır (147).

2.7.16 Serum laktat/Albümin Oranı

Doku ve organ fonksiyonlarındaki bozulmanın ve düşük doku perfüzyonunun bir göstergesi olan serum laktat düzeyi ile, kritik hastalardaki mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır (148). Güncel öneriler, sepsis şüphesi olan tüm hastalarda başvurudan sonraki ilk bir saat içinde serum laktat düzeyinin ölçülmesini içermektedir (11). Ancak laktat ve albümin ölçümleri birçok faktörden etkilenebileceği için, serum laktatın albümine oranı, tek başına laktat ölçümüne kıyasla sepsis tahmininde daha doğru olabileceği öne sürülmüştür (149–151).

2.7.17 Glukoz/Potasyum Oranı

Travma ve stres durumlarında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu katekolaminlerin salınımının artmasıyla glukoz düzeyi yükselir ve potasyum düzeyi düşer. Subaraknoid kanama, pulmoner emboli, travmatik beyin hasarı ve torakoabdominal künt travmalı hastalarda yapılan çalışmalarda, glukoz-potasyum oranının morbidite ve mortaliteyi öngörmeye hızlı ve etkili olduğu bildirilmektedir (152–155).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Bu çalışma; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 14 Mart 2023 tarihli 2023/53 Karar No'lu Etik Kurul onayı alınarak prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Çalışma Popülasyonu

15 Mart 2023 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda, Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Konsensüs tanımları ile belirlenen sepsis-III kriterleri dikkate alındı. Bu kriterlere göre SOFA skorunda iki veya daha fazla puanlık bir artış ile tanımlanan organ disfonksiyonu ve doğrulanmış veya şüpheli bir enfeksiyon odağı olan hastaların verileri bu çalışma için prospektif olarak toplandı.

Hariç tutulma kriterleri

1. Gebe hastalar
2. Herhangi bir endikasyonla steroid tedavisi almış olmak
3. Hematolojik malignitesi olanlar
4. İmmün yetmezlik
5. Siroz
6. Nefrotik sendrom
7. İleri evre solid tümörü olan hastalar

3.3 Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik bilgileri (yaş,cinsiyet), eşlik eden komorbiditeleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği) ile vital parametreleri (solunum sayısı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama

arteriyel basınç, nabız, ateş), Glasgow koma skalası, mekanik ventilatör desteği, vazopresör gereksinimi, doğrulanmış veya şüphelenilen enfeksiyon odakları, yoğun bakıma yattığı esnada alınan kültürlerde üreyen etkenleri, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin (Hb), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), platelet, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, albümin, INR, fibrinojen, d-dimer, ferritin, troponin, glukoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan gazı parametreleri (pH, hCO_3 , PO_2 , laktat), APACHE-II skoru, SOFA skoru, qSOFA skoru, NEWS skoru, yoğun bakımda yatış süreleri ve mortalite durumu veri toplama formuna kaydedildi.

3.4 Değerlendirmede Kullanılan Prognostik Göstergeler

Çalışmamızda incelediğimiz prognostik göstergeler ve hesaplamaları Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışmada araştırılan mortalite ile ilişkili prognostik göstergeler ve hesaplamaları

Belirteç	Formül
Hemogram İlişkili İnflamatuvar Parametreler	
NLR	Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı
PLR	Platelet sayısı / Lenfosit sayısı
MPR	MPV / Platelet sayısı
MLR	MPV / Lenfosit sayısı
Prognostik İnflamatuvar İndeksler	
MII	$\text{NLR} \times \text{CRP}$
SII	$\text{Nötrofil sayısı} \times \text{PLR}$
PMI	$\text{MPV} \times \text{Platelet sayısı}$
PNI	$10 \times \text{Serum albümin (g/dL)} + 0,005 \times \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$
Albümin Bazlı İnflamatuvar Parametreler	
UAR	Üre / Albümin
LAR	LDH / Albümin
CAR	CRP / Albümin
DAR	D-dimer / Albümin
FAR	Fibrinojen / Albümin
PAR	Prokalsitonin / Albümin

(NLR: nötrofil-lenfosit oranı, PLR: platelet-lenfosit oranı, MPR: ortalama trombosit hacmi-platelet oranı, MLR: ortalama trombosit hacmi- lenfosit oranı, MII: multi-inflamatuvar indeks, SII: sistemik-inflamatuvar indeks, PMI: platelet kütle indeksi, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, UAR: üre-albümin oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümin oranı, CAR: C-reaktif protein-albümin oranı, DAR: d-dimer-albümin oranı, FAR: fibrinojen-albümin oranı, PAR: prokalsitonin-albümin oranı)

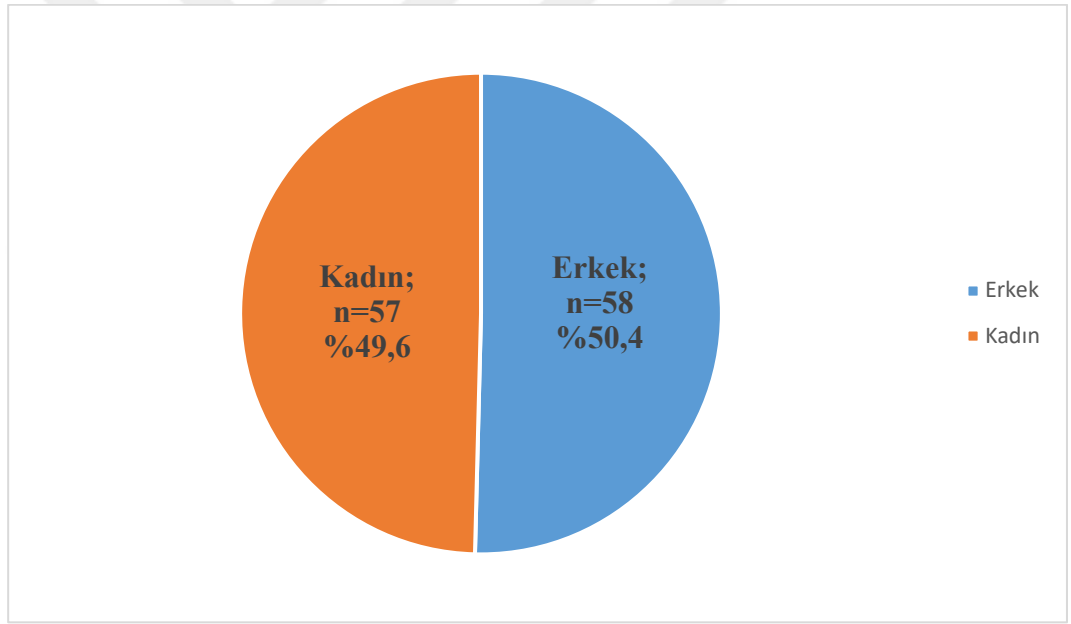
3.5 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler MedCalc yazılımı 19.0.7 demo versiyonu (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2019) ile yapılmıştır. Değişkenlerin ve prognostik göstergelerin normal dağılım varsayımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiş ve parametrik testlerden bağımsız gruplar t-testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (çeyreklikler arası aralık) olarak ifade edilmiş ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzdelere olarak ifade edilmiş ve ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Prognostik göstergelerin mortalite ile ilişkilerinin yönünü ve kuvvetini saptamak için Bivariate Spearman's korelasyon analizi testi kullanılmıştır. Çalışmada araştırılan prognostik göstergelerin mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerini belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. Her bir gösterge için eğri altındaki alan hesaplanmış, standart hata ve % 95 güven aralığı belirlenmiştir. ROC eğrisi ile uyumlu bir şekilde duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanmıştır. Mortalitenin bağımsız öngörücülerini belirlemek için çoklu lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Her bir bağımsız değişken için odds oranı (OR) ve % 95 güven aralığı (GA) hesaplanmıştır. 0.05 ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, belirlenmiş tarih aralığında yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve Sepsis-III kriterlerini karşılayan toplam 164 hasta mevcuttu. Hariç tutulma kriterleri uygulandığında 44 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, çalışma sonlandığında halen yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 5 hasta da çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, toplam 115 hastanın verileri bu çalışma için kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 21 ile 95 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $77,6 \pm 11,8$ idi. Hastaların 57 (% 49,6)'si kadın, 58 (% 50,4)'i erkek idi (Şekil 4). Yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ortalaması 9 (4-17) gündür (en küçük=1, en büyük=180).



Şekil 4. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık rastlanan komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (HT) (% 66,9), kardiyovasküler hastalık (KVH) (% 52,1), diyabetes mellitus (DM) (% 40,8), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (% 21,7), ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) (% 20) idi. Bilinen herhangi bir hastalık tanısı olmayan hasta sayısı ise 13 (% 11,3) idi. Analiz sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların komorbid hastalık varlığına göre dağılımı

Komorbidite	Sayı(n)	Yüzde (%)
Hastalık yok	13	11,3
En Az Bir Hastalığı Olan	102	88,7
DM	47	40,8
HT	77	66,9
KOAH	25	21,7
KVH	60	52,1
KBY	23	20,0

(DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVH: kardiyovasküler hastalık, KBY: kronik böbrek yetmezliği)

Çalışmaya dahil edilen hastaların YBÜ’nde yatışa neden olan enfeksiyon durumları incelendiğinde sıklık sırasına göre enfeksiyon odakları şu şekildedir: % 43,4 solunum sistemi, % 20 üriner sistem enfeksiyonu, % 4,3 gastrointestinal sistem, % 4,3 deri-yumuşak doku, % 2,6 kateter enfeksiyonu, % 0,86 kardiyak enfeksiyon iken; % 26,9 oranında çoklu enfeksiyon odakları tespit edilmiştir. Hastalarda en sık izole edilen etken patojenler gram negatif bakteriler (% 24,3) ve polimikrobiyal olarak tanımladığımız birden fazla etkenin izole edildiği (% 24,3) patojenler saptanmıştır. Bunu sırasıyla gram pozitif bakteriler (% 9,5), fungal (% 9) ve viral (% 3) patojenler izlemiştir. Hastaların % 31,3’ünde ise herhangi bir etken izole edilememiştir. Hastaların % 41,7’sinde vazopressör ihtiyacı, % 56,5’inde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunmuştur. Analiz sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Enfeksiyon odağı		
Solunum sistemi	50	43,4
Üriner sistem	20	17,3
Gastrointestinal sistem	5	4,3

Çoklu odak varlığı	31	26,9
Deri-Yumuşak doku	5	4,3
Kardiyak	1	0,86
Kateter enfeksiyonu	3	2,6
Patojen		
Gram pozitif	11	9,5
Gram negatif	28	24,3
Polimikrobiyal	28	24,3
Kültür negatif	36	31,3
Fungal	9	7,8
Viral	3	2,6
Vazopressör ihtiyacı		
Var	48	41,7
Yok	67	58,3
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı		
Var	65	56,5
Yok	50	43,5
Ölen	58	50,4
Sağ kalan	57	49,6

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakıma kabul edildiği esnada ölçülen vital bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların vital bulguları

Değişken	Tüm Hastalar (n=115)
Ateş (°C)	36,5 (36,3-36,7)
Nabız (/dk)	107 (90-127)
Solunum Sayısı (/dk)	21 (19-25)
Ortalama Arteriyel Basınc (mmHg)	80,8±21,4

(*): normal dağılım gösterenlere ort±SD, göstermeyenlere ortanca (CAA)

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımı

Değişken	Tüm Hastalar (n=115)
WBC (K/uL)	13,57 (10,03-16,83)
Nötrofil (K/uL)	11,54 (8,04-15,37)
Lenfosit (K/uL)	0,8 (0,49-1,29)
Monosit (K/uL)	0,67 (0,37-1,03)
Hb (g/dL)*	11,36±2,41
RDW (%)	15,7 (14,2-17,2)
Platelet (K/uL)	214 (140,0-285,2)
MPV (fL)	11,1 (10,5-11,6)
PDW	13,2 (11,7-15,3)
LDH (U/L)	405 (302,7-540,7)
CRP (mg/L)*	147,3±95,2
Prokalsitonin (ng/mL)	1,7 (0,5-11,2)
Albümin (g/dL)*	2,9±0,6
INR	1,39 (1,21-1,74)
Fibrinojen(mg/dL)*	506,5±210,7
D-dimer (mg/L)	4,66 (2,05-10,23)
Ferritin (µg/L)	422,5 (146,5-1038,9)
Troponin (ng/L)	100,9 (35,92-335,02)
Glukoz (mg/dL)	143 (105-204)
Üre (mg/dL)	103 (62,2-150,7)
Kreatinin (mg/dL)	1,78 (1,14-3,21)
ALT (U/L)	21 (13,2-42,7)
AST (U/L)	38 (24,2-76,2)
Laktat (mmol/L)	2,14 (1,23-3,38)

(WBC: beyaz kan hücresi, Hb: hemoglobin, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, PDW: trombosit dağılım genişliği, LDH: laktat

dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, INR: international normalized ratio, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz)
(*): normal dağılım gösterenlere $\text{ort} \pm \text{SD}$, göstermeyenlere ortanca (ÇAA)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite ile ilişkili olabilecek bazı skorlama sistemleri incelenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Mortalite ile ilişkili skorlama sistemlerinin dağılımı

Değişken	Tüm Hastalar (n=115)
SOFA	9 (6-11)
qSOFA	2 (1-2)
NEWS	9 (7-11)
APACHE-II*	25,7 $\pm$ 8,4
GKS	9 (3-14)

(SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru, qSOFA: hızlı SOFA, NEWS: ulusal erken uyarı skoru, APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi, GKS: glasgow koma skalası)
(*): normal dağılım gösterenlere $\text{ort} \pm \text{SD}$, göstermeyenlere ortanca (ÇAA)

Bu çalışmada mortalite ile ilişkili prognostik göstergeler araştırılmıştır. Göstergelerin analiz sonuçları Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Mortalite ile ilişkili prognostik göstergelere ait dağılımlar

Değişken	Tüm Hastalar (n=115)
UAR	34,7 (21,2-55,1)
LAR	135,92 (101,88-192,01)
DAR	1,5 (0,6-3,4)
FAR	161,23 (113,94-247,08)
CAR	44,9 (25,3-85,7)
PAR	0,57 (0,16-3,49)
PNI*	34,3 $\pm$ 6,4
SII	2705,1 (1465,7-5111,8)

MII	1608,5 (783,8-3863,8)
PMI	2310 (1582,7-2966,1)
NLR	13,01 (8,67-22,77)
PLR	253,5 (152,8-351,9)
MPR	0,05 (0,03-0,08)
MLR	13,58 (9,23-23,03)
Glukoz/potasyum	31,9 (21,7-50,2)
Laktat/albumin	0,68 (0,37-1,31)

(UAR: üre-albümün oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümün oranı, DAR: d-dimer-albümün oranı, FAR: fibrinojen-albümün oranı, CAR: c-reaktif protein-albümün oranı, PAR: prokalsitonin-albümün oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SII: sistemik-inflamatuvar indeks, MII: multi-inflamatuvar indeks, PMI: platelet kütle indeksi, NLR: nötrofil-lenfosit oranı, PLR: platelet-lenfosit oranı, MPR: ortalama trombosit hacmi-platelet oranı, MLR: ortalama trombosit hacmi-lenfosit oranı)

*: normal dağılım gösterenlere ort±SD, göstermeyenlere ortanca (ÇAA)

Çalışma popülasyonu yoğun bakım ünitesi mortalitesine göre ölen ve sağ kalan olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan, ölen kişi sayısı 58, sağ kalan kişi sayısı 57 olarak belirlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi, komorbiditeler (DM, HT, KOAH, KVH) ve vazopressör ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, ölen hasta grubunda KBY komorbiditesinin sağ kalan hasta grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ise ölen hasta grubunda sağ kalan hasta grubuna göre anlamlı olarak fazla idi. ($p<0,05$). Analiz sonuçları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Her iki grubun demografik verilerinin ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

Değişken	Sağ kalan (n=57)	Ölen (n=58)	p değeri
Yaş	79,0 (71,0-84,2)	82,0 (73,0-86,0)	0,234**
Yatış süresi	10,0 (5,7-14,2)	6,5 (3,0-22,0)	0,063**
Kadın	24	33	

Cinsiyet	Erkek	33	25	0,114*
DM	Var	24	23	0,790*
	Yok	33	35	
HT	Var	39	38	0,741*
	Yok	18	20	
KOAH	Var	12	13	0,860*
	Yok	45	45	
KVH	Var	27	33	0,308*
	Yok	30	25	
KBY	Var	7	16	0,041*
	Yok	50	42	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Var	25	40	0,006*
	Yok	32	18	
Vazopressör ihtiyacı	Var	20	28	0,153*
	Yok	37	30	

(DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVH: kardiyovasküler hastalık, KBY: kronik böbrek yetmezliği)

(*): Ki-Kare

(**): Mann Whitney U, ortanca (çeyrekler arası aralık)

Her iki grup arasında ölçülen ateş, solunum sayısı, nabız ve ortalama arter basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Analiz sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Her iki grubun vital bulgularına göre karşılaştırılması

Değişken*	Sağ kalan (n=57)	Ölen (n=58)	p değeri
Ateş (°C)	36,5 (36,3-36,7)	36,5 (36,3-36,7)	0,729
Nabız (/dk)	106,0 (86,5-129,2)	107,0 (92,0-125,0)	0,737
Solunum sayısı (/dk)	22,0 (19,7-25,0)	20,5 (19,9-25,0)	0,865
OAB (mmHg)	81,1±20,9	80,4±22,0	0,859

(OAB: ortalama arteriyel basınç)

(*): normal dağılım gösterenlere $\text{ort} \pm \text{SD}$, göstermeyenlere ortanca (CAA)

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, her iki grup arasında WBC, nötrofil, lenfosit, monosit sayısı, hemogloblin, platelet, MPV, PDW, CRP, prokalsitonin, INR, D-dimer, ferritin, troponin, glukoz, ALT, AST için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, anlamlı fark saptanan parametreler; RDW, LDH, albümin, fibrinojen, üre, kreatinin ve laktat idi ($p<0,05$). Analiz sonuçları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Her iki grubun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişken*	Sağ kalan (n=57)	Ölen (n=58)	p değeri
WBC (K/uL)	13,79 (9,96-18,83)	13,04 (10,2-16,56)	0,433
Nötrofil (K/uL)	11,86 (8,20-16,04)	11,39 (7,78-14,20)	0,448
Lenfosit (K/uL)	0,86 (0,52-1,29)	0,70 (0,47-1,17)	0,251
Monosit (K/uL)	0,60 (0,42-1,03)	0,68 (0,34-1,03)	0,781
Hemogloblin (g/dL)	11,5±2,2	11,1±2,5	0,395
RDW (%)	15,1 (13,7-16,5)	16,6 (14,8-18,4)	0,002
Platelet (K/uL)	207,0 (152,5-271,2)	218,5 (126,0-291,0)	0,933
MPV (fL)	11,2 (10,5-11,6)	10,9 (10,4-11,6)	0,391
PDW	13,70(12,07-16,40)	13,00 (11,60-14,80)	0,455
LDH (U/L)	371,0 (294,5-512,0)	462,0 (317,0-663,0)	0,047
CRP (mg/L)	158,05±96,84	136,74±93,18	0,231
Prokalsitonin (ng/mL)	1,70 (0,26-26,64)	1,67 (0,61-5,75)	0,814
Albümin (g/dL)	3,18±0,57	2,74±0,57	<0,001
INR	1,3 (1,1-1,5)	1,5 (1,2-2,1)	0,002
Fibrinojen (mg/dL)	569,9±182,6	444,2±219,2	0,001
D-dimer (mg/L)	4,12 (1,73-7,88)	5,14 (2,37-13,95)	0,051
Ferritin (µg/L)	422,5 (143,4-1065,0)	450,9 (153,5-1038,9)	0,833
Troponin (ng/L)	100,9 (37,7-353,0)	106,6 (33,5-300,5)	0,840
Glukoz (mg/dL)	143,0(107,2-214,0)	130,0 (89,0-195,0)	0,294
Üre (mg/dL)	91,0 (54,5-133,7)	117,5 (71,0-176,0)	0,009
Kreatinin (mg/dL)	1,48 (0,88-2,03)	2,25 (1,49-3,76)	<0,001
ALT (U/L)	21,0 (12,7-44,7)	21,0 (14,0-38,0)	0,707
AST (U/L)	36,0 (21,7-60,2)	40,5 (29,0-85,0)	0,115
Laktat (mmol/L)	1,74 (1,12-2,84)	2,4 (1,48- 4,59)	0,031

(WBC: beyaz kan hücresi, Hb: hemogloblin, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, MPV: ortalama trombosit hacmi, PDW: trombosit dağılım genişliği, LDH: laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, INR: international normalized ratio, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz)

(*): normal dağılım gösterenlere ort±SD, göstermeyenlere medyan (CAA)

Yoğun bakım ünitesine girişte hesaplanan SOFA, APACHE-II ve GKS skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). qSOFA ve NEWS skorları ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Analiz sonuçları Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Her iki grubun mortalite ile ilişkili skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Değişken*	Sağ kalan (n=57)	Ölen (n=58)	p değeri
SOFA	8 (5-10)	10 (7-13)	0,001
qSOFA	2 (1-2)	2 (1-2)	0,601
NEWS	8,0 (6,7-11,0)	9,0 (7,0-13,0)	0,372
APACHE-II	23,33±7,92	28,06±8,42	0,002
GKS	9 (6-14)	4 (3-13)	0,015

(SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru, qSOFA: hızlı SOFA, NEWS: ulusal erken uyarı skoru, APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi, GKS: glasgow koma skalası)

(*): normal dağılım gösterenlere ort±SD, göstermeyenlere ortanca (ÇAA)

Her iki grubun mortalite ile ilişkili olabilecek prognostik göstergeleri incelendiğinde anlamlı fark saptanan göstergeler şunlardı: laktat/albumin oranı, UAR, LAR, DAR, PNI ($p<0,05$). Diğer taraftan glukoz/potasyum oranı, FAR, CAR, PAR, SII, MII, PMI, NLR, PLR, MPR, MLR göstergeleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu analiz sonuçları Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Her iki grubun mortalite ile ilişkili prognostik göstergelerin karşılaştırılması

Değişken*	Sağ kalan (n=57)	Ölen (n=58)	p değeri
Laktat/albumin	0,59 (0,32-0,96)	0,85 (0,52-1,69)	0,006
Glukoz/potasyum	36,3 (25,5-52,8)	30,7 (21,1-47,1)	0,077
UAR	31,9 (16,5-43,2)	44,1 (27,2-70,0)	<0,001
LAR	117,4 (88,2-167,1)	169,7 (113,9-260,0)	<0,001
DAR	1,32 (0,54-2,62)	1,91 (0,90-4,81)	0,012
FAR	176,5 (138,1-251,2)	141,9 (92,6-237,8)	0,091
CAR	45,33 (25,03-88,58)	44,19 (25,28-82,76)	0,730
PAR	0,49 (0,07-8,22)	0,61 (0,19-2,07)	0,928
PNI	36,57±6,25	32,08±0,77	<0,001

SII	2627,91 (1624,01-4758,21)	2785,53 (1393,27-6206,79)	0,915
MII	1804,97 (916,23-3842,43)	1242,35 (667,48-4275,09)	0,440
PMI	2289,00 (1628,05-2966,55)	2345,00 (1496,40-2968,20)	0,919
NLR	13,55 (9,63-20,85)	12,84 (8,54-26,44)	0,971
PLR	248,00 (175,90-310,31)	257,41 (144,68-414,08)	0,701
MPR	0,05 (0,03-0,07)	0,04 (0,03-0,08)	0,737
MLR	11,9 (8,9-21,1)	15,2 (9,7-24,0)	0,258

(UAR: üre-albümin oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümin oranı, DAR: d-dimer-albümin oranı, FAR: fibrinojen-albümin oranı, CAR: c-reaktif protein-albümin oranı, PAR: prokalsitonin-albümin oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SII: sistemik-inflamatuvar indeks, MII: multi-inflamatuvar indeks, PMI: platelet kütle indeksi, NLR: nötrofil-lenfosit oranı, PLR: platelet-lenfosit oranı, MPR: ortalama trombosit hacmi-platelet oranı, MLR: ortalama trombosit hacmi-lenfosit oranı)

(*): normal dağılım gösterenlere $\text{ort} \pm \text{SD}$, göstermeyenlere medyan (ÇAA)

Bu çalışmada araştırılan prognostik göstergelerin mortalite ile ilişkilerini değerlendirmek ve varsa bu ilişkinin yönünü ve kuvvetini belirlemek amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Prognostik göstergeler arasından 7 tanesinin mortalite ile anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu göstergeler SOFA, APACHE-II, laktat/albümin oranı, UAR, LAR, DAR, PNI idi. Mortalite ile en güçlü korelasyonu gösteren belirteç PNI ($r: -0,348$ $p=0,0001$) olarak saptanmıştır. Ayrıca negatif korelasyon gösteren tek belirteç de PNI idi. Analiz sonuçları Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Prognostik göstergeler ile mortalite arasındaki korelasyon analizi

	Mortalite (r)*	p
SOFA	0,297	0,001
NEWS	0,083	0,375
APACHE-II	0,280	0,002
Laktat/albümin	0,256	0,005
Glukoz/potasyum	-0,165	0,077
UAR	0,329	<0,001
LAR	0,310	<0,001
DAR	0,234	0,011
FAR	-0,158	0,091
CAR	-0,032	0,732
PAR	0,008	0,929
SII	-0,009	0,915
MII	-0,072	0,442

PMI	-0,009	0,920
NLR	-0,003	0,971
PLR	0,035	0,703
MPR	-0,031	0,738
MLR	0,106	0,260
PNI	-0,348	<0,001

(UAR: üre-albümin oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümin oranı, DAR: d-dimer-albümin oranı, FAR: fibrinojen-albümin oranı, CAR: c-reaktif protein-albümin oranı, PAR: prokalsitonin-albümin oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SII: sistemik-inflamatuvar indeks, MII: multi-inflamatuvar indeks, PMI: platelet kütle indeksi, NLR: nötrofil-lenfosit oranı, PLR: platelet-lenfosit oranı, MPR: ortalama trombosit hacmi-platelet oranı, MLR: ortalama trombosit hacmi-lenfosit oranı)

(*)r: korelasyon katsayısı

Çalışmamızda araştırılan her bir prognostik gösterge için ayrı ayrı ROC analizleri yapılmıştır. Analizlerin amacı, araştırılan prognostik göstergelerin mortaliteyi saptamadaki performanslarını değerlendirmektir. ROC analizleri, eğri altı alanı, kesim noktası ve belirlenen bu kesim noktasına göre pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, duyarlılık ve özgüllük değerlerini belirlemek için kullanılmıştır.

Araştırılan prognostik göstergelerin mortaliteyi öngörmedeki performansları değerlendirildiğinde; NEWS, glukoz/potasyum, FAR, CAR, PAR, SII, MII, PMI, NLR, PLR, MPR, MLR göstergelerinin mortaliteyi öngöremediği tespit edilmiştir. Mortaliteyi öngörmeye en yüksek tanısal güce sahip gösterge PNI olarak belirlenmiştir (eğri altı alan: 0,704, $p<0,0001$). Optimal kesim noktası $\leq 37,4'$ e göre duyarlılık: % 86,21, özgüllük % 49,12 olarak saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Mortaliteyi öngörmeye prognostik göstergelerin ROC analizi sonuçları

	AUC	SH	95%GA	p
Laktat/albümin	0,648	0,0512	0,553 to 0,734	0,004
UAR	0,690	0,0491	0,597 to 0,773	<0,001
LAR	0,679	0,0505	0,586 to 0,763	<0,001
DAR	0,635	0,0518	0,540 to 0,723	0,008
PNI	0,704	0,0492	0,612 to 0,786	<0,0001

SOFA	0,671	0,0498	0,577 to 0,755	<0,001
APACHE-II	0,659	0,0512	0,565 to 0,745	0,001

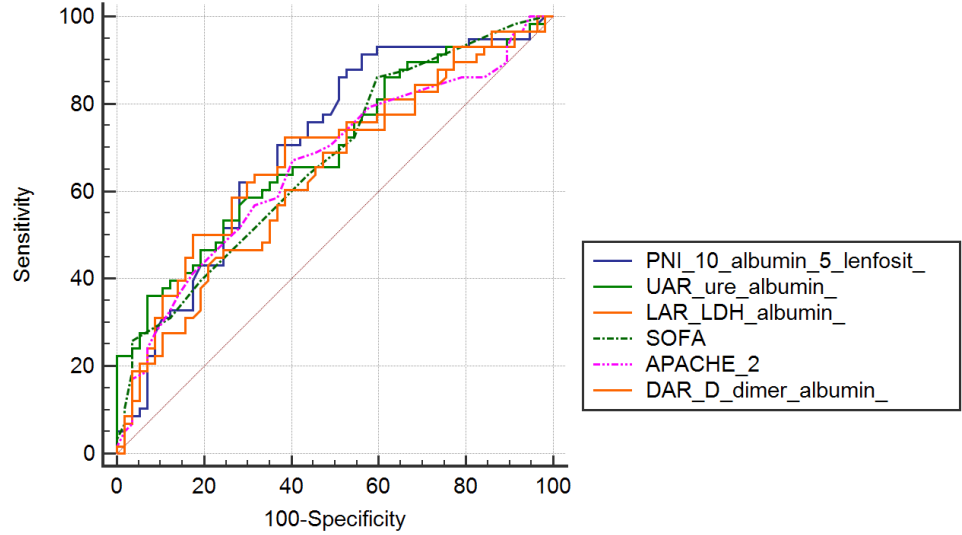
(AUC: area under the curve, SH: standart hata, GA: güven aralığı, UAR: Üre-Albümin Oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümin Oranı, DAR: d-dimer-albümin Oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru, APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi)

Mortaliteyi öngörmeye, incelenen prognostik göstergeler arasında en yüksek duyarlılık % 86,21 ile PNI ve SOFA skoruna, en yüksek özgüllük % 92,98 ile UAR göstergesine aitti. PNI, diğer göstergeler arasında mortaliteyi öngörmeye en iyi performansı göstermiştir. Analiz sonuçları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Mortaliteyi öngörmeye prognostik göstergelerin tanısal performansları

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
Laktat/albümin	>1,15	43,10	3,07	85,96	75,8	59,8	0,2907
UAR	>58,33	36,21	5,16	92,98	84,0	58,9	0,2919
LAR	>127,93	72,41	1,88	61,40	65,6	68,6	0,3382
DAR	>2,86	43,1	2,05	78,95	67,6	57,7	0,2205
PNI	≤37,4	86,21	41,69	49,12	63,3	77,8	0,3533
SOFA	>6	86,21	1,45	40,35	59,5	74,2	0,2656
APACHE-II	>25	67,24	1,67	59,65	62,9	64,2	0,2689

(LR: likelihood ratio, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, UAR: Üre-Albümin Oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albümin Oranı, DAR: d-dimer-albümin Oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru, APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi)



Şekil 5. Mortaliteyi öngörmeye tanısal gücü en yüksek beş göstergenin roc eğrileri

Çalışmamızda mortalitenin öngörülebilmesi için kullanılan prognostik göstergelerin etkisini ve her bir değişkenin mortalite üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; laktat/albumin oranı, UAR, DAR, PNI, SOFA skoru ve APACHE-II skoru mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak belirlenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Sepsis tanımlı hastalarda YBÜ hastalarında mortalite ile ilişkili faktörler

	Odds ratio	95%GA	p
RDW	1,2461	1,0682-1,4536	0,005
Kreatinin	1,3149	1,0354-1,6700	0,012
Üre	1,0094	1,0028-1,0159	0,002
Laktat	1,1542	1,0115-1,3170	0,014
Laktat/albumin	1,6476	1,1058-2,4550	0,002
UAR	1,0339	1,0154-1,0528	<0,001
LAR	1,0037	1,0001-1,0072	0,015
DAR	1,1494	1,0179-1,2979	0,010
PNI	0,8867	0,8297-0,9476	<0,001
SOFA	1,2181	1,0821-1,3712	<0,001
APACHE-II	1,0737	1,0235-1,1263	0,002

(GA: güven aralığı, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, UAR: üre-albumin oranı, LAR: laktat dehidrogenaz-albumin oranı, DAR: d-dimer-albumin oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks, SOFA: ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru, APACHE: akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi)

UAR ve PNI'nın mortaliteyi öngörmeye kullanılabilmesi için lojistik regresyon analizi yapılarak modellemeler oluşturulmuştur. Model-1'de tek başına UAR, Model-2'de tek başına PNI, Model-3'te çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak PNI ve UAR beraber değerlendirilmiştir. UAR ve PNI değerlerinin birlikte kullanıldığı Model-3, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25. UAR ve PNI değerlerine göre YBÜ mortalitesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelleri

	Model-1		Model-2		Model-3	
	Odds Oranı (95%GA)	P	Odds Oranı (95%GA)	P	Odds Oranı (95%GA)	P
UAR	1,034 (1,015-1,053)	<0,001	-	-	1,025 (1,006-1,045)	0,011
PNI	-	-	0,887 (0,830-0,948)	<0,001	0,920 (0,857-0,988)	0,022

Model 1: UAR, Model 2: PNI, Model3: UAR, PNI (GA: güven aralığı, UAR: üre-albümin oranı, PNI: prognostik nutrisyonel indeks)

Oluşturulan modellemelerin mortaliteyi öngörmedeki performansını incelemek için ROC analizleri yapılmıştır. UAR ve PNI değerlerinin birlikte kullanıldığı Model-3'te eğri altında kalan alanın (AUC=0,742) anlamlı şekilde arttığı görülmektedir ($p<0,0001$) (Şekil 6). Modellerin ROC analiz sonuçları Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Mortaliteyi öngörmeye oluşturulan modellerin ROC analizi sonuçlarının karşılaştırılması

	AUC	SH	95%GA	p
Model-1	0,690	0,0491	0,597 to 0,773	0,0001
Model-2	0,704	0,0492	0,612 to 0,786	<0,0001
Model-3	0,742	0,0464	0,653 to 0,819	<0,0001

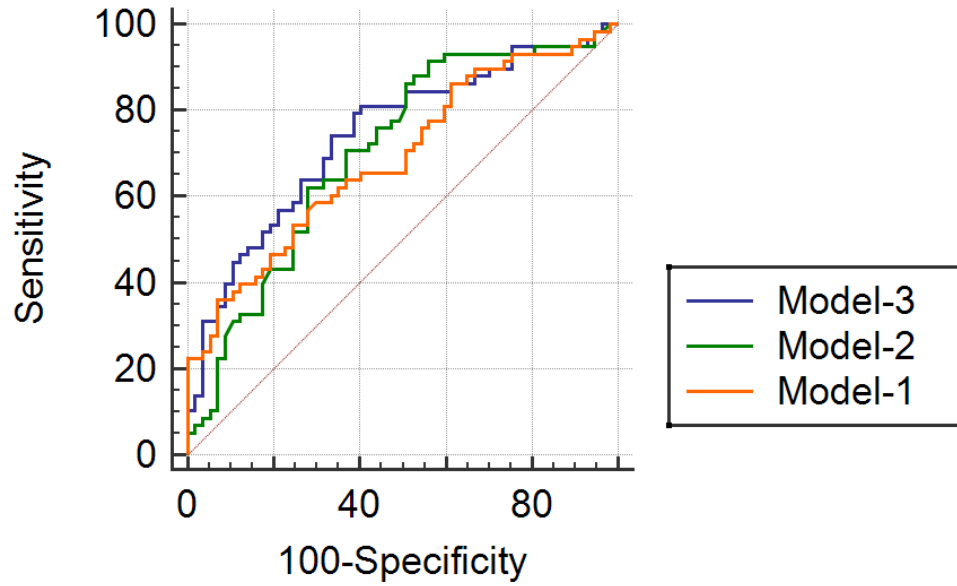
(AUC: area under the curve, SH: standart hata, GA: güven aralığı)

Mortaliteyi öngörmde Model-3 incelendiğinde % 74,1 duyarlılık, % 66,6 özgülüğe sahiptir. Analiz sonuçları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Mortaliteyi öngörmde oluşturulan modellerin tanısal performanslarının karşılaştırılması

	Kesim Noktası	Duyarlılık	LR	Özgüllük	PPD	NPD	Youden index
Model-1	>0,6486	36,21	5,16	92,98	84	58,9	0,2919
Model-2	>0,4110	86,21	1,69	49,12	63,3	77,8	0,3533
Model-3	>0,4677	74,14	2,22	66,67	69,4	71,7	0,4080

(LR: likelihood ratio, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer)



Şekil 6. Mortaliteyi öngörmde oluşturulan modellerin roc eğrileri

5. TARTIŞMA

Sepsiste kullanılan prognostik göstergeler, mortalite riskini değerlendirme sürecinde erken tanı ve müdahaleye yönelik kritik bilgiler sunmaktadır. Sepsis hastalarında erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır ve doğru göstergelerin desteği ile gerçekleştirilen hızlı tanı, uygun tedaviye zamanında başlanmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsis tanılı hastalarda çeşitli prognostik göstergelerin mortalite ile ilişkileri incelenmiştir.

Çok sayıda hastalıkta olduğu gibi, sepsiste de sıklık ve prognoz demografik verilere, özellikle yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek cinsiyetin sepsis gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (156). Literatürde, sepsis tanısı alan hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu görülmektedir (157, 158). Çalışmamızda sepsis tanısı alan hastaların % 50,4'ü (n=58) erkek olup, bu oran literatürle uyumludur. Ancak, ölen hastalar ile sağ kalan hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, sepsis gelişimi ile ilgili cinsiyet faktörünün erkeklerde daha belirgin olabileceğini gösterirken, sepsisli hastaların cinsiyetinin, sonuçlar üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını işaret etmektedir.

Yaş, sepsis insidansı ve mortalitesi üzerinde önemli bir etkidir. Angus ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği retrospektif araştırmada, sepsis insidansının yılda 3/1000, 85 yaş üzerindeki hastalarda ise 26,2/1000 olduğu ve sepsiste mortalite oranı % 28,2 iken, 85 yaş üzerindeki sepsisli hastalarda bu oranın % 38,4'e çıktığı gözlenmiştir. Bu veriler, yaş faktörünün sepsis insidansı ve mortalitesindeki artışla ilişkilendirildiğini açıkça göstermektedir (21, 159). Çalışmamızda sepsis nedeniyle takip edilen hastaların yaş aralığı 21 ile 95 olup, ortalama $77,6 \pm 11,8$ olup literatür ile uyumludur. Ancak ölen hastalar ile sağ kalan hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlar, sepsisli hastaların yaşının, hastalığın seyrini belirlemede tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Yoğun bakım ünitesindeki kalış süresinin uzunluğu da sepsis yönetimi için önemli bir faktördür. Baykara ve arkadaşlarının çalışmasında, sepsisli hastalarda YBÜ'nde geçirilen gün sayısının 27 (13-45) gün olarak belirlendiği ve bu sürenin mortalite riskini arttıran bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgu, uzun süreli yoğun bakım kalışının nozokomiyal enfeksiyon riskini artırabileceğini göstermektedir (21). Bizim çalışmamızda ise hastaların YBÜ'nde geçirilen gün

sayısının daha az olduğu görülmüştür. Ölen hasta grubunda yatış süresi ile sağ kalan olgular arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum, sepsisli hastalarda yoğun bakım kalış süresinin tek başına bir prognostik belirteç olarak yeterli olmadığını ve tedavi sürecinin tamamını değerlendirmede diğer değişkenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Sepsisli hastalarda mortalitenin belirlenmesinde eşlik eden hastalıkların etkisinin anlaşılması, klinik sonuçların iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Literatürde, HT, DM, KVH, KBH gibi kronik hastalıkların sepsisli hastalarda mortalite riskini artırdığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Alberti ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası çok merkezli bir kohort çalışmasında, sepsisli hastaların % 60'ında solid organ kanseri, % 46'sında KBY, % 42'sinde KOAH ve % 36'sında DM hastalığı mevcut olduğu belirlenmiştir (160). Javed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise en sık eşlik eden komorbiditeler arasında DM (% 37), malignite (% 21) ve KOAH (% 20) olduğu görülmüştür (161). Bizim çalışmamızda, olguların % 66,9'unda HT, % 52,1'inde KVH, % 40,8'inde DM, % 21,7'sinde KOAH ve % 20'sinde KBY izlenmiştir. Ek hastalıklara göre ölen hastalar ile sağ kalan hastalar karşılaştırıldığında, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek bir mortalite gözlemlenmiş ve KBY'nin mortaliteyi belirlemede risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,041$). KBY'nin sepsiste mortaliteyi artırmasının muhtemel nedenleri arasında, KBY'nin immün sistemi zayıflatması sonucu enfeksiyonla mücadelede başarısızlık veya böbreklerin yeterince çalışmaması sonucu sepsis sırasında ortaya çıkan toksinlerin ve enflamatuvar maddelerin birikimi ile kötü prognoza yol açabileceği düşünülmektedir (162, 163). Özellikle, KBY gibi immün sistem üzerinde olumsuz etkileri olan komorbiditeler, sepsisin yönetimi ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında dikkate alınmalıdır.

Enfeksiyon odaklarının tanımlanması, sepsis yönetiminde kritik bir aşamadır. Uluslararası alandaki mevcut çalışmalar, sepsise neden olan enfeksiyonlar arasında solunum sistemi enfeksiyonlarının yaygınlığını vurgulamaktadır. Özellikle, EPIC-II ve SOAP çalışmaları, solunum yolu enfeksiyonlarını en sık enfeksiyon odağı olarak belirlemiştir (164, 165). Bu bulgular, farklı popülasyonlar üzerinde yürütülen araştırmalarda da desteklenmiştir; örneğin Chan ve arkadaşlarının tek merkezli bir çalışmasında yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların çoğunluğunda sepsisin başlıca nedeni olarak

pnömoni (% 45) saptanmıştır, bunu % 31 ile karın içi sepsis takip etmiştir (166). Asya ülkelerinde yürütülen çok merkezli çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir (167). Çalışmamız, uluslararası bulguları destekler nitelikte olup, sepsis tanısı alan hastaların enfeksiyon odakları incelendiğinde en sık solunum sistemi (% 43,4) olarak belirlenmiş, bunu sırasıyla çoklu enfeksiyon odakları (% 26,9) ve üriner sistem enfeksiyonları (% 20) izlemiştir. Solunum sistemi enfeksiyonlarının sepsis vakalarında bu kadar yaygın olmasının nedenleri, hastaların altta yatan pulmoner hastalıklarının yanı sıra yoğun bakım ünitelerindeki mekanik ventilasyon kullanımı gibi iatrojenik faktörlere bağlanabilir. Ayrıca, çoklu enfeksiyon odaklarının varlığı, invaziv prosedürler ve hastane kaynaklı enfeksiyonların yoğun bakım hastalarında sepsis riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, solunum yolu enfeksiyonlarının ve çoklu enfeksiyon odaklarının sepsis yönetim stratejilerinde öncelikli olarak dikkate alınması gerektiğini önermekteyiz. Enfeksiyon kontrol protokollerinin güçlendirilmesi, mekanik ventilasyon sürelerinin mümkün olduğunca kısa ve invaziv işlemlerden kaçınma veya bunların steril koşullarda uygulanması, sepsisin önlenmesi ve yönetilmesinde hayati önem taşıyan adımlardır.

Mikrobiyolojik kültür sonuçlarının sepsis tanı ve tedavisindeki rolü vazgeçilmezdir. Sepsis hastalarının mikrobiyolojik sonuçlarına yönelik yapılan incelemeler, farklı çalışmalarda benzer eğilimleri göstermektedir. EPIC-II çalışmasında, enfekte hastaların % 70'inde mikrobiyolojik kültür sonuçlarının pozitif olduğu belirlenmiştir; bu pozitif izolatların % 62'si gram negatif, % 47'si gram pozitif ve % 19'u mantar kaynaklıdır (165). SOAP çalışmasında da sepsisli hastaların % 60'ında kültür pozitifliği gözlenmiştir (164). Baykara ve arkadaşları tarafından yürütülen yoğun bakım ünitelerindeki çok merkezli bir sepsis çalışmasında enfekte hastaların % 58,3'ünde kültür sonuçlarının pozitif olduğu ve pozitif izolatların % 78,7'sinin gram negatif, % 15,5'inin gram pozitif, % 4,9'unun mantar ve % 0,7'sinin virüs olduğu saptanmıştır (21). Çalışmamızda, hastaların mikrobiyolojik profili incelendiğinde, % 31,3'ünde herhangi bir etken üretilmemişken, % 24,3'ünde gram negatif ve % 24,3'ünde birden fazla etkenin izole edildiği polimikrobiyal etkenler tespit edilmiştir. Özellikle, gram negatif bakterilerin yaygınlığı, solunum ve üriner sistem enfeksiyonları gibi sıklıkla gözlenen enfeksiyon odaklarında önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Tedavi seçiminde, hastanın mikrobiyolojik profilinin dikkate alınması ve enfeksiyonun

etkenine yönelik doğru antibiyotiklerin seçilmesi, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilecek kritik bir adımdır.

Mekanik ventilasyonun sepsisli hastalarda kullanımı ve bunun mortalite üzerindeki etkisi, mevcut araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Abu-Humaidan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma, sepsisli hastaların sepsisi olmayanlara göre invaziv mekanik ventilasyon kullanımının % 57,8 daha fazla olduğu bulunmuştur (168). Marcelo ve arkadaşlarının çalışmasında mortal seyreden sepsisli hastalarda mekanik ventilasyon gereksiniminin fazla olduğu görülmüştür (169). Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). Bu durum, mekanik ventilasyon ihtiyacının sepsisli hastalarda kötü bir prognostik gösterge olduğuna işaret etmektedir. Solunum yetmezliği gelişen sepsisli hastaların izlenmesi ve erken müdahale ile ventilasyon ihtiyacının azaltılması, sepsisli hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Sepsisli hastalarda çeşitli laboratuvar parametrelerinin prognostik değerinin değerlendirilmesi çalışmamızda dikkatlice incelenmiştir. Bunun sonucunda, sepsis tanılı hastaların WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, platelet, MPV, PDW, prokalsitonin, CRP, INR, d-dimer, ferritin, troponin, glukoz, ALT, AST ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmeye tek bir laboratuvar parametresine güvenmek yerine, daha kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), tam kan sayımının bir parçası olarak, dolaşımdaki eritrositlerin boyut değişikliğini (anizositoz) ölçen bir parametredir. Demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (170). Hızlı ve kolay elde edilebilir bir parametre olması nedeniyle birçok çalışma RDW'yi enflamatuvar bir belirteç ve mortalitenin öngördürücüsü olarak değerlendirmiştir. Bu kapsamda, kronik enflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve ARDS gibi durumlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır (171). Torres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen septik hastalarda RDW'nin mortaliteyi öngörmeye prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışmada, 566 ağır sepsis ve septik şok hastası üzerinde yapılan incelemede, RDW <14 olanlarda 28

günlük mortalite % 13,1 iken, RDW>% 15,8 olanlarda bu oranın % 44,9'a yükseldiği tespit edilmiştir (172). Benzer şekilde Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, acil servise başvurudan sonraki 72 saat içinde RDW değeri artan septik hastalarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (173). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, yoğun bakıma yatan sepsis hastalarında ölen hasta grubunda RDW'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002). Bu bulgular, RDW'nin sepsis hastalarında mortalite riskini değerlendirmede potansiyel bir öngörücü belirteç olarak dikkate alınabileceğini göstermektedir. Ancak RDW bizzat enfeksiyon belirteci olmadığından, enfeksiyona sekonder değişen enflamatuvar yanıtı ortaya koyması nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve RDW'nin spesifik mekanizmaları ve sepsisin patofizyolojisi üzerindeki etkisi daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmalıdır.

CRP seviyelerinin sepsis hastalarında prognostik değeri üzerine yapılan araştırmalarda arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Silvestre ve arkadaşlarının 158 sepsis hastasının yoğun bakım mortalitesini inceledikleri bir çalışmada, sepsis tanısının konulduğu günkü CRP'nin iyi bir prognostik belirteç olmadığını bulmuşlardır (72). Öte yandan Koozi ve arkadaşları 851 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada ise sepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen hastalarda CRP düzeyinin >100 mg/L olması artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise yoğun bakıma yatan sepsis hastalarında ölen hasta grubunda CRP'nin mortaliteyi öngörmeye iyi bir prognostik belirteç olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle, sepsisli hastaların yönetiminde CRP seviyelerini diğer klinik bulgular ve laboratuvar testleriyle birlikte değerlendirmek önemlidir.

Prokalsitonin (PCT), sepsis ve diğer bakteriyel enfeksiyon durumlarında artan bir belirteç olarak bilinir ve sepsisin şiddeti ile ilişkili olduğuna dair literatürde farklı bulgular mevcuttur. Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, yüksek prokalsitonin düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (174). Claeys ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışma ise başlangıçtaki prokalsitonin ve CRP düzeylerinin kötü prognozu öngördüğünü ve prokalsitoninin CRP'ye kıyasla prognozu öngörmeye daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir (175). Suprin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise prokalsitonin ve CRP'nin enfeksiyon tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu gözlenmiştir (176). Bizim çalışmamızda, yoğun bakıma yatan sepsis hastalarında ölen hasta grubunda prokalsitoninin mortaliteyi öngörmeye iyi bir prognostik belirteç olmadığı

saptanmıştır. Bu bulgular, prokalsitoninin sepsisli hastaların yönetiminde önemli bir araç olabileceğini ancak mortalite riskini öngörmede tek başına kullanılmaması gerektiğini göstermektedir.

Serum laktat seviyeleri, doku hipoksisinin bir göstergesidir ve sepsis ve septik şokun şiddetini belirlemede önemlidir. Sepsiste sağ kalım kampanyası 2021 rehberine göre sepsis tanısı alan hastalarda ilk bir saat içinde serum laktatının ölçülmesi önerilmektedir (12). Bununla birlikte yükselmiş laktatın mortalite ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Filho ve arkadaşları acil servisten YBÜ'ne kabul edilen 443 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında başlangıç laktat düzeyi 2,5 mmol/L'nin üzerinde olan hastaların, 2,5 mmol/L'nin altındaki hastalara göre 3,2 kat daha yüksek bir ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir (177). Nichol ve ark. ise 7155 hastayı içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada, kan laktat konsantrasyonunun 0,75 mmol/L'nin üzerinde olmasının daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (178). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde, ölen hasta grubunda artmış laktat düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p=0,031$).

Sepsis tanısında ve hastaların durumunun değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemleri, klinik karar verme süreçlerinde önemli bir yere sahiptir. SOFA skoru, organ disfonksiyonunu değerlendirmede ve sepsis tanısında önemli bir ölçüt olarak kabul edilirken, qSOFA ise özellikle acil servis gibi hızlı karar verilmesi gereken ortamlarda pratik bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (11). Yapılan sistematik incelemeler ve meta-analizler, qSOFA'nın mortalite riskini öngörmede duyarlılığının düşük, özgüllüğünün ise orta düzeyde olduğunu ortaya koymuştur (179). Askim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği gözlemsel kohort çalışması da acil servise başvuran sepsisli hastalarda qSOFA'nın 7 ve 30 günlük mortaliteyi öngörmede duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir (180). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda qSOFA skoru ölen hasta grubunda mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,601$). Bu bulgular, qSOFA'nın tek başına sepsis tanısı ve mortalite riskinin değerlendirilmesinde yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, ortalama SOFA skorunda bir puanlık artışla, ölüm oranının % 1,8-3,3 arttığını göstermiştir (181). Bizim çalışmamızda ise ölen hasta grubunda artmış SOFA skorunun mortalite ile ilişkisi olduğu saptanmıştır ($p=0,001$).

Jeon ve arkadaşları acil servisten YBÜ'ne yatırılan sepsis tanılı 583 hasta da yaptığı retrospektif çalışmada, laktat dehidrogenazın albümine oranını (LAR) mortaliteyi öngörmedeki etkisini araştırdılar. Kesim noktası >151 'e göre duyarlılık % 81,5, özgüllük % 41,2 ve eğri altı alanının 0,642 olduğunu buldular. Çok değişkenli lojistik regresyon kullanılarak LDH/albümin oranının OR:1,001 (% 95 güven aralığı: 1,000-1,002, $p=0,047$) hesaplanmıştır ve bu sonuçlara göre LDH/albümin oranının mortalite açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirlediler (182). Liu ve arkadaşları ise 4265 sepsis hastasını içeren çalışmalarında, LDH/albümin oranının artmasıyla mortalitenin arttığını ve eğri altı alanın 0,650 olarak buldular (133). Bizim çalışmamızda ise LDH/albümin oranının kesim noktası $>127,93$ 'e göre duyarlılığı % 72,41, özgüllüğü ise % 61,4, eğri altı alanı: 0,679 saptanmıştır. Çalışmamızı literatürdeki diğer iki çalışma ile karşılaştırdığımızda dengeli bir performans sergilediği ve LDH/albümin oranının sepsisli hastalarda mortalite riskini öngörmede güvenilir bir gösterge olabileceğini göstermektedir.

Literatürde sepsisli hastalarda D-dimer/albümin oranının incelendiği çalışmalar mevcuttur, ancak bu çalışmaların çoğu COVID-19 hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Örneğin, bir çalışma COVID-19 hastalarında D-dimer/albümin oranının hastane içi mortaliteyi % 56 duyarlılık ve % 58 özgüllük ile öngörebildiğini saptamıştır (183). Bu nedenle, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsis tanılı hastalarda D-dimer/albümin oranını değerlendiren çalışmamız, mevcut literatürde bir yenilik teşkil edebilir. Çalışmamızda D-dimer/albümin oranının kesim noktası $>2,86$ 'ya göre duyarlılığı % 43,1, özgüllüğü ise % 78,95, eğri altı alanı 0,635 saptanmıştır. Bu sonuçlara göre özgüllük açısından güçlü olması kesim noktasının üzerindeki D-dimer/albümin oranına sahip hastaların yüksek mortalite riski altında olduğunu göstermektedir. Bu durum klinik pratiğe önemli bir katkı sağlayabilir, çünkü erken müdahale ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ancak duyarlılığı düşük olan bu belirtecin tüm yüksek riskli hastaları tespit edemeyebileceği anlaşılmaktadır.

Cai ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, yoğun bakıma alınan sepsis tanılı 13.464 hastayı kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında, kan üre nitrojeninin serum albüminine oranı (BAR) ile hastane içi mortalite arasında bir ilişki saptanmıştır. Yüksek BAR değerleri, kötü prognozu göstermektedir (184). Benzer şekilde, Wang ve arkadaşları yoğun bakım ünitesine alınan 7656 sepsis tanılı

hastayı retrospektif olarak incelediklerinde yüksek BAR değerlerinin artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (185). Min ve ark. ise 10.578 sepsis tanılı hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, yüksek BAR değerlerinin YBÜ'deki mortalite ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu belirlemişlerdir (186). Pereira ve arkadaşları ise 222 septik şoklu hastayı içeren bir çalışmada UAR'nın, kesim noktası $\geq 47,25$ e göre duyarlılık % 47, özgüllük % 66, pozitif prediktif değeri % 67, negatif prediktif değeri % 45 saptamışlardır (eğri altı alanı: 0,617) (128). Yaptığımız çalışmada, mortaliteyi öngörmeye PNI'den sonra tanısal gücü en yüksek belirteç UAR'dır (eğri altı alan: 0,690, kesim noktası: $> 58,33$, duyarlılık: % 36,21, özgüllük: % 92,98, pozitif prediktif değer: % 84, negatif prediktif değer: % 58,9). Çalışmamızda UAR'ın yüksek tanısal gücü ve özellikle yüksek özgüllük değeri, bu oranın mortaliteyi öngörmeye önemli bir gösterge olabileceğini göstermektedir.

Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), serum albümin düzeyleri ve total lenfosit sayısını birleştirerek bireylerin beslenme ve immün durumu değerlendiren kritik bir prognostik bir göstergedir. Mevcut literatürde, yüksek PNI değerlerinin sepsis hastalarında mortalite riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Wu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmada, PNI değerinin $\geq 29,3$ olmasının sepsis hastalarında 30 günlük mortaliteyi bağımsız bir şekilde öngördüğü ve ölüm riskini önemli ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir. Bu çalışmada PNI için elde edilen eğri altı alan (AUC) 0,6436 (% 95 CI: 0,6204-0,6625) olarak hesaplanmıştır (124). Xie ve arkadaşlarının 1238 sepsis hastası üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, PNI'nin sepsisli hastalarda akut böbrek hasarı riskini öngörmeye potansiyel bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (123). Shimayoma ve arkadaşları ise PNI'nin 28 günlük mortaliteyi tahmin etme konusunda AUC değerinin 0,73 olduğunu, % 70 duyarlılık ve % 80 özgüllük ile sepsis hastalarındaki mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur (187). Bizim çalışmamızda, mortaliteyi öngörme konusunda en yüksek tanısal performansa sahip gösterge olarak PNI'yi belirledik (eğri altı alan: 0,704, kesim noktası: $\leq 37,4$, duyarlılık: % 86,21, özgüllük: % 49,12, pozitif prediktif değer: % 63, negatif prediktif değer: % 77). Çok değişkenli lojistik regresyon kullanılarak PNI için OR: 0,8867 (% 95 güven aralığı: 0,8297-0,9476 $p < 0,001$) olarak hesaplanmış ve bu sonuçlar PNI'nin mortalite üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Genel olarak, çalışmamızın bulguları, önceki araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, PNI'nin sepsis hastalarında

mortalite riskini etkili bir şekilde öngörebileceğini ve klinik karar verme süreçlerinde önemli bir araç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, PNI ve UAR'ın birlikte değerlendirildiği Model-3'ün, her bir parametrenin bireysel olarak değerlendirildiği diğer iki modele kıyasla mortaliteyi daha anlamlı bir şekilde öngördüğü gözlenmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre ise Model-3'ün eğri altında kalan alanın diğer modellere göre daha yüksek olması, bu modelin mortalite tahmininde daha doğru ve hassas olduğunu işaret etmektedir. Bu bulgular, hastaların gerek beslenme durumunun gerekse enflamatuvar yanıtın mortalite riskinin değerlendirilmesinde etkin bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Sepsis hastalarında UAR ve PNI'nın düzenli olarak izlenmesi, erken müdahale ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından klinik pratikte önemlidir.

Çalışmamız prospektif olmasına rağmen sınırlı bir zaman diliminde ve görece az sayıda olgu ile yapılmış olması önemli kısıtlayıcı faktörlerden bir tanesi olmuştur. Bunun yanında tek merkezli olması diğer kısıtlayıcı faktör olarak düşünülebilir. Bütün bunlara rağmen, çalışmamızın Bolu ilinde mortalite ile ilişkili prognostik göstergelerin araştırıldığı en geniş kapsamlı çalışma olması ve birçok prognostik göstergenin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmadan biri olması sebebiyle önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yoğun bakım ünitelerinde sepsis ve septik şok, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Son yıllarda, sepsisin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tanısal kriterlerinin gözden geçirilmesi, hastalığın daha erken tanınmasını sağlasa da ölüm oranları hala kabul edilemez derecede yüksektir. Bu nedenle, yoğun bakım ünitesine yatan hastaların prognozunu belirleme, erken tanı ve etkili tedavi stratejilerini belirleme konusunda pratik ve ekonomik göstergelere ihtiyaç vardır. Sepsis ve septik şokun yönetiminde kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin keşfi hastaların sağkalımını artırmak için önemli bir adım olacaktır.

Yaptığımız çalışma tek merkezli, yoğun bakım ünitesine kabul edilen sepsis tanılı 115 hastanın prospektif olarak değerlendirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Literatürde daha önce kullanılmış 16 farklı prognostik göstergenin mortalite ile ilişkisi karşılaştırılmış ve tanısal performansları incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda PNI, UAR, LAR, DAR, laktat/albumin oranlarının mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği saptanmıştır. Bu göstergeler arasında tanısal gücü en yüksek göstergenin PNI ve ikinci sırada UAR olarak belirlenmiştir. PNI ve UAR değerlerinin birlikte kullanılarak oluşturulan Model-3'ün mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ROC analizi aracılığıyla değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlar, Model-3'ün yüksek AUC değeri ve anlamlı p değeri ile mortalite tahmininde güvenilir bir araç olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, yoğun bakım ünitesine yatan sepsis tanılı hastalarda mortaliteyi öngörmede PNI ve UAR değerlerinin birlikte kullanılabileceğine dair umut verici bir sonuç olduğunu düşündürmektedir. Ancak, modelin pratikte nasıl uygulanacağı ve hangi koşullarda en iyi performansı göstereceği gibi konuların daha detaylı incelenmesi gerekmektedir. Elde ettiğimiz sonuçların çok merkezli, daha fazla sayıda hasta içeren prospektif ve uzun vadeli büyük çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, PNI ve UAR göstergelerinin birlikte kullanıldığında, yoğun bakım ünitesine yatan sepsis tanılı hastalarda mortalite riskinin değerlendirilmesinde faydalı bir araç olabileceğini ve hastaların daha iyi yönetilmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov 1;47(11):1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
3. Mangalesh S, Dudani S, Malik A. The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. Postgrad Med. 2022 Nov 8;1–7. doi: 10.1080/00325481.2022.2140535.
4. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2018 Sep 1;22(9):660–3. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_59_18.
5. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. Vol. 25, Critical Care Clinics. 2009. p. 83–101. doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.003.
6. Srzić I, Adam VN, Pejak DT. Sepsis Definition: What's New In The Treatment Guidelines. Acta Clin Croat. 2022 Jun 1;61:67–72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
7. Ayres SM. SCCM's New Horizons Conference on sepsis and septic shock. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):864–6. doi: 10.1097/00003246-198510000-00020.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: Chest. 1992. p. 1644–55. doi: 10.1378/göğüs.101.6.1644.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. N Engl J Med. 2003;348:138–50. doi: 10.1056/NEJMra021333.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: Critical Care Medicine. 2003. p. 1250–6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov 1;47(11):1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
13. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Vol. 104, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. p. 573–85. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.011
14. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014 Jul 2;312(1):90–2. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
15. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):958–64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC.

16. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259–72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
17. World Health Organisation. Improving the Prevention, Diagnosis and Clinical Management of Sepsis. 2017. Available online: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf (accessed on 2 April 2019).
18. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1552–62. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.
19. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
20. EU Health Ministerial Meeting—Health Ministerial Meeting—Next Steps towards Making the EU a Best Practice Region in Combating AMR, Bucharest, Romania, March 1, 2019. Available online: <https://www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm> (accessed on 8 May 2020).
21. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, Hanci V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018 Apr 16;22(1). doi: 10.1186/s13054-018-2013-1.
22. 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) 348:1546–54. doi: 10.1056/NEJMoa022139.
23. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. (2009) 302:2323–9. doi: 10.1001/jama.2009.1754.
24. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. Vol. 32, *Critical Care Medicine*. 2004. p. 1510–26. doi: 10.1097/01.ccm.0000129973.13104.2d.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303–10. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
26. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2576–82. doi: 10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E.
27. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Vol. 5, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2014. p. 4–11. doi: 10.4161/viru.27372
28. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 517–28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
29. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. Vol. 19, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2019. p. e422–36. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.

30. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. Vol. 2, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45.
31. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.628302.
32. Denk S, Perl M, Huber-Lang M. Damage- and pathogen-associated molecular patterns and alarmins: Keys to sepsis? *European Surgical Research*. 2012 Jul;48(4):171–9. doi: 10.1159/000338194.
33. Ward PA, Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. Vol. 13, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009. p. 4154–60. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00893.x
34. Denk S, Neher MD, Messerer DAC, Wiegner R, Nilsson B, Rittirsch D, et al. Complement C5a Functions as a Master Switch for the pH Balance in Neutrophils Exerting Fundamental Immunometabolic Effects. *The Journal of Immunology*. 2017 Jun 15;198(12):4846–54. doi: 10.4049/jimmunol.1700393.
35. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Pathology*. 2007;170(5):1435–44. doi: 10.2353/ajpath.2007.060872.
36. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. Vol. 335, *British Medical Journal*. 2007. p. 879–83. doi: 10.1136/bmj.39346.495880.AE
37. Kim WY, Hong SB. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: Recent update. Vol. 79, *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Korean National Tuberculosis Association; 2016. p. 53–7. doi: 10.4046/trd.2016.79.2.53.
38. Mikkelsen ME, Shah C V., Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. 2013;40(5):375–81. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182a64682
39. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. Vol. 3, *Journal of Intensive Care*. BioMed Central Ltd.; 2015. doi: 10.1186/s40560-015-0112-5
40. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 May;2(3):431–9. doi: 10.2215/CJN.03681106.
41. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000;26:915–921. doi: 10.1007/s001340051281.
42. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. Vol. 22, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. p. 999–1006. doi: 10.1681/ASN.2010050484.
43. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical Approach to the Patient with AKI and Sepsis. Vol. 35, *Seminars in Nephrology*. W.B. Saunders; 2015. p. 12–22. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
44. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 11;379(15):1431–42. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.
45. Chief JP, Lynch I, Guest Editors MD, Wheeler AP, Gordon MD, Bernard R. Management of Shock. Vol. 25, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. 25(6):645–59. doi: 10.1055/s-2004-860979.

46. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998 Jan 1;41(suppl 1):17–24. doi: 10.1093/jac/41.suppl_1.17.
47. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 486–552. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
48. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*. 2011;306:2594–2605. doi: 10.1001/jama.2011.1829.
49. Woznica EA, Inglot M, Woznica RK, Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. Vol. 27, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine; 2018. p. 547–51. doi: 10.17219/acem/68363.
50. Briere S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2004;328(4):238–47. doi: 10.1097/00000441-200410000-00007.
51. Marik PE, Zaloga GP (2003) Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 31:141–145. doi: 10.1097/00003246-200301000-00022.
52. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. Vol. 46, *Br J Clin Pharmacol*. 1998. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00833.x
53. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*. 2003 Jun 1;31(6):1752–8. doi: 10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A.
54. Sonnevile R., Verdonk F., Rauturier C., et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann. Intensive Care*. 2013;3(1):15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.
55. Adam N, Kandelman S, Mantz J, Chrétien F, Sharshar T. Sepsis-induced brain dysfunction. Vol. 11, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2013. p. 211–21. doi: 10.1586/eri.12.159.
56. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Vol. 44, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2018. p. 925–8. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
57. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 8;376(23):2235–44. doi: 10.1056/NEJMoa1703058.
58. de Grooth HJ, Postema J, Loer SA, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM, Girbes AR. Unexplained mortality differences between septic shock trials: a systematic analysis of population characteristics and control-group mortality rates. Vol. 44, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2018. p. 311–22. doi: 10.1007/s00134-018-5134-8.
59. Jones MN. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. *Clin Med*. (2012) 12:501–3. doi: 10.7861/clinmedicine.12-6-501.
60. National Early Warning Score (NEWS) 2 Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS [Internet]. 2017. Available from: www.rcplondon.ac.uk
61. Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1). doi: 10.1371/journal.pone.0211133.

62. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906–11. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
63. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, Van Der Does Y, Melander O, 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. *Crit Care*. 2019 Feb 8;23(1). doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
64. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart and Lung*. 2019 May 1;48(3):240–4. doi: 10.1016/j.hrtlng.2019.02.005.
65. Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, Lundin RM, Sharif B, Morgan P, et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. *Anaesthesia*. 2018 Feb 1;73(2):195–204. doi: 10.1111/anae.14062.
66. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Jan 17;317(3):290–300. doi: 10.1001/jama.2016.20328.
67. Tillett WS, Francis T., Jr Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561. doi: 10.1084/jem.52.4.561.
68. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Vol. 9, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2011. p. 71–9. doi: 10.1586/eri.10.154
69. Hacimustafaoğlu M. Akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı, CRP). *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2017 Mar 1;11(1):53–5. doi: 10.5578/ced.201701
70. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB Journal*. 2017 May 1;31(5):1787–91. doi: 10.1096/fj.201601326R.
71. Vijan S. In the clinic. Type 2 diabetes. Vol. 162, *Annals of internal medicine*. 2015. p. ITC1–16. doi: 10.7326/AITC201503030.
72. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):909–13. doi: 10.1007/s00134-009-1402-y.
73. Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: Complementary to C-reactive protein or redundant? *PLoS One*. 2011 Aug 25;6(8). doi: 10.1371/journal.pone.0023615
74. Póvoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. Vol. 28, *Intensive Care Medicine*. 2002. p. 235–43. doi: 10.1007/s00134-002-1209-6.
75. Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, O'Neil JA, Miller RE, Roos BA. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(5):2870–4.
76. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an Acute Phase Marker. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2001 Sep;38(5):483–93. doi: 10.1177/000456320103800505.

77. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90053-7.
78. Nijsten M.W., Olinga P., The H.T., de Vries E.G., Koops H.S., Groothuis G.M., Limburg P.C., Duis H.J.T., Moshage H., Hoekstra H.J., et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit. Care Med.* 2000;28:458–461. doi: 10.1097/00003246-200002000-00028
79. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):1–9. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00047-x.
80. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-87. doi: 10.1097/00006454-200008000-00001.
81. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–8. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
82. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical Care Medicine.* 2000 Apr;28(4) doi: 10.1097/00003246-200004000-00011.
83. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3296–3301. doi: 10.1210/jcem.83.9.5129.
84. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylén ES, White JC, et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *British Journal of Surgery.* 2003 Feb 1;90(2):197–204. doi: 10.1002/bjs.4036.
85. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaides P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2005 Jul;24(7):484–7. doi: 10.1007/s10096-005-1360-4.
86. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care.* 2009 Jan;66(1):243–9. doi: 10.1097/TA.0b013e31817c966f.
87. von Heimburg D., Stieghorst W., Khorram-Sefat R., Pallua N. Procalcitonin—A sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns.* 1998;24:745–750. doi: 10.1016/S0305-4179(98)00109-0.
88. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Jun 1;31(6):1737–41. doi: 10.1097/01.CCM.0000063440.19188.ED.
89. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–17. doi: 10.1086/421997.
90. Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste biyobelirteçler. *Klinik Dergisi* 2015; 28(3): 96-102. doi: 10.5152/kd.2015.20
91. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. Vol. 38, *American Journal of Emergency Medicine.* W.B. Saunders; 2020. p. 641–7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023.
92. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *American*

Journal of Emergency Medicine. 2019 Aug 1;37(8):1482–9. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.057.

93. Chen D, Xiao D, Guo J, Chahan B, Wang Z. Neutrophil–lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Feb 1;24(2):126–35. doi: 10.1007/s10157-019-01800-y.
94. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2008 Sep 15;102(6):653–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
95. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: The relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):204–11. doi: 10.1038/bjc.2015.87. Epub 2015 Jun 30.
96. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2019 Sep 1;33(7). doi: 10.1002/jcla.22942
97. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine (Baltim.)* 2019;98(46) doi: 10.1097/MD.00000000000018029.
98. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/8191254.
99. Toda M, Tsukioka T, Izumi N, Komatsu H, Okada S, Hara K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with non-small cell lung cancer treated with surgery and postoperative adjuvant chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2018;9(1):112–9. doi: 10.1111/1759-7714.12547.
100. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2017 Sep 8;21(1). doi: 10.1186/s13054-017-1821-z.
101. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):326–34. doi: 10.1007/s11239-012-0718-6.
102. Thorup CV, Christensen S, Hvas AM. Immature Platelets As a Predictor of Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. Vol. 46, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020. p. 320–7. doi: 10.1055/s-0039-3400256.
103. Drewry A, Samra N, Skrupky L, Fuller B, Compton S, Hotchkiss R. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*. 2014 Nov 12;42(5):383–91. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234
104. Chen Y, Feng F, Li M, Yuan JJ, Chang XN, Wei BH, et al. Relationship between platelet/lymphocyte ratio and prognosis of patients with septic acute kidney injury: A pilot study. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020 Nov 1;83(11):1004–7. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000404
105. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 2022, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2022. doi: 10.1155/2022/9056363

106. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):666–77. doi: 10.1160/TH14-02-0126.
107. Song Z yu, Huang J cheng, Wang D hui, Wang Q kai, Feng J wei, Cao Q qian, et al. Limited value of platelet-related markers in diagnosing periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Dec 1;25(1). doi: 10.1186/s12891-023-07142-x
108. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One.* 2022 Jan 1;17(1 January). doi: 10.1371/journal.pone.0262356.
109. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanıt F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J.* 2015;36(10):1186–90. doi: 10.15537/smj.2015.10.10718.
110. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock.* 2017 Mar 1;47(3):323–30. doi: 10.1097/SHK.0000000000000718.
111. Galijašević M, Dervišević A, Fajkić A, Avdagić N, Suljević D. Platelet Mass Index and Other Platelet Parameters in the Assessment of Inflammatory Bowel Diseases Activity. *Curr Health Sci J [Internet].* 47(4):566–74. doi: 10.12865/CHSJ.47.04.13
112. Chegondi M, Vijayakumar N, Billa RD, Badheka A, Karam O. Performance of Platelet Mass Index as a Marker of Severity for Sepsis and Septic Shock in Children. *J Pediatr Intensive Care.* 2023 Sep;12(03):228–34. doi: 10.1055/s-0041-1731434.
113. Jomrich G, Paireder M, Kristo I, Baierl A, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, et al. High Systemic Immune-Inflammation Index is an Adverse Prognostic Factor for Patients with Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2021 Mar 1;273(3):532–41. doi: 10.1097/SLA.0000000000003370.
114. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021 Sep 1;35(9). doi: 10.1002/jcla.23964.
115. Dai X tong, Kong T zhong, Zhang X jiao, Luan B, Wang Y, Hou A jie. Relationship between increased systemic immune-inflammation index and coronary slow flow phenomenon. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Dec 1;22(1). doi: 10.1186/s12872-022-02798-0.
116. Hu W, Su G, Zhu W, Zhou E, Shuai X. Systematic Immune-Inflammation Index Predicts Embolic Events in Infective Endocarditis. *Int Heart J.* 2022;63(3):510–6. doi: 10.1536/ihj.21-627.
117. Casadei Gardini A, Scarpi E, Valgiusti M, Monti M, Ruscelli S, Matteucci L, et al. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12. doi: 10.1177/1758835920958363
118. Gozdas HT, Kayis SA, Damarsoy T, Ozsari E, Turkoglu M, Yildiz I, et al. Multi-inflammatory Index as a Novel Mortality Predictor in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med.* 2022 Nov 1;37(11):1480–5. doi: 10.1177/08850666221100411.
119. Buzby GP, Mullen JL, David P, Matthews C, Charles P, Hobbs L, et al. Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery. *Am J Surg.* 1980;139:160–7. doi: 10.1016/0002-9610(80)90246-9.
120. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(9):1001–5.

121. Yan L, Nakamura T, Casadei-Gardini A, Bruixola G, Huang YL, Hu ZD. Long-term and short-term prognostic value of the prognostic nutritional index in cancer: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021 Nov;9(21):1630–1630. doi: 10.21037/atm-21-4528
122. Sun B, Chen Y, Man Y, Fu Y, Lin J, Chen Z. Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognostic nutritional index on prediction of occurrence and development of diabetic foot-induced sepsis. *Front Public Health.* 2023;11. doi: 10.3389/fpubh.2023.1181880
123. Xie T, Xin Q, Chen R, Zhang X, Zhang F, Ren H, et al. Clinical Value of Prognostic Nutritional Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prediction of the Development of Sepsis-Induced Kidney Injury. *Dis Markers.* 2022;2022. doi: 10.1155/2022/1449758
124. Wu H, Zhou C, Kong W, Zhang Y, Pan D. Prognostic nutrition index is associated with the all-cause mortality in sepsis patients: A retrospective cohort study. *J Clin Lab Anal.* 2022 Apr 1;36(4). doi: 10.1002/jcla.24297
125. Tian Y, Li Y, Jiang Z, Chen J. Urea-to-Albumin Ratio and In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2021;2021. doi: 10.1155/2021/5105870
126. Bender M, Haferkorn K, Tajmiri-Gondai S, Stein M, Uhl E. Serum Urea-to-Albumin Ratio Is an Independent Predictor of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med.* 2023 May 1;12(10). doi: 10.3390/jcm12103538.
127. Akpınar EE. The Role of Albumin Level and Blood Urea Nitrogen/ Albumin Ratio in Prediction of Prognosis of Community Acquired Pneumonia. *J Pulm Respir Med.* 2013;03(05). doi: 10.4172/2161-105X.1000159
128. Pereira AG, Costa NA, Gut AL, Azevedo PS, Tanni SE, Mamede Zornoff LA, et al. Urea to albumin ratio is a predictor of mortality in patients with septic shock. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Apr 1;42:361–5. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.01.007.
129. Rodrigues HCN, Silva ML, Mantovani M dos S, Silva JM da, Domingues MFP, Tanni SÉ, et al. Higher urea-to-albumin ratio is associated with mortality risk in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2023 Aug 1;56:9–12. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.04.017.
130. He J, Tong L, Wu P, Wu Y, Shi W, Chen L. Prognostic Significance of Preoperative Lactate Dehydrogenase to Albumin Ratio in Breast Cancer: A Retrospective Study. *Int J Gen Med.* 2023;16:507–14. doi: 10.2147/IJGM.S396871.
131. Aday U, Böyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2020 Sep 1;99(3):161–70. doi: 10.4174/astr.2020.99.3.161.
132. Aday U, Tatlı F, Akpulat F V., İnan M, Kafadar MT, Bilge H, et al. Prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in gastric cancer. *Wspolczesna Onkologia.* 2020;24(3):145–9. doi: 10.5114/wo.2020.100219
133. Liu Z, Liu F, Jie Y, Chen X. Association between Lactate Dehydrogenase to Albumin Ratio and 28-Day Mortality in Patients with Sepsis: a Retrospective Cohort Study. *Clin Lab.* 2024;70(01/2024). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230509.
134. Asaka S, Shimakawa T, Nishiguchi R, Yamaguchi K, Murayama M, Usui T, et al. Preoperative and Postoperative C-Reactive Protein to Albumin Ratio (CAR) as a Prognostic Marker for Survival of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Surgery. *Anticancer Res.* 2023 Nov 1;43(11):5139–47. doi: 10.21873/anticancer.16714.
135. Wang R, He M, Ou X, Xie X, Kang Y. CRP Albumin ratio is positively associated with poor outcome in patients with traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Aug 1;195:106051. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106051.

136. Akpınar CK, Kocaturk O, Aykac O, Acar BA, Dogan H, Onalan A, et al. Can C-reactive protein/albumin ratio be a prognostic factor in acute stroke patients undergoing mechanical thrombectomy? *Clin Neurol Neurosurg.* 2023 Aug 1;231:107856. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107856.
137. Güneş H, Yurttutan S, Çobanuşağı M, Doğaner A. Crp/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2021;56(1):32–6. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.99076
138. Liu Y, Gao Y, Liang B, Liang Z. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Aging Male.* 2023 Dec 31;26(1). doi: 10.1080/13685538.2023.2261540.
139. Zhang L, Wang Z, Xiao J, Zhang Z, Li H, Li F, et al. Prognostic Value of Albumin to D-Dimer Ratio in Advanced Gastric Cancer. *J Oncol.* 2021;2021. doi: 10.1155/2021/9973743.
140. Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021 Jul 1;75(7). doi: 10.1111/ijcp.14263.
141. Li T, Li X, Liu X, Zhu Z, Zhang M, Xu Z, et al. Association of Procalcitonin to Albumin Ratio with the Presence and Severity of Sepsis in Neonates. *J Inflamm Res.* 2022;15:2313–21. doi: 10.2147/JIR.S358067.
142. Luo X, Yang X, Li J, Zou G, Lin Y, Qing G, et al. The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection. *Medicine (United States).* 2018 Jul 1;97(28). doi: 10.1097/MD.00000000000011078.
143. Chen L, Wu X, Qin H, Zhu H. The PCT to Albumin Ratio Predicts Mortality in Patients With Acute Kidney Injury Caused by Abdominal Infection-Evoked Sepsis. *Front Nutr.* 2021 Jun 1;8. doi: 10.3389/fnut.2021.584461.
144. Ruan Y, Yuan C, Liu Y, Zeng Y, Cheng H, Cheng Q, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *Brain Behav.* 2021 Jan 1;11(1). doi: 10.1002/brb3.1855
145. Wang Y, Li J, Chang S, Zhou K, Che G. Low albumin to fibrinogen ratio predicts poor overall survival in esophageal small cell carcinoma patients: A retrospective study. *Cancer Manag Res.* 2020;12:2675–83. doi: 10.2147/CMAR.S250293
146. Li X, Wang Z, Zhu Y, Lv H, Zhou X, Zhu H, et al. Prognostic Value of Fibrinogen-to-Albumin Ratio in Coronary Three-Vessel Disease. *J Inflamm Res.* 2023;16:5767–77. doi: 10.2147/JIR.S443282.
147. Tai H, Zhu Z, Mei H, Sun W, Zhang W. Albumin-to-Fibrinogen Ratio Independently Predicts 28-Day Mortality in Patients with Peritonitis-Induced Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020. doi: 10.1155/2020/7280708
148. Sariaydın T, Çorbacıoğlu ŞK, Çevik Y, Emektar E. Effect of initial lactate level on short-term survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Turk J Emerg Med.* 2017 Dec 1;17(4):123–7. doi: 10.1016/j.tjem.2017.05.003.
149. Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM, Kang GH, et al. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting 28-day mortality in critically ill sepsis patients. *Shock.* 2018;50(5):545–50. doi: 10.1097/SHK.0000000000001128.
150. Shadvar K, Nader-Djalal N, Vahed N, Sanaie S, Iranpour A, Mahmoodpoor A, et al. Comparison of lactate/albumin ratio to lactate and lactate clearance for predicting outcomes in patients with septic shock admitted to intensive care unit: an observational study. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-14764-z.

151. Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015 Apr 1;30(2):271–5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.030.
152. Wu XY, Zhuang YK, Cai Y, Dong XQ, Wang KY, Du Q, et al. Serum glucose and potassium ratio as a predictive factor for prognosis of acute intracerebral hemorrhage. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(4). doi: 10.1177/03000605211009689.
153. Boyuk F. The Predictor Potential Role of the Glucose to Potassium Ratio in the Diagnostic Differentiation of Massive and Non-Massive Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022 Feb 1;28. doi: 10.1177/10760296221076146.
154. Joaquín Ignacio M, Sein ME. The Role of the Glucose Potassium Ratio in the Management of Traumatic Brain Injury. *Korean J Neurotrauma*. 2023 Mar 1;19(1):82–9. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e11.
155. Turan E, Şahin A. Role of glucose/potassium ratio and shock index in predicting mortality in patients with isolated thoracoabdominal blunt trauma. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2022 Oct 1;28(10):1442–8. doi: 10.14744/tjtes.2022.15245
156. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54. doi: 10.1056/NEJMoa022139.
157. Gunes Ozaydin M, Guneyysel O, Saridogan F, Ozaydin V. Are scoring systems sufficient for predicting mortality due to sepsis in the emergency department? *Turk J Emerg Med*. 2017 Mar 1;17(1):25–8. doi: 10.1016/j.tjem.2016.09.004
158. Morr M, Lukasz A, Rübig E, Pavenstädt H, Kumpers P. Sepsis recognition in the emergency department – impact on quality of care and outcome? *BMC Emerg Med*. 2016 Dec 23;17(1):11. doi: 10.1186/s12873-017-0122-9.
159. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carecillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303–10. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
160. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002 Feb 4;28(2):108–21. doi: 10.1007/s00134-001-1143-z.
161. Javed A, Guirgis FW, Sterling SA, Puskarich MA, Bowman J, Robinson T, et al. Clinical predictors of early death from sepsis. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:30–4. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.06.024.
162. Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R. The Role of Inflammation in CKD. *Cells*. 2023 Jun 7;12(12):1581. doi: 10.3390/cells12121581.
163. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: The Role of Global Renal Blood Flow and Renal Vascular Resistance. In 2011. p. 89–97. doi: 10.1159/000329243.
164. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53. doi: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
165. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323. doi: 10.1001/jama.2009.1754.

166. Hing Chan JK, Leung YLE. A Retrospective Study on the Compliance with Surviving Sepsis Campaign Guideline in Patients with Sepsis Admitted to Intensive Care Unit in Hong Kong. *J Intensive Crit Care*. 2017;03(04). doi:10.21767/2471-8505.100102
167. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia J V., Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Jun 13;342(jun13 1):d3245–d3245. doi: 10.1136/bmj.d3245.
168. Abu-Humaidan AHA, Ahmad FM, Al-Binni MA, Bani Hani A, Abu Abeeleh M. Characteristics of Adult Sepsis Patients in the Intensive Care Units in a Tertiary Hospital in Jordan: An Observational Study. *Crit Care Res Pract*. 2021 Dec 30;2021:1–8. doi: 10.1155/2021/2741271
169. Park M, Azevedo LCP, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics*. 2006 Feb;61(1):47–52. doi: 10.1590/s1807-59322006000100009.
170. Aslan D, Gümruk F, Gürgey A, Altay Ç. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol*. 2002 Jan 20;69(1):31–3. doi: 10.1002/ajh.10011.
171. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015 Mar 4;52(2):86–105. doi: 10.3109/10408363.2014.992064.
172. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med*. 2013 Mar;31(3):545–8. doi: 10.1016/j.ajem.2012.10.017.
173. Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care*. 2013;17(6):R282. doi:10.1186/cc13145
174. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):977–83. doi: 10.1097/00003246-200004000-00011.
175. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002 Apr;30(4):757–62. doi: 10.1097/00003246-200204000-00006.
176. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000 Sep 18;26(9):1232–8. doi: 10.1007/s001340000580.
177. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis—Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock*. 2016 Nov;46(5):480–5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000667.
178. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25. doi: 10.1186/cc8888.
179. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 20;168(4):266. doi: 10.7326/M17-2820.
180. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 Dec 9;25(1):56. doi: 10.1186/s13049-017-0399-4.

181. 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 Dec 19;24(1):239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2.
182. Jeon SY, Ryu S, Oh SK, Park JS, You YH, Jeong WJ, et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor for patients with severe infection requiring intensive care. *Medicine (United States)*. 2021 Oct 15;100(41):E27538. doi: 10.1097/MD.00000000000027538
183. SENOL A. The ability of D-dimer, albumin, and D-Dimer/albumin ratio to predict in-hospital mortality and intensive care unit admission in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Bratislava Medical Journal*. 2022;123(12):908–12. doi: 10.4149/BLL_2022_145.
184. Cai S, Wang Q, Chen C, Guo C, Zheng L, Yuan M. Association between blood urea nitrogen to serum albumin ratio and in-hospital mortality of patients with sepsis in intensive care: A retrospective analysis of the fourth-generation Medical Information Mart for Intensive Care database. *Front Nutr*. 2022 Nov 4;9. doi: 10.3389/fnut.2022.967332.
185. Wang Y, Gao S, Hong L, Hou T, Liu H, Li M, et al. Prognostic impact of blood urea nitrogen to albumin ratio on patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023 Jun 20;13(1):10013. doi: 10.1038/s41598-023-37127-8.
186. Min J, Lu J, Zhong L, Yuan M, Xu Y. The correlation study between blood urea nitrogen to serum albumin ratio and prognosis of patients with sepsis during hospitalization. *BMC Anesthesiol*. 2022 Dec 28;22(1):404. doi: 10.1186/s12871-022-01947-4.
187. Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, Minami T. Presepsin values and prognostic nutritional index predict mortality in intensive care unit patients with sepsis: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2021 Dec 30;14(1):245. doi: 10.1186/s13104-021-05659-9.