



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN SEPSİS
TANILI HASTALARDA KALPROTEKTİN
DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK
ROLÜ: PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**Arş. Gör. Dr. Gamze ÇOLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Havva TÜNAY**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI
AFYONKARAHİSAR 2025**

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN SEPSİS TANILI
HASTALARDA KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN TANISAL
VE PROGNOSTİK ROLÜ: PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Arş. Grv. Dr. Gamze ÇOLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Havva TÜNAY

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 23.TUS.005 kodlu proje ile desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR - 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Gamze ÇOLAK

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Havva TUNAY

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

Tez Başlığı : Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Sepsis Tanılı Hastalarda Kalprotektin Düzeylerinin Tanısal Ve Prognostik Rolü: Prospektif Çalışma

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Gamze ÇOLAK

Tez Savunma Tarihi : 22.05.2025

Tez Kabul Tarihi : 22.05.2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Havva TÜNAY

İş bu çalışma jürimiz tarafından ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

Başkan
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı

Üye

Üye

Prof. Dr. Tülay KÖKEN

Doç. Dr. Havva TÜNAY

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında değerli fikirleri ve akademik desteğiyle bana yol gösteren, bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan, akademik gelişimime büyük katkılarda bulunan ve her zaman desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e,

Tez hazırlığında ve eğitimim süresince her daim benimle bilgi ve tecrübesini paylaşan, her ihtiyacım olduğunda bana zaman ayıran, her zaman cesaretlendiren ve anlayışla karşılayan tez danışman hocam Doç. Dr. Havva TÜNAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli hocalarım Doç. Dr. Petek Şarlak KONYA ve Doç. Dr. Derya KORKMAZ'a

Çalışmama kıymetli katkılarıyla bana büyük destek olan değerli hocam Prof. Dr. İsmet Doğan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan, motivasyonumu artıran başta Elif Betül KOŞAR, Esra SEVGİLİ CEPE, Sultan TATAR, Betül ALTUNBAŞ olmak üzere hekim arkadaşlarıma bu zorlu yolda bana gösterdikleri destek ve dayanışma için yürekten teşekkür ederim.

Ayrıca, hayatımın her anında yanımda olan, bana koşulsuz inanan, destek ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Gamze ÇOLAK

Afyonkarahisar, Mayıs 2025

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN SEPSİS TANILI HASTALARDA KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK ROLÜ: PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Gamze ÇOLAK

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

2025

Danışman: Doç. Dr. Havva TÜNAY

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının sebep olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu sendromudur. Sepsisin erken teşhisi, hızlı ve uygun terapötik girişimlerin başlatılmasına yardımcı olabilir ve sepsise bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Sepsisin, enfeksiyöz olmayan durumlardan (örneğin travma, yanık, kanama, hipotermi, pankreatit ve cerrahi) ayrımını yapmak ve hızlı tanı koymak zordur. Sepsisin erken evresinde hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi ve prognozun tam olarak tahmin edilmesi için sepsis biyobelirteçleri kullanılmaktadır. Ancak sepsisin erken tanısı ve tedavisi için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, daha güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kalprotektinin (CLP) sepsiste tanı ve antimikrobiyal tedavi takibindeki rolü ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1 Temmuz 2023 ve 1 Temmuz 2024 tarihleri arasında prospektif olarak Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Dahiliye yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısı konulan 36 hasta, kontrol 1 grubu olarak anestezi reaminasyon yoğun bakım ünitesinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerini taşıyan ancak enfeksiyöz odak saptanmayan travma hastaları ve kontrol 2 grubuna aile hekimliği polikliniğine rutin sağlık kontrolü için başvuran sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Hastaların lökosit sayısı (WBC), Prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), CLP düzeyi, APACHE II (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi) skoru, SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı), Nötrofil/lenfosit oranı (NEU/LENF), Laktat gibi parametreleri takip edildi. Çalışma grubundaki hastaların sepsis tanısı alması ve uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması sonrasında; bu parametreler sepsis tanısı aldıkları 1. gün ve 3, 5, 7, 10. günlerde, kontrol grubunda ise başvuru anında tek sefer olarak kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol gruplarındaki CLP ortalama değeri ile çalışma grubundaki hastaların tanı anındaki CLP ortalama değerinin karşılaştırılması ile yapılan ROC analizinde sepsis tanısı için cut-off değeri 44,02 ng/L olarak hesaplandı. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 52,8 ve özgüllük % 52,8 olarak saptandı. Sepsis tanısı alan çalışma grubunda ilk gün ortalama CLP değeri 44,47 ng/ml, kontrol 2 grubunda 43,42 ng/ml saptandı ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma grubunda takip edilen CLP'nin diğer biyobelirteçler ile günlere göre seyirleri korelasyon açısından incelendiğinde; CLP ile CRP, PCT, WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Serum CLP seviyelerinin, sepsis hastalarını diğ er inflamatuvar durumlardan ayırt etmede tek başına yetersiz bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. Birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle sepsis tanısının konulmasında ve mortaliteyi öngörmede serum CLP’nin ideal bir biyobelirteç olmadığı görülmüştür. Çalışma popülasyonun daha geniş olduğu sepsis hastalarında, infeksiyon odağından alınan vücut sıvılarında CLP seviyelerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalprotektin, Sepsis, Tedavi Takibi, Yoğun bakım



**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE OF CALPROTECTIN LEVELS
IN PATIENTS WITH SEPSIS MONITORED IN THE INTENSIVE CARE
UNIT: A PROSPECTIVE STUDY**

Dr. Gamze ÇOLAK

**Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine,
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology
Medical Specialty Thesis
2025**

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Havva TÜNAY

ABSTRACT

Introduction and Objective: Sepsis is a syndrome of life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Early diagnosis of sepsis can facilitate the initiation of rapid and appropriate therapeutic interventions, thereby reducing sepsis-related morbidity and mortality. However, distinguishing sepsis from non-infectious conditions (such as trauma, burn, hemorrhage, hypothermia, pancreatitis, and surgery) and making a rapid diagnosis can be challenging. Sepsis biomarkers are used to assess disease severity and predict prognosis in the early stages of the disease. However, more reliable biomarkers with higher sensitivity and specificity are needed for the early diagnosis and treatment of sepsis. This study aims to evaluate the role of calprotectin (CLP) in the diagnosis of sepsis, its use in monitoring antimicrobial therapy, and its relationship with mortality.

Materials and Methods: This prospective study included 36 patients diagnosed with sepsis in the internal medicine intensive care unit of Afyonkarahisar University of Health Sciences Hospital between July 1, 2023, and July 1, 2024. The control group 1 consisted of trauma patients in the anesthesia and reanimation intensive care unit who met the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria but had no identified infectious focus. Control group 2 consisted of healthy volunteers who visited the family medicine outpatient clinic for routine health check-ups. The following parameters were monitored: white blood cell (WBC) count, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), CLP level, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, neutrophil/lymphocyte ratio (NEU/LENF), Lactate levels, and patient status. In the study group, parameters were recorded on the day of sepsis diagnosis (Day 1), as well as on Days 3, 5, 7, and 10 after the initiation of appropriate empirical antimicrobial therapy. In the control groups, parameters were recorded only once at the time of presentation. The obtained data were statistically analyzed and compared.

Results: In the ROC analysis performed by comparing the mean CLP value in the control groups with the mean CLP value of the patients in the study group at the time of diagnosis, the cut-off value for sepsis diagnosis was calculated as 44.02 ng/L. The sensitivity and specificity for this value were both calculated as 52.8%. The mean CLP level on the first day in the study group was 44.47 ng/mL, while it was 43.42 ng/mL in control group 2, with no significant difference between them ($p > 0.05$). When the trends of CLP levels were examined in correlation with other

biomarkers over time, no statistically significant relationship was found between CLP and CRP, PCT, or WBC ($p > 0.05$).

Conclusion: Serum CLP levels alone are considered an insufficient biomarker for distinguishing sepsis patients from other inflammatory conditions. Due to its susceptibility to various influencing factors, CLP is not an ideal biomarker for diagnosing sepsis or predicting mortality. Further studies with larger populations, investigating CLP levels in body fluids obtained from the infection site in sepsis patients, are needed.

Keywords: Calprotectin, Sepsis, Treatment Monitoring, Intensive Care,



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. SEPSİS TANIMLAR.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.3. ETİYOLOJİ.....	8
2.4. PATOFİZYOLOJİ	9
2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	11
2.6. SEPSİSTE BİYOBELİRTEÇLER	13
2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	14
2.6.2. Prokalsitonin (PCT)	15
2.6.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NEU/LENF).....	16
2.6.4. Trombosit Sayısı	16
2.6.5. Serum Laktat Düzeyi	17
2.7. SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	19
2.7.1. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	19
2.7.2. APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)	21
2.8. SEPSİSTE TEDAVİ	23
2.9. KALPROTEKTİN.....	25
2.9.1. Kalprotektin Tanımı	25
2.9.2. Kalprotektinin Yapısı ve Biyolojisi.....	26
2.9.3 Sepsisli Hastalıklarda Kalprotektin	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	29
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	30
3.3. DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	76
7. KAYNAKLAR.....	79



SİMGELER VE KISALTMALAR

AFSÜ	: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome-Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru
ACCP/SCCM	: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
CRP	: C-Reaktif Protein
CLP	: Kalprotektin
DM	: Diyabetes Mellitus
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon- Yaygın İntravasküler Koagülasyon
DAMPs	: Damage-Associated Molecular Patterns
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDİ	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP	: Mean Arterial Pressure- ortalama arter basıncı
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MEWS	: Modified Early Warning Score
NEWS	: National Early Warning Score

NEU/LENF	: Nötrofil/lenfosit Oranı
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCT	: Prokalsitonin
PRR	: Patojen Tanıma Reseptörleri
PLC	: Platelet-Lökosit Kompleksleri
PH	: Periodontal hastalık
RAGE	: Receptor For Advanced Glycation Endproducts- Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri İçin Reseptör
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score Basitleştirilmiş -Akut Fizyoloji Skoru
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment -Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SCC	: Sağkalım Kampanyası Önerileri
SVO	: Serebrovasküler Olay
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TLR-4	: Toll Like Receptor 4
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
qSOFA	: quick SOFA-Hızlı SOFA

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Sepsis-1 kriterleri; sistemik inflamatuvar yanıt, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok tanımlamaları	3
Tablo 2. Sepsis-2 kriterleri	4
Tablo 3. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı	20
Tablo 4. APACHE II skorlaması	22
Tablo 5. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı	30
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastalar için olgu izlem formu	31
Tablo 7. APACHE II skorlaması	35
Tablo 8. Çalışmada gruplara göre hastaların demografik bulguları	37
Tablo 9. Çalışma ve kontrol 1 ve 2 gruplarına göre komorbid hastalıklar	39
Tablo 10. Gruplara göre 1.gününde saptanan laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri	40
Tablo 11. Çalışma grubundaki hastalarda saptanan enfeksiyon odakları	42
Tablo 12. Çalışma grubunda izole edilen etkenler	43
Tablo 13. Çalışma grubunda üreyen etkenler mortalite ilişkisi	44
Tablo 14. Çalışma grubu verileri	45
Tablo 15. Çalışma grubundaki hastalarda günlere göre takip edilen parametrelerin ortalama değerleri	47
Tablo 16. Çalışma grubundaki mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre takip edilen parametrelerin ortalama değerleri	48
Tablo 17. Çalışma grubu hastalarına ampirik başlanan antibiyotik tedavileri	51
Tablo 18. SOFA skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri	52
Tablo 19. APACHE skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri	53
Tablo 20. CRP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri	54
Tablo 21. PCT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri	55
Tablo 22. WBC değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri	56

Tablo 23. NEU/LENF değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri.....	57
Tablo 24. PLT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri.....	58
Tablo 25. Laktat değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri.....	59
Tablo 26. Pao2/Fio2 değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri.....	60
Tablo 27. CLP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri.....	61
Tablo 28. Çalışma grubunda takip edilen biyobelirteçlere ait korelasyon değerleri .	62
Tablo 29. Sepsis tanısını öngörmede parametrelere ait ROC analizi.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Sepsis tarihsel süreç	6
Şekil 2.	Sepsis/septik şokta hiperlaktemi patofizyolojisi	19
Şekil 3.	Kalprotektinin yapısı (S100A8 ve S100A9 proteinleri)	27
Şekil 4.	Kalprotektin testinin uygulanması	34
Şekil 5.	Tüm gruplarda ilk gün değerlendirilen CLP, PCT, CRP, WBC, CLP, NEU/LENF düzeylerinin ortalama değerleri	41
Şekil 6.	Çalışma grubundaki hastalarda CRP, PCT, WBC, SOFA, APACHE, CLP, PLT ortalama değerleri.....	49
Şekil 7.	SOFA skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	52
Şekil 8.	APACHE skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	53
Şekil 9.	CRP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	54
Şekil 10.	PCT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	55
Şekil 11.	WBC değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	56
Şekil 12.	NEU/LENF değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	57
Şekil 13.	PLT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	58
Şekil 14.	Laktat değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	59
Şekil 15.	Pao2/fio2 değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	60
Şekil 16.	CLP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği	61
Şekil 17.	Sepsis tanısında CLP için ROC analizi	63
Şekil 18.	Sepsis tanısında PCT için ROC analizi	63
Şekil 19.	Sepsis tanısında CRP için ROC analizi.....	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının sebep olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu sendromu olarak tanımlanmaktadır (1). 2017 yılında dünya çapında 48,9 milyon vaka ve 11 milyon sepsise bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Sepsise bağlı ölümler küresel ölümlerin neredeyse %20'sini oluşturmaktadır. Dünya genelinde sepsis vakalarının ve sepsise bağlı ölümlerin yaklaşık %85'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiş olup sepsis insidansı ve mortalitesinde bölgesel farklılıklar görülmektedir (2). Tedavi edilmeyen sepsis akut böbrek yetmezliği gibi çoklu organ yetmezliği, respiratuar distres sendromu, kardiyak aritmi, yaygın intravasküler pıhtılaşmaya sebep olup mortal seyredebilir (3). Sepsis ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalitenin esas nedeni uygun antimikrobiyal tedavinin gecikmesidir. Sepsis tanısında gecikmeyi azaltmak için çoğu inflamatuvar sürecin ara ürünü olan 178'den fazla belirteç sepsis tanısında kullanılmaktadır (4). Sepsisin erken teşhisi, hızlı ve uygun terapötik girişimlerin başlatılmasına yardımcı olabilir ve sepsise bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (5). Sepsis tedavisinde gelişmelere rağmen yüksek riskli hastaların erken teşhisindeki zorluk devam etmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda (SIRS), infeksiyöz olmayan durumlarda (örneğin travma, yanık, kanama, hipotermi, pankreatit ve cerrahi) sepsis ayrımını yapmak ve tanı koymak zordur (6). Sepsisin erken evresinde hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi ve prognozun tam olarak tahmin edilmesi için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru gibi çeşitli sonuç tahmin modelleri ve sitokinler gibi sepsis biyobelirteçleri kullanılmaktadır. Ancak sepsisin erken tanısı ve tedavisi için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, daha güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (7),(8) .

Bu çalışmada; sepsis tanısı alan hastalarda kalprotektinin (CLP) tanıdaki değeri ve antimikrobiyal tedavi yanıtında kullanıp kullanılamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS TANIMLAR

Sepsis, vücudun enfeksiyona düzensiz konak yanıtı ile yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğuna neden olan bir durum olarak tanımlanmaktadır (9). Enfeksiyona sistemik yanıtı tanımlamak için 1991'den önce çeşitli terimler kullanılıyordu. Sepsis hastalarının tanımlanıp, kategorize edilmesini kolaylaştırabilecek bazı tanımları oluşturmak amacıyla ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) tarafından ilk kez 1991 yılında bir konferans düzenlenmiş ve SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) kriterleri tanımlanmıştır (Sepsis-1 kriterleri) (10). Şiddetli sepsis, sepsisle ilişkili hipotansiyon, hipoperfüzyon organ disfonksiyonu gelişmesi durumudur. Septik şok, perfüzyon anormallikleri varlığında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyondur. Sepsis tanısı, dört SIRS kriterlerinden en az ikisinin varlığında şüpheli bir enfeksiyonun olması ve klinik veya mikrobiyolojik enfeksiyon kanıtına dayanır (11).

Dünya çapında, sepsisin her yıl 30 milyondan fazla insanı etkilediği ve 6 milyon ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir. Sepsis yoğun bakım ünitesindeki 3 hastadan yaklaşık 1'ini etkiler ve mortalitesi %15 ile %56 arasında değişmektedir (12). Dünya geneline bakıldığında 2017 yılında 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsise bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir (13). Sepsisin ilk tanımı, sepsis hastalarını enfeksiyonun neden olmadığı inflamatuvar bir durumu olan hastalardan ayırt etmek için yeterince spesifik olmadığından tanıyı iyileştirmek için 2001 yılında Washington'da 'Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Toplantısı' yapıldı ve konferansta Avrupa, Kuzey Amerika ve Birleşik Krallık'tan 29 katılımcı yer aldı. Toplantıdan önce sepsis belirti ve semptomları, hücre belirteçleri, sitokinler, mikrobiyolojik veriler ve pıhtılaşma parametrelerini değerlendirmek için beş alt grup oluşturuldu. Bu konferans raporunda sepsis için yeni bir tanım getirilmemiş olup 1992 sepsis konsensüs tanımları yeniden gözden geçirilip sepsis belirti ve semptomlarının listesi genişletildi. Belirlenen Sepsis-2 kriterleri 2016 yılına kadar kullanılmaya devam edildi (14). Sepsis kılavuzlarına uyulması, sepsisin erken saptanması ve tedaviye erken başlanması için zaman sağlar, bu da durumun septik şoka ilerlemesini önlemede önemlidir (11).

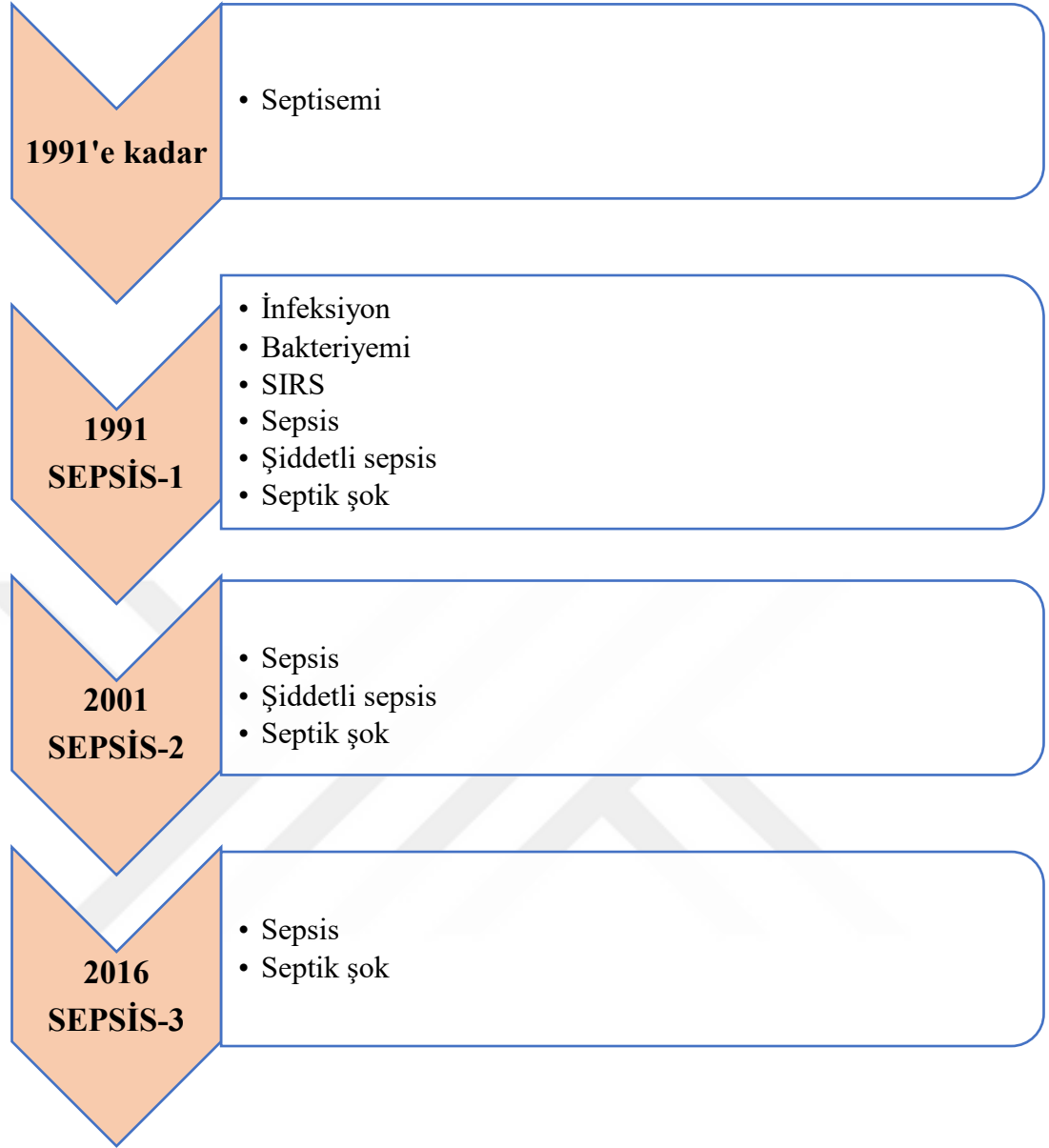
Tablo 1. Sepsis-1 kriterleri; sistemik inflamatuvar yanıt, sepsis, şiddetli sepsis, septik şok tanımlamaları (15)

SENDROM	TANIM
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu	Aşağıdakilerden 2 ve daha fazlası -Ateş $<36,0^{\circ}\text{C}$ veya $>38,0^{\circ}\text{C}$ -Kalp Hızı $>90/\text{dk}$ -Solunum Sayısı >20 veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg -Lökosit Sayısı $>10.000/\mu\text{L}$ veya $<4.000/\mu\text{L}$ veya $> \%10$ immatür (band) form
Sepsis	SIRS kriterlerinden 2 kriteri karşılayıp infeksiyon odağı bulunan hastalar
Şiddetli sepsis	Sepsisle ilişkili hipotansiyon, hipoperfüzyon, organ disfonksiyonu gelişmesi
Septik şok	Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsise bağlı hipotansiyon ve perfüzyon anormalliklerinin devamı

Tablo 2. Sepsis-2 kriterleri [11]

Şüpheli veya kanıtlanmış bir infeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı:
Genel parametreler 1) Ateş ($>38,3^{\circ}\text{C}$) veya Hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$) 2) Kalp atış hızı: $>90/\text{dk}$ veya yaşa göre normal değerin >2 SD üzerinde 3) Takipne: $>30/\text{dk}$ 4) Bozulmuş mental durum 5) Ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 ml/kg) 6) Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz >110 mg/dl)
Enflamatuvar parametreler 1) Lökositoz (WBC $>12.000/\mu\text{l}$) 2) Lökopeni (WBC $<4.000/\mu\text{l}$) 3) Olgunlaşmamış formlarda normal beyaz kan hücresi sayısı $>\%10$ 4) Plazma C reaktif protein normal değerin >2 SD üzerinde 5) Plazma prokalsitonin normal değerin >2 SD üzerinde
Hemodinamik parametreler 1) Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, ortalama arter basıncı <70 veya yetişkinlerde >40 mmHg sistolik kan basıncı düşüşü veya yaşa göre normalin <2 SD altında) 2) Mikst venöz oksijen satürasyonu $>\%70$ 3) Kardiyak indeks $>3,5$ L/dk/m ²
Doku perfüzyon parametreleri 1) Hiperlaktatemi (>3 mmol/l) 2) Azalmış kılcal dolum zamanı
Organ disfonksiyonu parametreleri 1) Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$) 2) Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 ml/kg/saat) 3) Kreatinin artışı $\geq 0,5$ mg/dl 4) Pıhtılaşma anormallikleri (INR $>1,5$ veya aPTT >60 s) 5) İleus 6) Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{l}$) 7) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dl)

Mevcut sepsis tanımının yetersiz özgülüğü nedeniyle, bir öncekinden daha spesifik ve sepsisin günlük klinik uygulamada daha kolay tanınmasını sağlayacak yeni bir tanıma ihtiyaç duyuldu. Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından mevcut tanımların yeniden gözden geçirilmesi için toplanılarak Sepsis-3 kriterleri oluşturuldu (9). İki bin on altı yılında, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımı (Sepsis-3), Sepsis-3 kriterleri ile sepsis ve septik şok güncel olarak tanımlandı. Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtlarından kaynaklanan yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Septik şok ise sepsis kriterlerine uyan hipovolemisi olmayan hastalarda, OAB 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopresörlere gereksinim olan ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (>18 mg/dL)'nin üzerinde olduğu klinik durum olarak tanımlandı. SOFA skoru, organ disfonksiyonunun derecelendirmek için kullanıldı (16),(17). Enfeksiyon ve sepsis şüphesi olan hastalarda ayaktan ve acil hastane başvurularında hızlı tanı ve mortalite riski yüksek olan hastaları tanımlamak için SOFA ölçeğinin yeni ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan hızlı SOFA (qSOFA) tasarlandı. Hasta, mental durumda değişiklik, sistolik kan basıncının 100 mm Hg'den az olması veya dakikada 22 fazla solunum hızı kriterlerden en az ikisini karşılıyorsa mortalite için yüksek riskli olarak kabul edilir (16).



Şekil 1. Sepsis tarihsel süreç

Sepsis ve septik şok, önemli halk sağlığı sorunu oluşturduğundan septik hastaların tedavisinde klinisyenlere rehberlik edebilecek kılavuzlar olan sepsis sağkalım kampanyası önerileri (SSC) geliştirildi. En son SSC kampanya yönergeleri 2021'de yayınlandı ve 2016 yılındaki öneriler arasındaki farklılıklar üzerinde duruldu. Sepsis-3 Tanımları Konsensüs Konferansı'nın tavsiyelerinde olan qSOFA, bilinen veya şüphelenilen infeksiyonu olan hastalarda kötü sonucun bir göstergesi olarak tanımlandı, ancak bir tarama aracı olarak kullanımını destekleyecek ayrıntılı bir analiz yapılmamıştı. Daha sonrasında çok sayıda çalışmada qSOFA'nın sepsis için bir tarama aracı olarak potansiyel kullanımı araştırıldı ve pozitif bir qSOFA'nın varlığı, klinisyeni sepsis olasılığı konusunda uyarması gerektiğine ancak tarama aracı olarak tek başına

kullanılmamasına karar verildi (18). Sepsis ve septik şoku tanımak için SIRS, erken uyarı skorları (National Early Warning Score; NEWS veya Modified Early Warning Score; MEWS) olmadan tek yöntem qSOFA'nın olarak kullanılmaması önerilir. MEWS ile solunum hızı, sistolik kan basıncı, kalp atış hızı, bilinç seviyesi ve vücut ısı fizyolojik parametreleri ölçülür. NEWS ile hastanın yatağı başında rutin olarak kaydedilen altı fizyolojik parametre ölçülür ve 0 ile 3 arasındaki puanlar ile değerlendirilir: solunum frekansı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız hızı, nörolojik bilinç seviyesi ve vücut ısı. Kılavuzlarda sistematik bir tarama sürecinin sepsisli hastaların erken tanımlanmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastanelerde en önde gelen ölüm nedeni olmasına rağmen sepsis insidansını ve eğilimlerini güvenilir bir şekilde ölçmek zordur (19).

İki bin on altı yılında bir meta analiz çalışmasında 1995-2015 yılları arasındaki sepsisli hastalar incelenmiş ve sepsisin global insidansı yıllık 100.000'de 437 olarak saptanmıştır. Çalışmada ağır sepsis için insidans 100.000'de 270 kişi/yıl olarak bulunmuştur. Son on yılda hastane ortamında sepsis ve ciddi sepsis için vaka ölüm oranları tahmini küresel insidansa uygulanırsa, sepsis dünya çapında yılda 5.3 milyona kadar ölüme neden olacağı düşünülmektedir . Yüksek gelirli ülkeler dünya nüfusunun sadece %13'ünü temsil eder. Burada tahmin edilen hastanede tedavi edilen sepsis ve şiddetli sepsis insidans oranlarının düşük ve orta gelirli ülkeler için de benzer şekilde geçerli olduğunu varsayarsak yıllık toplam 20.7 milyon sepsis ve 10.7 milyon ağır sepsis vakası beklenebilir (20). Küresel sepsis insidansının bir meta-analizinde, hastanede tedavi edilen yetişkin sepsisinin insidansı 100.000 kişi başına 189 vaka idi. Bununla birlikte, çalışmaların %90'ından fazlası yüksek gelirli ülkelere gelmiştir ve çalışmaların dağılımı şu şekildeydi: Amerikan Bölgesi %21.5 (n=11/51), Batı Pasifik Bölgesi %15.7 (n=8/51), Avrupa bölgesi %60,8 (n=31/51), Afrika Bölgesi %2 (n=1/51). Çalışmaya Doğu Akdeniz Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi dahil edilmedi. Epidemiyolojik çalışmalar arasında, sepsisli hastalar arasında erkek cinsiyet ağırlıktaydı (21).

Avustralya ve Yeni Zelanda'da şiddetli sepsisli ve septik şoktaki hastalarda, 2000'den 2012'ye kadar mortalitedeki değişimin incelendiği bir retrospektif çalışmada mortalitenin %35'den %18.4'e azaldığı görülmüştür. Yapılan analizde genel hastane mortalitesi %24.2 ancak komorbiditesi olan hastalarda %33.1 ve olmayanlarda %19.1 olarak saptanmıştır (22).

2017 yılında, dünya çapında tahmini 48.9 milyon sepsis vakası ve 19.7 milyon sepsis ile ilişkili ölüm bildirilmiştir. Sepsis hedefe yönelik erken müdahalelerin yapılması ile tedavi edilebilir ve sonuçları iyileştirebilir (23).

2.3. ETİYOLOJİ

Sepsis bakteri, virüs, mantar, parazit olmak üzere birçok farklı mikroorganizma tarafından oluşabilir. Antibiyotiklerin kullanılması ile Gram negatif mikroorganizmalar daha çok saptanmaya başlanırken, antibiyotikler öncesinde *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi Gram pozitif bakterilerle karşılaşılıyordu. Gram negatif bakteriler üzerinde etkisi olan 3.kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi antibiyotiklerin daha yaygın olarak kullanılmaya başlanması, kalıcı intravasküler kateter uygulamasının artması, vücut içi protez uygulamalarındaki artış, ayaktan periton diyalizi gibi tedavi metotlarında artış olması nedeniyle Gram pozitif sepsis sıklığında tekrar artış meydana geldi (24).

Gram pozitif etkenlerin neden olduğu sepsiste sıklıkla karşımıza *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar çıkarken, Gram negatif sepsiste etken olarak sıklıkla *Eschericia coli* , *Klebsiella pneumonie* ve *Pseudomonas aeruginosa* saptanmaktadır. Avrupa'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %62'sinde Gram negatif patojenler, %47'sinde Gram pozitif patojenler ve %19'unda fungal etkenler tespit edilmiştir (25,26). Fungal infeksiyonlar arasında en sık etken *Candida* türlerinin neden olduğu infeksiyonlardır ve tüm sepsis vakalarının %5'ini oluşturur. Malignitesi olan hastalar, kemik iliği nakli olanlar immünsupresif hastalar; invaziv cihazların sık kullanılmasından ve aynı zamanda antibiyotiklerin daha yaygın kullanılmasından dolayı fungal infeksiyonlarına daha duyarlıdır (26,27).

Farklı mikrobiyal infeksiyon etkenlerinin neden olduğu sepsiste mortalite oranları değişmektedir. Tanımlanmış viral infeksiyonları olan hastaların tanımlanmış bakteriyel infeksiyonları olanlara göre daha düşük ölüm riskine sahip olduğu

görülmüştür. Bakteriyel infeksiyonlar arasında da Gram negatif infeksiyonlar Gram pozitif infeksiyonlardan daha yüksek bir ölüm oranına sahip olma eğilimindedir (28) (29). Yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşımı infeksiyonları (KDİ) ile ilgili bir prevalans analizinde *Candida*'ya bağlı KDİ'ler yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve hastane mortalitesinin en önde gelen nedenleri arasında saptanmıştır. *Candida*'ya bağlı KDİ'ler için YBÜ mortalitesi %42.6, Gram pozitif KDİ'leri için %25.3, Gram negatif KDİ'ler %29.1 bulunmuştur (30).

YBÜ'lerde en sık görülen infeksiyonlar solunum yolu infeksiyonlarıdır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Erkeklerde pnömoni daha fazla görülürken kadınlarda genitoüriner infeksiyonlar daha yaygındır. Sepsis hastalarında sık görülen diğer infeksiyon kaynakları arasında batın, cilt ve yumuşak doku, cihazla ilgili, merkezi sinir sistemi ve endokardit bulunmaktadır (31).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Sistemik dolaşıma infeksiyon kaynağından giren mikroorganizmalar ya da bu mikroorganizmaların ürünleri bakteriyemiye sebep olurken sepsis oluşumu için esas önemli olan konağın vereceği immun yanıttır. Doğal immun yanıt hücreleri, özellikle makrofajlar, mikrobiyal bileşenleri tanıdığında ve bunlara bağlandığında inflamatuvar yanıt başlatılır (32). Mikroorganizmalar veya bileşenleri, Patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP) olarak tanımlanır. Vasküler boşluklara bırakılan hasarlı konak hücreler, hücre içi proteinler, DNA ve mitokondri gibi bileşenleri DAMP'lar olarak tanımlanır. Patojen, konak bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki patojen tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından yabancı olarak tanımlanır bunun sonucunda inflamatuvar yanıt tetiklenir (33),(34,35).

İnfeksiyon karşısında gelişen normal konak yanıtı, hasarlı dokunun onarımını başlatmanın yanında bakteriyel invazyonu engellemeyi içeren karmaşık bir süreçtir. Burada dokudaki ve dolaşımdaki fagositik hücrelerin aktivasyonu ile proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin oluşumu yer alır. Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etki dengede olursa başlangıçtaki infeksiyöz hasarın üstesinden gelinir ancak salınan proinflamatuvar mediatörler infeksiyon bölgesinin sınırlarını aşar ve daha genel bir yanıtı yol açarsa sepsis oluşur (32).

Gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan endotoksinler, proteazlar, ekzotoksinler, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında ise hemolizinler, lipoteikoik asit, ekzotoksin, enterotoksinler ve peptidoglikanlar sepsis oluşumunda etkin rol oynayan PAMP'lardır. Bu moleküller nötrofil ve makrofajlardan sitokin salınımını tetikler. Endotoksin, ekzotoksin ve antijenik yapıların septik süreci başlatmaları için konak hücrelerde lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 reseptörleri bulunması gerekir. Endotoksin, ekzotoksin ve antijenik yapılar, CD14 reseptörüne bağlanarak mononükleer fagositik hücreleri uyarırlar ve monositlerden platelet aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8) gibi birtakım sitokinler salınır. IL-1 ve IL-6 T hücreleri aktive eder ve bunun sonucunda; γ -interferon, IL-2, IL-4, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörler salgılanır (33), (34,35).

TNF salınması ile lökositlerin üzerinde bulunan adhezyon molekülleri aktive edilir, nötrofiller endotel hücrelerine yapışarak aktive olur ve degranülasyon gerçekleşir. Degranülasyon sonunda oluşan toksik oksijen radikalleri ve proteazlar endotel hücresinin hasarlanmasını kolaylaştırmaktadır. Fazla miktarlarda salgılanan sitokinler ile endotel hücrelerinde yaygın hasar gelişmesi sonucu hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği gözlemlenir. Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarılması ile salınan arasıdonik asit metabolitleri olan prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler kapiller geçirgenlikte artıştan sorumludur. Kapiller permeabilededeki artış ve mikrosirkülasyonda kanın göllenmesi; organ yetmezliği hatta şok ile sonuçlanır.

Endotoksinler ile birlikte kompleman sisteminin de aktive olmasıyla kompleman 3a (C3a) ve kompleman 5a (C5a) salınır. Bu komplemanlar mast hücreleri ve bazofilleri uyarır ve histamin gibi hipotansiyon oluşturan vazoaktif mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Nitrit oksit ise endotel hücrelerinden salınır ve yaygın vazodilatasyondan sorumlu bir mediatördür (33), (34,35).

Sepsis fizyopatolojisinde önemli sistemlerden biri olan koagülasyon sistemi endotoksin etkisi ile aktive olur, başlangıçta ekstrinsik yol ve sonrasında intrinsik yolu aktive eder. İnflamatuvar yanıtla bağlı prokoagülan faktörler artış gösterirken; aktifleştirilmiş protein C, antitrombin ve doku faktörü inhibitörleri gibi doğal

antikoagülan faktörler azalır. Bunlar sonuç olarak mikrotrombüs oluşumuna ve damar içi pıhtılaşmaya yol açar (36).

2.5. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Sepsisin başlangıcında ilk belirti ve semptomlar nispeten nonspesifik olsa da ilerleyen zamanlarda karşımıza ateş, hipotermi, takipne, taşikardi, lökositoz veya lökopeni, trombositopeni ve mental durumdaki değişiklikler şeklinde çıkabilir. Ateş sıklıkla infeksiyonun ilk belirtisidir ve TNF- α ve IL-1 β dahil olmak üzere infeksiyona yanıt olarak ortaya çıkan sitokinlerin salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ciltte sıklıkla kılcal damar dolumunun azalması ile hipoperfüzyona bağlı peteşi ve purpura görülebilir (37).

Sepsiste prognoz; yaş, immünolojik durum, komorbiditeler gibi hastanın özelliklerinden ve patojenin tipi, virülansı, infeksiyon bölgesi, aşı, infeksiyonun özelliklerinden etkilenir. Bu özelliklerin kombinasyonları klinik tabloyu ve riski belirleyerek ilerleyici organ disfonksiyonundan ölüme kadar değişebilir. Sepsis kaynaklı organ hasarının temel nedeni perfüzyon ve doku metabolik gereksinimleri arasındaki uyumsuzluktur. İnflamasyona bağlı kardiyak disfonksiyon, sistemik kan hacminin yeniden dağılımı, bozulmuş doku oksijen kullanımı ile hipoperfüzyon durumu, hipotansiyon, azalmış kılcal dolum süresi, benekli cilt ve soğuk ekstremiteler gibi yaygın klinik belirtilere neden olur. Sepsisin erken evrelerinde kızamık ve sıcak cilt görülebilirken, sepsis şoka ilerlerse kan akışının hayati önem taşıyan organlara daha fazla yönlendirilmesi nedeniyle cilt soğuk ve soluk olabilir. Azalan kapiller dolum zamanı, siyanoz gibi hipoperfüzyon bulguları septik şoka gidişatı gösterebilir (38).

Şokun klinik belirtileri: soğuk, nemli ve mavi, soluk veya renksiz cilt gibi periferik bulgular, azalmış idrar çıkışı gibi böbrek bulguları ve oryantasyon bozukluğu gibi nörolojik bulgular, arteriyel hipotansiyon ve değişmiş doku perfüzyonu ile ilişkilidir. Sepsisli hastalarda sistemik vasküler yatakta mikrodolaşım hasarı ve disfonksiyon ile kılcal geçirgenlik artar, etkili vasküler hacim ve sistemik perfüzyon bozulur. Hacim resüsitasyonu veya vazopresör başlangıcından sonra, venöz dönüş artar ve hastalar yüksek kardiyak debi ve düşük sistemik vasküler direnç ile karakterize hiperdinamik bir profile girerler. Bununla birlikte, bu cevaba genellikle depresif bir

miyokard fonksiyonu eşlik eder. Sepsisli hastaların yarısında sağ ventrikül disfonksiyonu vardır ve buna bağlı ölüm riski artar. Yetersiz bir sistemik oksijen iletiminin ve bozulmuş hücrel kullanımının genel etkisi, anaerobik glikolizi artırır ve bunun sonucunda piruvat metabolizmasının bir yan ürünü olan laktat üretimi artar. Sepsisli hastalarda serum konsantrasyonu >2 mmol/L olarak tanımlanan hiperlaktatemi daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (38,39).

Sepsis veya septik şoklu hastaların % 40'ında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülür. ARDS, alveoler hasarın neden olduğu diffüz pulmoner infiltratlar ve proteinden zengin sıvıya artmış pulmoner vasküler geçirgenlik ile karakterizedir. TNF- α veya IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler alveolar bariyer hasarına neden olur. Oluşan alveolar hasar ve ödem fizyolojik ölü alanı arttırır, gaz değişimi bozulur ciddi hipoksemi ve hiperkapni gelişir (38).

İlerleyici organ disfonksiyonunun bir başka hedefi üriner sistemdir ve sepsis veya septik şoklu hastaların yarısından fazlasında akut böbrek hasarı (ABH) görülür. Sepsise bağlı ABH, böbrekte hafif histolojik değişiklik olmakla birlikte böbrek fonksiyonlarında belirgin azalma ile karakterizedir. 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl'lik bir serum kreatinin artışı, 7 gün içinde taban çizgisinden %50 artış veya 6 saatten fazla < 0.5 ml / kg/s'lik idrar çıkışı olması ABH olarak tanımlanır. Sepsis hastalarında ABH gelişmesi artmış mortalite ile ilişkilidir. Akut tübüler nekroza yol açan renal hipoperfüzyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidatif stres ve tübüler apoptoz sepsiste ABH gelişiminde rol oynamaktadır (38,40).

Küçük damarlarda mikrotrombüs oluşumu perfüzyon ve oksijen iletimini bozarak organ hasarına ve işlev bozukluğuna sebep olur. Prokoagülan sisteminin yukarı regülasyonu trombosit tüketimine ve pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesine neden olarak trombositopeniye ve yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) yol açar (41).

Sepsiste karaciğer hasarından hipoksik hepatit ve sepsise bağlı kolestaz olmak üzere iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Sepsiste kardiyak, solunum veya dolaşım yetmezliğine bağlı olarak karaciğer tarafından oksijen iletimi veya kullanımı azalır. Derin hemodinamik değişiklikler, mikrotrombüs oluşumu, sinüzoidal tıkanıklık ve endotel disfonksiyonu, karaciğer perfüzyonunu bozarak daha sonra yaralanmaya ve

hipoksik hepatite yol açar. Sepsise bağlı kolestazda ise obstrüktif olmayan bir intrahepatik hareketin neden olduğu bozulmuş safra oluşumu ve kusurlu akış mevcuttur (41).

Sepsis, beynin ve çevresindeki dokuların doğrudan infeksiyonlarının ötesinde, merkezi sinir sistemine çok çeşitli mekanizmalarla zarar verir ve sistemik perfüzyonun metabolik gereksinimler üzerindeki uyumsuzluğu önemli bir role sahiptir. Şiddetli sistemik hemodinamik instabilite, merkezi sinir sisteminin ince ayarlı perfüzyon düzenleme mekanizmalarını bozar ve beyin iskemik lezyonlarına yol açabilir (41).

2.6. SEPSİSTE BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteçler kan ve diğer vücut sıvılarında inflamatuvar durumları ayırt etmeye yardımcı olan, tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan moleküllerdir. İdeal bir biyobelirteç: hızlı, ucuz, basit ve otomatize analiz yöntemiyle saptanabilmeli; biyokimyasal olarak stabil ve küçük kan hacminde çalışılabilmelidir; sonuçları standardize edilmiş olmalı ve eşik değeri iyi belirlenmiş olmalıdır; duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalıdır; bakteriyel ya da viral patojeni ayırt edebilmelidir; sepsis ve infeksiyöz olmayan SIRS durumlarını ayırt edebilmelidir; prognoz ve tedavinin izleminde kullanılabilmelidir. Sepsis tanı ve tedavi takibinde birçok biyobelirteç kullanılmasına rağmen hiçbirinin klinik uygulamada rutin olarak kullanılması için özgüllüğü veya duyarlılığı yeterli değildir. Sepsisin tedavisinde erken tanı konulması ve antimikrobiyal tedavinin hemen başlanması çok önemlidir (42).

Sepsis için çoğu inflamatuvar sürecin ara ürünleri olan 178'den fazla belirteç bulunmuştur (43). Lökosit sayısı (WBC), C-reaktif protein (CRP) ve IL-1 sepsis tanısında kullanılan belirteçlerdir. Presepsin de son zamanlarda sepsis tanısına yardımcı olmak için alternatif bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (43). Prokalsitonin (PCT) ve CRP yaygın olarak kullanılmaktadır ancak sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etme veya sonucu tahmin etme konusunda sınırlı yeteneklere sahiptir (42). PCT, sepsis tanısı için önemlidir ancak bakteriyel ve viral infeksiyonları ayırt etmek için, prokalsitonin de tek başına yeterli değildir (44). Sepsis yanıtının karmaşıklığı göz önüne alındığında sepsis tanısında biyobelirteçlerin kombinasyonu daha etkili olabilir (45). Sepsiste bakteriyemi tespiti için hassas ve

spesifik olan infeksiyonun ciddiyeti ve prognozu ile de ilişkili, ideal bir biyobelirtece ihtiyaç vardır (42).

2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, Tillet ve Francis tarafından ilk olarak 1930 yılında *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumlarında keşfedildi ve "fraksiyon C proteini" olarak isimlendirildi [9]. *S. pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridini çökeltme kapasitesi ile isim verilen CRP, tanımlanmış ilk akut faz proteini olup bulunduğu dönemde inflamasyonun ve doku hasarının son derece hassas bir sistemik belirteciydi (46).

TNF- α , IL-1 β ve IL-6, doğal bağışıklık sisteminin doku hasarı veya infeksiyona ilk tepkisine aracılık eden sitokinlerdir. TNF- α ve IL-1 β endotel hücrelerini aktive ederek dolaşımdaki polimorfonükleer lökositleri hasarlı bölgeye çekerler ve aynı zamanda dolaşıma girerek ateşe ve diğer sistemik semptomlara neden olurlar. CRP üretimi IL-1 β , IL-6 ve TNF- α tarafından tetiklenir ve akut faz yanıtı sırasında hepatositler tarafından CRP'nin serum konsantrasyonu artırılır. Bu üç sitokin sepsisin biyobelirteçleri olarak potansiyel olarak yararlı ve SIRS'nin özelliklerinden sorumludur(47).

CRP, IL-6 tarafından stimülasyona yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen pozitif bir akut faz proteindir. CRP'nin hepatik sentezi infeksiyon başlamasından 6 ila 8 saat sonra başlar ve pik konsantrasyonlara 36 ila 50 saat sonra ulaşılır. Nöronlarda, aterosklerotik plaklarda, lenfositlerde ve adipositlerde CRP sentezi olmasına rağmen, bu sentezin serum konsantrasyonları üzerinde etkisi çok azdır. CRP'nin bu yerel üretimi, lokal hücre hasar için bir belirteç olabilir ve lokalize inflamasyonun bir sürecidir. CRP'nin parçalanması karaciğer tarafından gerçekleştirilir. CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır bu nedenle CRP üretimini uyarıcı patolojik süreçlerin yoğunluğunu doğrudan yansıtır ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Uyarıcı tamamen durduğunda dolaşımdaki CRP konsantrasyonu plazma CRP klerensi oranında hızla azalır (46), (48).

CRP bakteriyel, viral ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlar arasında ayırım yapmada tek başına yeterli değildir. Bu nedenle tanı koymada yardımcı olmak

için sıklıkla diğer biyobelirteçlerle kombinasyon halinde kullanılmıştır. İnfeksiyöz bir tanı konduktan sonra tedaviye yanıtını takip etme amaçlı da kullanılmıştır (49).

Sepsis tanısını koymada bakteri kültürü yüksek özgüllüğe sahiptir, fakat uzun bir inkübasyon süresi gerekmesinden dolayı tedavinin gecikmesine ve antibiyotiklerin gereksiz kullanılmasına sebep olur. Hızlı ve doğru hastalık teşhisi klinisyenlerin hastalığı uygun bir zamanda doğrulamasına ve gerekli tedavi kararlarını vermesine yardımcı olabilir (50). Geniş kullanılabilirlik, iyi tekrarlanabilirlik ve düşük maliyet nedeniyle, CRP önemli bir biyobelirteç olabilir (48).

2.6.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin, kalsitoninin öncüsüdür ve serum konsantrasyonları normal koşullar altında genellikle çok düşüktür. Sağlıklı bireylerde PCT, tiroid C hücrelerinde, kromozom 11 üzerinde bulunan bir CALC-1 geninden üretilir ve mRNA ürünü preprokalsitonin olarak bilinir (44). Daha sonra 116 amino asit prokalsitonine modifiye edilir ve 3 ayrı moleküle ayrılır; aktif kalsitonin (32 amino asit), katakalsitonin (21 amino asit) ve N-terminal prokalsitonin (57 amino asit). Tiroid C hücrelerinde oluşan tüm PCT, kalsitonine dönüştürülür böylece dolaşıma PCT salınmaz ve sağlıklı deneklerde PCT seviyesi çok düşüktür (0.05 ng / mL). Kalsitonin hormonu, kalsiyum ve fosforun homeostazında görev alır. İnflamasyon sırasında, PCT üretimi lipopolisakkarit (LPS) veya mikroorganizmalardan gelen toksik metabolitler tarafından indüklenen doğrudan yol ve IL-6, TNF- α , vb. gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler tarafından indüklenen dolaylı yol olmak üzere esas olarak 2 mekanizma ile gerçekleşir (44). Şiddetli bakteriyel infeksiyon sırasında tiroid bezinin C hücreleri veya akciğer ve bağırsağın nöroendokrin hücreleri tarafından PCT sentezlenir, salınır ve serum konsantrasyonları artar. PCT konsantrasyonları, bakteriyel infeksiyonlarda 2 ila 3 saat içinde hızla artar ve CRP'den daha kısa bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle, PCT erken sistemik bakteriyel infeksiyonları tahmin etmek için iyi bir parametredir ve tanının doğruluğunu artırabilir, antibiyotik tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek ve klinik sonuçları tahmin etmek için kullanılabilir (51).

Çalışmalarda sepsis atağından sonra sağ kalan hastalarda, mortal seyredenlere göre daha düşük PCT seviyeleri gösterilmiştir. Arora ve ark. yapmış olduğu bir

çalışmada sepsisin erken evrelerinde prokalsitonin düzeyleri, mortal seyredenlere göre sağ kalanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (52).

2.6.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NEU/LENF)

Dolaşımdaki lökositler stresli olaylar karşısında genellikle nötrofil sayılarında artış ve lenfosit sayılarında düşüş ile fizyolojik immün tepki gösterirler. Polimorfonükleer nötrofiller, enfeksiyona karşı ilk hücresel savunmada görev alırlar ve doğal bağışıklık sisteminin temelini oluştururlar. Lenfositler, edinilmiş bağışıklıkta rol oynayan farklı özelliklere sahip heterojen hücre gruplarıdır. Lenfopeni, apoptotik süreçlere bağlı şiddetli sepsiste mortalitenin bir göstergesi olabilir (53). NEU/LENF, tam kan sayımı değerlerine dayanan sistemik inflamasyonun bir göstergesidir ve inflamatuvar hastalığın ilerlemesi ile artar. Kaşeksi gibi bazı durumlarda, nötrofil sayısı artmayabilir bu da yanlış negatif olarak değerlendirilmesine sebep olabilir (54).

Apoptoz, lenfoid sistemin oluşumunda önemli bir role sahiptir. Kendi kendine reaktif reseptörleri bulunan lenfositler, organizmayı uygunsuz saldırılardan korumak için apoptoz ile ortadan kaldırılırlar (55). Lenfosit apoptozu derin bir lenfosit kaybına yol açmakta ve septik şok gelişiminde rol oynamaktadır. Sepsiste lenfosit apoptozunun inhibisyonunun sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir (56).

Çeşitli stresli olaylara karşı dolaşımdaki lökositlerin yanıtı genellikle nötrofil sayılarında artış ve lenfosit sayılarında düşüş ile karakterize edildiğinden, her ikisinin de oranı klinik yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Tıbbi acil durumlarda kritik hastalarda bakteriyeminin bir göstergesi olarak lenfopeni ve NEU/LENF oranının sistemik inflamasyonu değerlendirmek için umut verici basit bir yöntem olduğu gösterilmiştir (57).

2.6.4. Trombosit Sayısı

Trombositopeni, yoğun bakım hastalarında mortalite için risk belirteçidir ve düzensiz konak yanıtı ile ilişkilidir. Sepsis sırasında ortaya çıkan trombositopeninin başlıca nedenleri trombosit üretiminin azalması, hemodilüsyon, trombosit tüketimi, küçük damarlarda trombositlerin sekestrasyonunun artması ve trombositlerin immün aracılı yıkımıdır. Pıhtılaşmanın yaygın aktivasyonu ile karakterize, intravasküler fibrin oluşumu ve nihayetinde küçük ve orta büyüklükteki damarların trombotik tıkanıklığı

ile sonuçlan DIC sepsisin şiddetli formlarında meydana gelebilir. Devam eden pıhtılaşmadan kaynaklanan trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aynı anda kullanılması ve tükenmesi ciddi kanamaya neden olabilir (58).

Trombositler sitokin salgılamaları, bakteri ve endotel ile etkileşime girip mikrotrombüs oluşumuna katkıda bulunabilmesi nedeniyle sepsiste biyobelirteç olarak önerilmiş ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin yönlendirilmesinde ve aktive edilmesinde, periferik damarlarda lökosit yuvarlanması, yapışması ve transmigrasyonunda trombositler çok önemli bir role sahiptir. Trombositlerle etkileşen lökositler platelet-lökosit kompleksleri (PLC'ler) oluşturular ve bu kompleksler invivo olarak ölçülebilir. Artan PLC sayıları enfeksiyon ve inflamasyonda daha fazla sayıda reseptör eksprese eder ve artmış bakterisit kapasitesi ile PLC'lerin sayısının azalması çoklu organ yetmezliğinin ilerlemesi ile ilişkilidir (59).

Sepsis sırasında organ yetmezliğine yol açan ana nedenler immün yanıtın denge halinde olmaması ve koagülasyon sisteminin aktivasyonudur. Trombositler inflamasyon ve hemostazda majör efektör hücrelerdir ve hiperinflamasyon, yaygın intravasküler pıhtılaşma gelişimini katalize ederek çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunurlar. Trombositlerin uygunsuz birikimi ve aktivitesi, akut akciğer hasarı ve akut böbrek hasarı gibi sepsis ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde anahtar rol oynar (60).

2.6.5. Serum Laktat Düzeyi

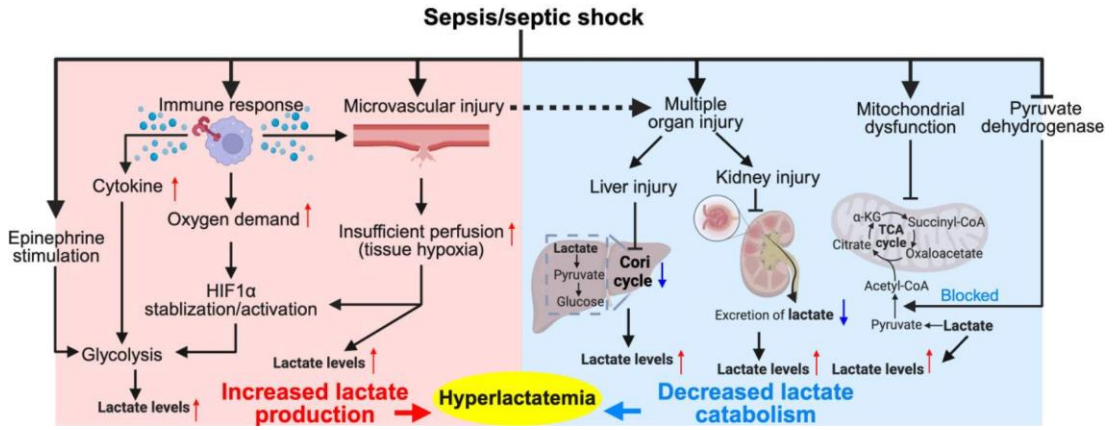
Piruvat metabolizmasının son ürünü olan laktatın yüksek düzeyleri travma, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda laktat seviyeleri, sepsisteki hastaların tedaviye yatkınlıklarını belirlemek için risk değerlendirmesinde kullanılmıştır (61).

Laktat, insan vücudunda kaslar başta olmak üzere çoğu doku tarafından üretilir. Normal koşullar altında karaciğer tarafından hızla temizlenir, böbreklerle de az miktarda atılır. Aerobik koşullarda, glikoliz yoluyla piruvat üretilir, sonrasında büyük ölçüde laktat üretimini atlayarak Krebs döngüsüne girer. Anaerobik koşullarda, glikolizin son ürünü laktattır ve glukoneogenez için bir substrat olarak Cori döngüsüne katılır (62). Laktat üretimi oksidatif kapasiteyi aşarsa artan laktat genellikle bir

protonla birlikte hücrelerin dışına taşınır. Plazma laktatındaki artışın neden olduğu pH'daki azalma böbrek tarafından algılanır ve idrardaki güçlü iyon farkı azaltılarak plazma pH'ının normale döndürülmesi sağlanır (63).

Laktik asit seviyeleri doku hipoperfüzyonu göstermede faydalı bir belirteçtir (62). Oksijen iletimindeki eksiklik (doku hipoksisi) veya bozulmuş oksijen ekstraksiyonu, periferik şant, stres ve artmış adrenerjik stimülasyon gibi çeşitli durumlarda hiperlaktatemi görülebilir. Sepsiste organ fonksiyonundaki bozulmanın altında yatan yaygın mekanizma ne olursa olsun (yani, oksijen taşınmasında veya oksijen kullanımında bozulma), sonuçta laktat üretiminde artış ve oksidasyonda azalma olduğu ve bunun hiperlaktatemiye yol açtığı görülmektedir. Hiperlaktatemi sepsiste mortalitenin en güçlü göstericilerindendir. Laktat sepsisli hastalarda hastalık şiddetini ve sonucunu tahmin etmeye yardımcı olabilir (63).

Laktat, kan basıncından bağımsız olarak, doku hipoksisini ve hastalık şiddetini değerlendirmek için önemli bir belirteçtir. Laktat yüksekliği, oksijen kaynaklarının yetersizliği (tip A hiperlaktatemi) veya doku hipoksisi ile ilgisi olmayan faktörlerden (tip B hiperlaktatemi) kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalar, septik şok hastalarında sıralı kan laktat ölçümlerinin sonraki çoklu organ yetmezliğini tahmin etmede değerli olduğunu göstermektedir. Sepsis ve septik şokta, laktat seviyeleri bağışıklık tepkisi, doku hipoksisi ve metabolik değişikliklerden etkilenmektedir. Hiperlaktatemiye sebep olan faktörler: immün hücrelerin aktivasyonu, epinefrin stimülasyonu ile birlikte glikolizi artıran ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa'yı (HIF1 α) stabilize eden sitokin üretiminin artması, mikrovasküler yaralanmaya bağlı doku hipoksisi, karaciğer ve böbreklerdeki laktatı tekrar glikoza dönüştüren Cori döngüsünün organ disfonksiyonuna bağlı sepsiste bozulması ve laktat katabolizmasının azalması, piruvatın trikarboksilik asit döngüsü ara ürünlerine dönüşümünü bozan ve laktat birikimini şiddetlendiren mitokondriyal disfonksiyon. Hiperlaktatemi, metabolik sıkıntının bir belirticidir ve sepsis yönetiminde terapötik müdahale için yardımcı olur (64).



Şekil 2.Sepsis/septik şokta hiperlaktemi patofizyolojisi

2.7. SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.7.1. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Sepsisli hastaların prognozunu öngörmeye yardımcı olmak için bir dizi skorlama sistemi geliştirilmiştir. SOFA sepsis tanısı için organ fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan skorlama aracıdır [64]. SOFA skoru, 1994 yılında geliştirilmiştir ve amaç, hastalarda zaman içinde organ işlev bozukluğunun derecesini nicel ve mümkün olduğunca objektif olarak tanımlamaktır (65).

SOFA skorunda solunum, kardiyovasküler, hepatik, koagülasyon, üriner ve nörolojik sistemlerin her biri için birer tane olmak üzere altı farklı skora dayanır ve her biri 0'dan 4'e kadar puan alır. Artan puan kötüleşen organ disfonksiyonunu gösterir. Günümüzde YBÜ'lerde morbiditenin günlük izlenmesinde ve mortalite değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (66). Temel SOFA puanı hastanın önceden enfeksiyonu olduğu bilinmediği sürece sıfır olduğu varsayılmalıdır. Hasta SOFA skoru 2 veya daha fazla olduğunda genel mortalite riskinin arttığı düşünülmektedir (9).

Tablo 3. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı (9)

	0	1	2	3	4
Solunum: PaO₂/FiO₂(mmHg)	≥ 400	<400	<300	<200	<100
Kardiyovasküler: (Dozlar mcg/kg/dk)	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin<5 veya Dobutamin	Dopamin 5.1-15 veya Epinefrin≤0.1 veya Norepinefrin≤0.1	Dopamin>15 veya Epinefrin>0.1 veya Norepinefrin>0.1
Karaciğer: Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Koagülasyon: Platelet sayısı10³/μl	≥150	<150	<100	<50	<20
Böbrek: Kreatinin(mg/dL) yada İdrarçıkışı (ml/gün)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
Santral Sinir Sistemi: GlaskowKoma Skorlaması	15	13-14	10-12	6-9	<6

Solunum SOFA skorunun değerlendirilmesinde arteriyel parsiyel oksijen basıncını ölçmek için invaziv arteriyel monitörizasyon ve ardından PaO₂/Fio₂ oranı hesaplanır. PaO₂/Fio₂ oranı, kalıcı arteriyel kanülü olan hastalar için günün herhangi bir bölümünde hesaplanır ve solunum SOFA skorunu hesaplamak için kullanılan 24 saatlik süre içinde en düşük değer alınır. Günlük kardiyovasküler SOFA skorunu hesaplamak için 24 saatlik süre için en yüksek kardiyovasküler destek seviyesi kullanılır (65).

Acil durumlarda yatak başı hızlı değerlendirme sağlayan bir diğer skorlama ise hızlı SOFA (qSOFA) skorudur. Bu skorlama sistemi şüpheli infeksiyonu olup kötü prognoz beklenen hastalarda kolay ve hızlı değerlendirme amaçlı oluşturulmuştur. Hipotansiyon olup olmaması, bilinç durumu, takipne varlığı değerlendirilmekte ve üç kriterinden en az ikisinin varlığıyla beraber şüpheli ya da kanıtlanmış infeksiyon durumu olması sepsis için klinik tanı kriteri olarak tanımlanmaktadır (9).

2.7.2. APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Yoğun bakım ünitesine başvuran sepsisli hastalarda hastalığın şiddetini analiz etmek ve mortaliteyi tahmin etmek için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE), basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru (SAPS) gibi birçok farklı skarlama sistemi kullanılmaktadır. Skarlama sistemleri, yoğun bakım ünitesindeki hastaların sonuçlarını karşılaştırır ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılır. Tahmine dayalı bir puanlama sistemi seçerken doğru bir şekilde tahmin eden bir skor kullanma, faktörler arasında fizibilite, kullanım kolaylığı ve maliyet önemlidir. YBÜ'ne kabul edilen tüm hastalık kategorilerindeki kritik hastalar için APACHE II ve III skorları sırasıyla 1985 ve 1991'de geliştirilmiştir. APACHE II ve III skorlarında kronik sağlık durumunun değerlendirildiği fizyolojik değişkenlerin sayısı 12'ye karşı 17 olarak değişir ve toplam puanda farklılık gösterirler. APACHE III, APACHE II'ye göre daha karmaşık, zaman alıcı, daha fazla değişkene sahiptir ve veri toplama daha fazla zaman alır. APACHE II, septik hastalarda hastane mortalitesini tahmin etmede APACHE III kadar iyidir (67).

Yeni skarlama sistemleri geliştirilmesine rağmen, akut fizyolojik değişken (Glasgow koma skalası (GKS), hematokrit, kreatinin, sodyum, potasyum, kalp hızı, solunum sayısı, arteriyel pH, ateş, ortalama kan basıncı, oksijenizasyon, beyaz küre sayısı), önceki sağlık durumunun başlangıç değerleri ve yaşa bağlı olarak 0 ile 71 puan arasında değişen APACHE II sık kullanılmaktadır (68). Akut fizyolojik değişkenler başlangıç değerlerine, yaşa ve önceki sağlık durumuna bağlı olarak 0 ile 71 arasında değişen bir puan skoru oluşturur. Daha yüksek bir puan alması hastalığın daha şiddetli olduğunu ve mortalite riskinin yüksek olduğu anlamına gelir. Günümüzde çoğu çalışmada, hastaların sonuçlarını tahmin etmek için hastaneye yatıştan sonraki 24 saat içinde APACHE II skoruna yer verilmektedir (Tablo 4)(69).

Tablo 4. APACHE II skorlaması

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
SOLUNUM HIZI(SS/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
OKSİJENİZASYON a-fio2 0.5A-aDo2(mmHg) b-fio2<0,5 Pao2(mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200 >70	70-61		55-60	<54
KALP ATIM SAYISI (vuru/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
ORT.ARTER BASINCI (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
ISI (REKTAL)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
ARTERİYEL PH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.32-7.25	7.24-7.15	<7.14
SERUM POTASYUM (mMol/L)	≥7.7	6.9-6		5.9-5.5	5.4-3.5	3.4-3	2.9-2.5		<2.4
SERUM SODYUM (mMol/L)	≥180	179-160	159-155	154-150	149-130		129-120	119-111	≤ 110
SERUM KREATİNİN (%mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
HEMATOKRİT (%)	≥60	59.9-50		49.9-46	45.9-30		29.9-20		<20
LÖKOSİT (uLx1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
NÖROLOJİK PUAN	15-GKS								
APACHE II SKORU A()+B()+C()=									
A-TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS) 12 verinin toplanması	B-YAŞ PUANLARI <44-0 45-54 -2 55-64 -3 65-74 -5 >75 -6				C-KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immün supresyon öyküsü varsa* a- Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan b- Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.				

2.8. SEPSİSTE TEDAVİ

Erken başlanan ve etkili sıvı replasmanı, sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu açısından çok önemlidir. Başlangıç sıvı resüsitasyonu, ilk 3 saat içinde 30 mL / kg kristalloid mayi tedavisi verilmesi şeklinde önerilmektedir. Sepsise bağlı hipoperfüzyon, organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon ve hiperlaktatemi ile kendini gösterebilir. Sepsis şüphesi olan her hastadan yeni bir antimikrobiyal başlamadan önce iki veya daha fazla kan kültürü seti alınması önerilmektedir (41).

Sepsis tedavisinde yeni gelişmeler olmasına rağmen mortalite oranı %20 ile %80 arasında seyretmektedir. Mortalite oranları etken mikroorganizmaya göre farklılıklar göstermektedir: Gram negatif bakteriyel sepsiste %45-50, Gram pozitif bakteriyel sepsiste %20-30 ve anaerobik sepsiste %15-30'dur. Şok, DİC, ARDS ve diğer organ yetmezliği komplikasyonları gelişmesi durumunda mortalite oranı yükselmektedir (70).

Yoğun bakım ünitesinde zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Hastaneye başvurduktan sonraki 4-8 saat içinde antibiyotik uygulandığında mortalitede anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (71). Mevcut Sepsis Hayatta Kalma Kampanyası önerilerinde sepsis tanısı konulduktan sonraki 1 saat içinde antibiyotik verilmesi yer almaktadır. Erken hemodinamik optimizasyon, acil servis bakımının ilk 6 saati içinde şiddetli sepsis veya septik şok vakalarında taşikardiyi önlemek için merkezi venöz basınç ölçümü yapılarak intravasküler hacmin, ortalama arteriyel basınç ile kan basıncının izlenmesi ve sistemik oksijen iletimi ile oksijen ihtiyacı arasındaki dengenin sağlanması ile yeterli oksijen iletiminin elde edilmesini hedefler (71).

Sepsis semptom ve bulgularının ortaya çıkmasından sonraki ilk altı saat önemlidir ve çoğunlukla aktif mikroorganizmanın belirlenmesine kadar geçen sürede antibiyotikler ampirik olarak başlanır. Septik şok tedavisinde temel amaç kan hacminin düzenlenmesi ve yeterli doku perfüzyonunun sağlanmasıdır. Doku perfüzyonunu sağlamak için ilk yapılacak olan yeterli bir sıvı replasmanını düzenlemektir. Vazoaktif ilaçlar sıvı tedavisi ile sıvı açığı karşılanan "pulmoner kama" basıncı 15-18 mm Hg olmasına rağmen hala hipotansiyonu olan hastalarda tedaviye eklenebilir. Mortalite riskini azaltması nedeniyle kortikosteroidler de sepsis tedavisinde kullanılmaktadır

(70). Septik şoku olan ve vazopresör tedavisi için devam eden gereksinimi olan yetişkinlerde; hedef MAP'yi korumak için başlangıçtan sonra en az 4 saat boyunca 0.25 mcg / kg / dk $\geq$ norepinefrin veya epinefrin ihtiyacı olan hastalarda günde toplam 200 mg dozunda intravenöz (IV) hidrokortizon önerilmektedir. Bu doz, 6 saatte bir 50 mg IV şeklinde ya da sürekli infüzyon şeklinde verilebilir (18).

Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır ve tedavinin hızlı bir şekilde başlanması önerilmektedir. Sepsis'e bağlı hipoperfüzyon veya septik şok gelişen hastalarda, 2016 SSC kılavuzuna göre resüsitasyon sonrasındaki ilk 3 saat içinde en az 30 mL/kg IV kristalloid sıvı verilmesini önerilmektedir (72). Hastalarda ilk resüsitasyondan sonra çoğunlukla sürekli sıvı uygulaması sıvı birikimi riski ve sıvı aşırı yüklenmesi, özellikle uzun süreli ventilasyon, akut böbrek hasarının ilerlemesi gibi riskler oluşmaktadır ve bunun dengelemek gerekir. Aşırı ve az resüsitasyondan kaçınmak için, intravasküler hacim durumunun ve organ perfüzyonunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Santral venöz basınç, sistolik kan basıncı ve kalp hızı, tek başına sıvı durumunun gösterilmesinde zayıf belirteçlerdir. Kardiyak debi ölçümüyle birlikte pasif bacak kaldırma, sıvı yüklemesine karşı atım hacmi ölçümleri, mekanik ventilasyon tarafından indüklenen intratorasik basınçtaki değişikliklere yanıt olarak sistolik basınç, nabız basıncı, atım hacminde değişiklikler gibi dinamik ölçümler; statik tekniklere kıyasla sıvı yanıtını tahmin etmede daha fazla doğruluk göstermiştir (18).

Olası septik şok riski yüksek olan yetişkinler için, antimikrobiyallerin resüsitasyondan sonraki bir saat içinde başlanması önerilmektedir. Şok olmadan sepsis olasılığı olan yetişkinler için, akut hastalığın infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan nedenlerinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir. Hasta hızlı değerlendirilmeli, anamnez alınmalı, klinik muayene yapılmalı, akut hastalığın hem infeksiyöz hem de infeksiyöz olmayan nedenleri için testler yapılmalı ve sepsisi taklit edebilen akut durumlar 3 saat içinde tanımlanmalıdır. Artan antimikrobiyal direnç ve antibiyotikle ilişkili zararlar göz önünde bulundurulduğunda uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi ile aradaki denge sağlanmalıdır (73).

Sepsis ve septik şokun resüsitasyonunda sıvı tedavisi önemlidir. Sepsis ve septik şoklu hastaların resüsitasyonunda kolloidlerin uygulanmasının kristalloid solüsyonlara kıyasla net bir faydasının olmaması, kristalloid solüsyonların kullanımını

desteklemektedir. Kristalooidler, ucuz ve yaygın olarak bulunabilme avantajına sahiptir. Albüminin ise teorik olarak onkotik basıncı sürdürme olasılığı kristalooidlerden daha yüksek olmasına rağmen, daha maliyetlidir ve rutin kullanımı ile net bir faydası yoktur. Sıvı resüsitasyonunda ilk seçenek olarak dengeli kristalooidlerin verilmesi ve yüksek hacimlerde kristalooid kullanıldığı durumlarda albümin ile verilmesi önerilmektedir. 2021 klavuzunda Jelatin ve hidroksietil nişasta (HES) solüsyonlarının kullanılması ise önerilmemiştir (39)

Septik şoklu yetişkinler için, birinci vazopresör ajan olarak norepinefrin kullanılması, norepinefrin bulunmadığı ortamlarda, alternatif olarak epinefrin veya dopamin kullanılabileceği şeklinde öneri bulunmaktadır. Dopamin ve epinefrin kullanırken aritmi riski taşıyan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Norepinefrin verilmesine rağmen yetersiz ortalama arter basıncı (MAP) seviyelerine sahip septik şoku olan yetişkinler için, norepinefrin dozunu arttırmak yerine vazopressin eklenmesi önerilmektedir. Norepinefrin ve vazopressine rağmen septik şoku olan ve MAP düzeyleri yetersiz olan yetişkinler için epinefrin eklenmesi önerilmektedir. Septik şoklu yetişkinler için terlipressin kullanımı önerilmemektedir (18).

2.9. KALPROTEKTİN

2.9.1. Kalprotektin Tanımı

Kalprotektin (CLP), ilk olarak 1965 yılında sığır beyninden nöral proteinler olarak ekstrakte edilen S100A8 ve S100A9 tarafından oluşturulan bir heterodimerdir. Bu iki S-100 kalsiyum bağlayıcı özellik gösterir ve granülositlerde yüksek oranda eksprese edilir (74). Kalsiyum bağlama ve *Candida albicans*'a karşı antimitotik aktiviteden dolayı Kalprotektin ismi verilmiştir (75). Monosit hücre membranı ve nötrofil sitoplazmasında bulunan peptid, konağın patojen ile karşılaşmasından hemen sonra salınarak inflamasyon boyunca lökositlerin endotel ve ekstraselüler matrikse adezyonunu sağlar ve aynı zamanda çinko şelatasyonu ile antimikrobiyal etkinlik gösterir (76).

Nötrofiller tarafından eksprese edilen CLP, nötrofillerin çözünür sitozolik protein içeriğinin üçte ikisini temsil eder. Bunun yanısıra monositlerde, makrofajlarda, epitel hücrelerinde ve trombositlerde çeşitli seviyelerde CLP bulunabilir. İnflamasyon ve CLP ilişkisi üzerinde uzun zamandır çalışılmaktadır. CLP'nin küçük boyutta olması,

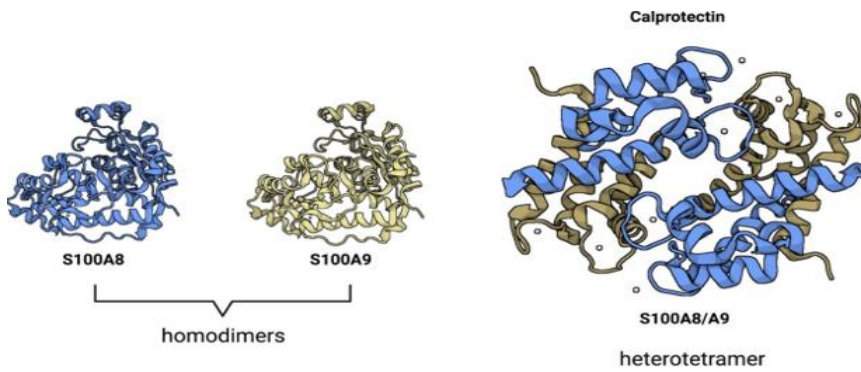
doku ve kan arasında kolay difüze olması ve enzimatik bozulma direnci gibi özellikleri onu nötrofil aktivasyonunun hassas bir belirteci haline getirmiştir. Sepsis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, miyokard enfarktüsü ve romatolojik hastalıklar gibi birçok infeksiyon ve inflamatuvar hastalık türünde CLP seviyeleri yüksek bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile yakından ilişkilidir (77). Nötrofillerden salgılanma mekanizması tam olarak açıklanamayan ancak Golgi'den bağımsız bir yolla salgılandığı düşünülen CLP'nin tanısal amaçlar için önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir. Normal koşullarda, insan serumundaki CLP konsantrasyonu 1 µg/ml'den azdır ve inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, kistik fibrozis, kronik bronşit, otoimmün hastalık, nörodejeneratif bozukluklarda artabilir (78).

2.9.2. Kalprotektinin Yapısı ve Biyolojisi

CLP, kalsiyum bağlayıcı S100 lökosit proteinleri ailesinin bir üyesidir. İnsanlarda kromozom 1 (q21) üzerinde bulunan 93 aminoasit kalıntısından oluşan S100A8 ve 113 aminoasit kalıntısından oluşan S100A9 olmak üzere iki monomerden oluşan bir proteindir (75). S100A8 ve S100A9 proteinleri; kalsiyum bağlanmasını sağlayan ve CLP kompleksini oluşturan iki alfa heliks yapıdan oluşur. Kalsiyumun bağlanmasıyla birlikte, iki heterodimer, kendi kendine birleşerek heterotetramer oluşturur (79). CLP nötrofillerde bol miktarlarda sentez edilmesinin yanında monositler, dendritik hücreler, aktive edilmiş makrofajlar, oral keratinositler ve skuamöz mukozal epitel tarafından da eksprese edilir ve ekspresyon inflamasyon sırasında indüklenebilir (74),(75). Aktive edilmiş veya hasar görmüş hücreler tarafından hücre dışı salınan CLP hasarla ilişkili moleküler model (DAMP) görevi görür, fizyolojik ve patolojik çeşitli yanıtlara aracılık eder. Hücre döngüsü ilerlemesi, hücre sağkalımı, proliferasyon, farklılaşma ve hücre göçünü içeren çok sayıda hücresel süreçte rol alır. CLP önemli bir epitel bariyer fonksiyonuna sahiptir ve hem immün savunmada hem de homeostazda uygun seviyelerine ihtiyaç vardır (77). CLP'nin travma, infeksiyon, ısı, stres ve diğer birçok inflamatuvar süreç sırasında salgılanması artar (74). İnsanlarda S100A8 ve S100A9 ekspresyonunun kontrolünde bakteriyel antijenler ve inflamatuvar mediyatörler; monositlerde lipopolisakkaritler (LPS), tümör nekroz faktörü-alfa gibi çeşitli hücresel yollar ve ilgili transkripsiyon faktörleri etkilidir. CLP'nin hücre dışına salgılanmasında protein kinaz C tarafından kontrol edilen, yeni bir lökosit aktivasyon mekanizması etkili olabilir (79).

Lipopolisakkaritler veya kemokinler tarafından uyarılma sonucunda nötrofillerde ekspresyonu artan CLP hücre dışı sıvıya geçişi ile sinyal iletimi, hücre homeostazı ve inflamasyon gibi çeşitli biyolojik süreçler tetiklenir. Birçok bağışıklık hücresinin yüzeyinde değişen afiniteye sahip CLP reseptörleri tanımlanmıştır. CLP reseptörlerinin ligandlarına bağlanması, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı gibi inflamatuvar sinyal yollarını aktive eder. CLP doğuştan gelen hücre yüzeyi reseptörleri olan gelişmiş glikasyon son ürünleri için reseptör (receptor for advanced glycation endproducts; RAGE) ve Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) için uyarıcı bir ligand işlevi görür bunlar yoluyla endotel hücrelerine bağlanır, hücre-hücre temaslarını zayıflatır ve sonuç olarak endotelin geçirgenliğini değiştirir (80).

CLP nötrofil kemotaksisini ve endotelial yapışmayı tetikler, bakteriyel enzimatik fonksiyonlara, hücresel homeostazise ve sinyal kaskadları için önemli olan metal iyonlarının şelasyonu ile antimikrobiyal aktivite gösterir. CLP aynı zamanda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonlarını da uyarır (75). Monositler S100A9 ile uyarıldığında oksidatif stres ile ilişkili olarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α salgılandığı, S100A9 inhibe edilmesiyle miyeloid hücrelerdeki proinflamatuvar sinyal yolların bloklandığı görülmüştür (81,82). Makrofajlarda S100A8 ve S100A9'un aşırı ekspresyonunun ise anti-inflamatuvar IL-10 salgılanmasını indüklediği gözlenmiştir. CLP akut inflamasyonda görev almasının yanında hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozisi de düzenler. CLP doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ederek interferon gama ekspresyonunu arttırmaktadır (75).



Şekil 3. Kalprotektinin yapısı (S100A8 ve S100A9 proteinleri) (83)

2.9.3 Sepsisli Hastalıklarda Kalprotektin

Nötrofiller tarafından salınan kalsiyum bağlayıcı bir protein olan CLP enfeksiyona karşı konak bağışıklık tepkisinde önemli bir erken alarmindir. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı için dışkıda bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmış olsa da serum CLP, gözlemsel çalışmalarda akut enfeksiyonlar ve sepsis için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada, ciddi enfeksiyonlarda ve sepsiste çoklu organ yetmezliğini öngörmeye CLP'nin değeri araştırılmıştır.

Sepsiste serum CLP ekspresyon düzeyinin artacağı ve yüksek tanısal değere sahip olabileceği düşünülmektedir. CLP konak-patojen etkileşiminden hemen sonra nötrofiller ve monositler tarafından salınır; antimikrobiyal, kalsiyum ve çinko bağlayıcı heterokompleks bir proteindir. CLP birçok inflamatuvar durumda tanı koymak için önerilmiş olup basit bir ELISA tekniği ile vücut sıvılarında tespit edilebilir. Bu sayede sepsis yönetimi zamanında sağlanabilir, mortalite oranları azaltılabilir ve gereksiz antibiyotik tedavisinden kaçınılabilir (84), (85).

Yapılan çalışmalarda CLP'nin sepsis ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Amniyotik sıvıdaki CLP, neonatal sepsisin güçlü bir göstergesi olabilir (86). Artmış CLP, spontan bakteriyel peritonit ile ilişkilidir ve mortalite etiyolojisi olabilir (87). Çalışmalar bakteriyel sepsiste tanı koymada ve sepsisli kritik hastalarda mortaliteyi öngörmeye serum CLP düzeylerinin arttığı görülmüştür (88).

PCT ve CRP sepsiste en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. Ancak sepsis tanısında özgüllükleri sorgulanmakta ve daha iyi sepsis biyobelirteçlerine sürekli ihtiyaç artmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlara ilk yanıt verenlerden birisi nötrofil granülositleridir ve nötrofil aktive edildiğinde, sitozolde en fazla olan proteinlerden olan CLP'dir. CLP'nin erken salınımı ve hızlı test geri dönüş süreleri serum CLP'nin klinik kullanımı ile faydalı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Yoğun bakım ünitesinde izlenen sepsis tanılı hastalarda CLP düzeylerinin tanıs ve prognostik rolü: prospektif çalışma” konulu çalışmamız, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 03.03.2023 tarihli ve 129 sayılı etik kurul onayı ile yapıldı.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 08.05.2023 tarihli onay ve 23.TUS.005 numaralı proje numarası ile desteklendi.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu tez çalışması 01.07.2023-01.07.2024 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Dahiliye YBÜ’de 1 Temmuz 2023 ve 1 Temmuz 2024 tarihleri arasında kabul edilen hastalar sepsis kriterlerine göre değerlendirilerek CLP’nin sepsiste tanı ve antimikrobiyal tedavi takibindeki rolü ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G-Power 3.1.9.4 paket programı kullanıldı. Etki büyüklüğü 0.30, birinci tür hata %5, güç %80 olarak belirlendi. Çalışma grubu ile birlikte kontrol 1 grubu ve kontrol 2 grubu olmak üzere üç grup planlandı. Çalışma grubuna, planlanan tarihler arasında; hastanemiz dahiliye YBÜ’de SIRS kriterleri ve SOFA skoruna göre sepsis tanısı almış hastaların alınması planlandı. Kontrol 1 grubuna, aynı tarihler arasında; hastanemiz anestezi reaminyasyon YBÜ’de SIRS kriterlerini taşıyan ancak infeksiyöz odak saptanmayan travma hastalarının alınması ve kontrol 2 grubuna, aile hekimliği polikliniğine rutin sağlık kontrolü için başvuran infeksiyöz odak olmayan gönüllülerin alınması planlandı. Tanımlanan 1 yıllık süreç içerisinde çalışma grubuna 36, kontrol 1 ve 2 gruplarına 36’şar hasta kaydedildi, planlanan hasta sayıları tamamlandığında hasta toplama süreci sonlandırıldı. Çalışma başlangıcında 44 sepsis tanısı alan hasta değerlendirildi. İlk 24 saatte mortal seyrettiği için 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 36 hasta çalışmaya dahil edildi

Belirlenen çalışma süresince uygun kriterleri taşıyan hastaların sorumlu yakınlarına ayrıntılı bilgilendirme yapıldı ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılarak hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaş üstü bireyler

2.Dahiliye YBÜ’de sepsis tanısı alan ve yatışın ilk 24 saatinde mortal olmayan hastalar

Hastalarda sepsis tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu.

Tanı Kriterleri

Surviving sepsis campaign (2021) kriterlerine göre: enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu; enfeksiyona bağlı olarak SOFA skorunda ≥ 2 puanlık akut artış olan hastalar çalışmaya dahil edildi (18).

Tablo 5. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı (9)

	0	1	2	3	4
Solunum: PaO₂/FiO₂(mmHg)	≥ 400	<400	<300	<200	<100
Kardiyovasküler: (Dozlar mcg/kg/dk)	OAB ≥ 70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin<5 veya Dobutamin	Dopamin 5.1-15 veya Epinefrin ≤ 0.1 veya Norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin>15 veya Epinefrin>0.1 veya Norepinefrin>0.1
Karaciğer: Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Koagülasyon: Platelet sayısı$10^3/\mu l$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Böbrek: Kreatinin(mg/dL) yada İdrarçıkışı (ml/gün)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
Santral Sinir Sistemi: GlaskowKoma Skorlaması	15	13-14	10-12	6-9	<6

3.3. DIŞLAMA KRİTERLERİ

1.18 yaş altı bireyler

2.Gebelik

3.İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan hastalar

4.Kollojen doku hastalığı tanısı olan hastalar

5.Bir aydan daha uzun süre YBÜ’nde yatan ve son 1 ayda infeksiyon hastalığı geçirmiş hastalar

6. Dahiliye YBÜ’de sepsis tanısı alan ve yatışın ilk 24 saatinde mortal olan hastalar

Çalışmaya alınan hastalar için olgu izlem formu oluşturuldu (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastalar için olgu izlem formu

	1. GÜN	3. GÜN	5. GÜN	7. GÜN	10. GÜN
SOFA					
APACHE II					
GKS					
CLP					
CRP					
PCT					
WBC/PLT					
NEU/LENF					
LAKTAT					
BİLİRUBİN					
AST/ALT					
KREATİN					
KÜLTÜR ÜREMESİ					
PAO2/FİO2					
RİSK FAKTÖRÜ (kateter,üriner kateter,mv)					
FM					
RADYOLOJİK BULGU					
ANTİBİYOTİK TEDAVİ					

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti ve eşlik eden komorbid hastalıkları kaydedildi. CLP'nin sepsis tanısındaki değeri için 1. gün çalışma grubu ile kontrol 1 ve 2 gruplarındaki hastalarda bakılan biyobelirteç değerleri ile CLP değerleri kaydedilerek karşılaştırıldı. Kontrol 1 ve 2 gruplarına alınan hastalarda sadece 1. günde olmak üzere bir kez kan alındı ve CRP, PCT, CLP, WBC, NEU/LENF değerleri kaydedildi. CRP, PCT, CLP, WBC değerleri çalışma grubu ve kontrol 2 grubu ile roc analizi yapılarak sepsis tanısı için cut-off değerleri belirlendi

Çalışma grubundaki hastalardan periyodik olarak 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde olmak üzere toplamda 5 kez kan alındı. CLP, CRP, PCT, WBC, NEU/LENF oranı ile birlikte laktat, APACHE II skoru, SOFA skoru değerleri kaydedildi. Çalışma grubuna alınan hastalardaki enfeksiyon odağı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla doğrulandı. Enfeksiyon odağına uygun olarak derin trakeal aspirat kültürü, kan, idrar ve yara yeri kültürü gönderildi ve kültür sonuçları kaydedildi. Hastalara başlanan antibiyotik tedavisi ve tedavi takibinde klinik yanıt alınmayan, antibiyotik tedavisi değiştirilen hastalar kaydedildi.

Tedavi takibinde CLP'yi değerlendirebilmek için çalışma grubundaki hastalardan 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde periyodik olarak bakılan CLP değerleri, klinik skorlama sistemleri ve akut faz reaktanı olarak kullanılan diğer biyobelirteç değerlerindeki değişimle karşılaştırıldı. Aynı zamanda çalışma grubundaki hastaların, çalışmaya alındıktan sonraki 30 gün içerisindeki mortalite durumu kaydedildi. Mortal olan ve olmayan hastalardaki 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde bakılan CLP ile klinik skorlama sistemleri ve diğer akut faz reaktanı olarak kullanılan diğer biyobelirteç değerleri karşılaştırıldı. Böylece mortalitenin belirlenmesinde CLP'nin kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı.

İzlem süresi boyunca;

- Tanı anında (1. günde), çalışma grubu ile kontrol 1 ve 2 grupları arasında CLP ve diğer akut faz reaktanı olarak kullanılan biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması,

- Çalışma grubundaki sepsis hastalarının tedavi takibinde; 1, 3, 5, 7 ve 10. günlerde bakılan CLP değerleri ile klinik skorlama sistemleri ve diğer akut faz reaktanı olarak kullanılan biyobelirteç değerlerindeki değişimin karşılaştırılması,

- Çalışma grubundaki hastaların, çalışmaya alındıktan sonraki 30 gün içerisindeki mortalite durumunun kaydedilmesi,

- Mortal olan ve mortal olmayan hastalarda, CLP değerleri ile klinik skorlama sistemleri ve diğer akut faz reaktanı olarak kullanılan biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

CLP dışındaki tetkikler, yoğun bakım hastalarında günlük veya periyodik olarak değerlendirildikleri için çalışma kapsamında ayrıca kan tetkiki istenmedi. CLP düzeyi ölçümü için periferik venden EDTA'lı tüpe 2cc kan alındı. Bu işlem, çalışma grubunda YBÜ'ne yatışının 1, 3, 5, 7, ve 10. günlerinde olmak üzere 5 kez ve kontrol gruplarında 1. günde tek seferde olmak üzere, CLP düzeyinin çalışılması için kan alınmasını içeriyordu.

Ön hazırlık ve testin uygulanması

1. CLP düzeyinin çalışılması için örnekler -80°C derin dondurucu dolapta saklandı. Analiz gününde, örnekler oda sıcaklığında eritildi.

2. Seyreltilmiş standart, boş örnek numune için kuyucukları belirlendi. Standart, boş ve numunenin her bir seyreltisinden 100 uL uygun kuyucuklara eklendi. Plagın üstü kapatılarak 37°C'de 90 dakika inkübe edildi

3. Her bir kuyucuktaki sıvı boşaltıldı her bir kuyucuğa 100 uL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklenip, plak yeni bir mühürleyici ile kapatıp 37 °C'de 1 saat inkübe edildi

4. Her bir kuyucuktaki çözeltiyi boşaltılıp 350 uL yıkama tamponu eklendi. 1 dakika beklendi ve her bir kuyucuktaki çözelti boşaltıp kurulandı. Bu yıkama adımını 3 kez tekrarlandı.

5. Her bir oyuğa 100 uL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plak yeni kapatıp 37 °C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi

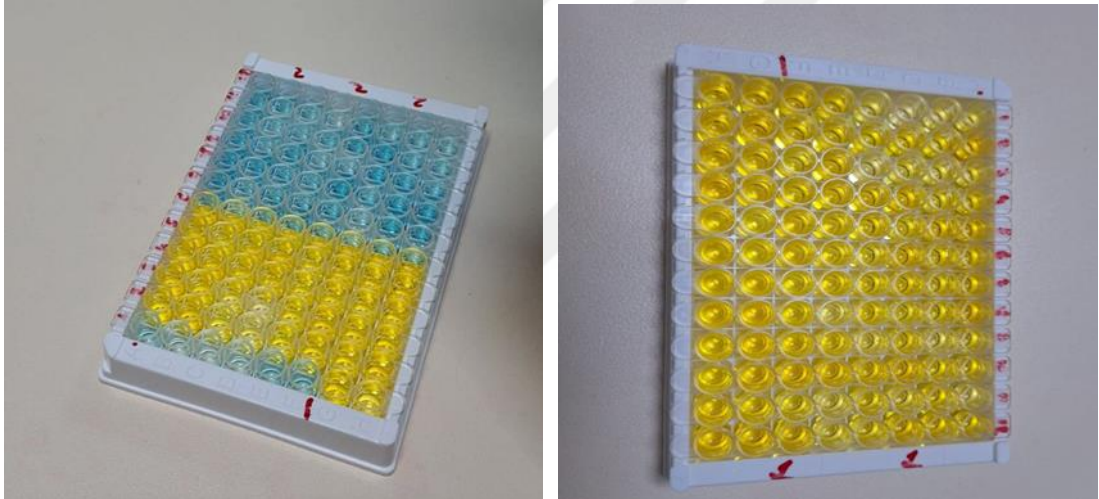
6. Her bir kuyucuktaki çözeltiyi boşaltılıp 3. adımda olduğu gibi yıkama işlemini 5 kez tekrarlandı.

7. Her bir kuyucuğa 90 uL Substrat Reaktifi ekleyip plak yeni bir plakla kapatıldı. 37 °C’de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.

8. Her kuyucuğa 50 uL Durdurma Çözeltisi eklendi

9. 450 nm’ye ayarlanmış bir mikro-plak okuyucu ile her bir kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) bir kerede belirlendi

Serumda CLP ölçümü Elabscience marka Human CLP Elisa kiti ile yapıldı (Houston, Texas, USA). Absorbans okuması Thermo Scientific Multiskan FC marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Thermo Fisher Scientific (Shanghai) Instruments Co. Ltd. Qin Qiao Road, PuDong, Shanghai, China). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Şekil 4. Kalprotektin testinin uygulanması

CLP’nin güvenilirliğini arttırmak için 2 ayrı kitle alınan kan örneklerinde serum CLP değeri ölçüldü. İki kitle ölçülen sonuçlar benzer saptandı. İstatistik kısmında 2. kitle yapılan ölçümdeki değerler referans alındı.

APACHE II, dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde en yaygın kullanılan hastalık şiddeti değerlendirme sistemidir. Yoğun bakımda prognoz tahmininde sıklıkla kullanılan bu sistem, hastanın 12 fizyolojik parametresi, kronik sağlık durumu ve yaşına bakılarak uygulanır (90). Yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi gösteren diğer bir sistem olan SOFA skorunda ise solunum, kardiyovasküler, hepatik, koagülasyon, üriner ve nörolojik sistemler değerlendirilir (66). Temel SOFA puanı hastanın önceden enfeksiyonu olduğu bilinmediği sürece sıfır olduğu varsayılmalıdır.

Hasta SOFA skoru 2 veya daha fazla olduğunda genel mortalite riskinin arttığı düşünülmektedir (9).

Çalışmamızda sepsis hastalarında mortal olan ve mortal olmayan hastalardaki APACHE II ve SOFA skorları karşılaştırıldı. Mortaliteyi öngörmede kullanılabilecek parametreler olup olamayacağı araştırıldı.

Tablo 7. APACHE II skorlaması

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
SOLUNUM HIZI(SS/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
OKSİJENİZASYON a-fio2 0.5A-aDo2(mmHg) b-fio2<0,5 Pao2(mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200 >70	70-61		55-60	<55
KALP ATIM SAYISI (vuru/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
ORT.ARTER BASINCI (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
ISI (REKTAL)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
ARTERİYEL PH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.32-7.25	7.24-7.15	<7.14
SERUM POTASYUM (mMol/L)	≥7.7	6.9-6		5.9-5.5	5.4-3.5	3.4-3	2.9-2.5		<2.4
SERUM SODYUM (mMol/L)	≥180	179-160	159-155	154-150	149-130		129-120	119-111	≤110
SERUM KREATİNİN (%mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
HEMATOKRİT (%)	≥60	59.9-50		49.9-46	45.9-30		29.9-20		<20
LÖKOSİT (uLx1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
NÖROLOJİK PUAN	15-GKS								
APACHE II SKORU A()+B()+C()=									
A-TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS) 12 verinin toplanması	B-YAŞ PUANLARI <44-0 45-54 -2 55-64 -3 65-74 -5 >75 -6				C-KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immun supresyon öyküsü varsa* a- Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan b- Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.				

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma grubunun demografik özellikleri sunulurken kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin sunumunda ise normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise ortanca değer ve çeyrekler arası aralık kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda verilerin normal dağılması durumunda varyans analizi, tersi durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tekrarlanmanın söz konusu olduğu değişkenler için karşılaştırmalarda verilerin normal dağılması durumunda tekrarlı ölçüm düzeylerinde varyans analizi, tersi durumda Friedman testi kullanıldı. Farklılığı yaratan grup ya da grupların belirlenmesinde ise çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn testi kullanıldı. İstatistiksel analizler spss 26.0 paket programı ile yapıldı ve $p < 0.05$ bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, çalışma grubunda 36, kontrol 1 grubunda 36 ve kontrol 2 grubunda 36 hasta olmak üzere toplam 108 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalarının 18'i (%50) erkek, 18'i (%50) kadındı. Kontrol 1 grubunda bulunan hastaların 28'i (%77.8) erkek, 8'i (%22.2) kadındı. Kontrol 2 grubunda bulunan hastaların 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadındı. Yaş ortalaması çalışma grubunda 69.25 ± 13.89 , kontrol 1 grubunda 49.28 ± 19.53 , kontrol 2 grubunda 44.39 ± 14.58 idi. Gruplar arasındaki yaş verileri karşılaştırıldığında çalışma grubu yaş ortalaması istatistiksel olarak kontrol 1 ve kontrol 2 grubundan yüksek iken ($p < 0.05$) kontrol 1 ve 2'de benzerdi ($p > 0.05$). Gruplara göre demografik bulgular tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Çalışmada gruplara göre hastaların demografik bulguları

	Çalışma (n=36)	Kontrol 1 (n=36)	Kontrol 2 (n=36)		p
Cinsiyet	n %	n %	n %	Çalışma-kontrol 1	0.026
Erkek	18 50	28 77.8	20 55.6	Çalışma-kontrol 2	>0.05
Kadın	18 50	8 22.2	16 44.4	Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
Yaş *	Ort± Ss	Ort± Ss	Ort± Ss	Çalışma-kontrol 1	0.000
	69.25±	49.28±	44.39±	Çalışma-kontrol 2	0.000
	13.89 ^a	19.53 ^b	14.58 ^b	Kontrol 1-kontrol 2	>0.05

*Aynı satırda farklı harfler gruplar arasında fark olduğunu gösterir * $p < 0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ort: ortalama değer Ss: standart sapma

Çalışma grubunda komorbiditeler değerlendirildiğinde çalışma grubunda 17 hastada (%47.2) hipertansiyon (HT), 17 hastada (%47.2) malignite, 11 hastada (%30.6) diyabetes mellitus (DM), 10 hastada (%27.8) koroner arter hastalığı (KAH), 9 hastada (%25) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 9 hastada (%25) kronik böbrek yetmezliği (KBY) (%25), 7 hastada (%19.4) serebrovasküler olay (SVO), 1 hastada (%2.8) karaciğer hastalığı tespit edildi. Kontrol 1 grubunda 4 hastada (%11.1) HT, 2 hastada (%5.6) DM, 2 hastada (%5.6) KAH, 2 hastada (%5.6) SVO, 2 hastada (%5.6) malignite, 1 hastada (%2.8) KBY tespit edildi. Kontrol 2 grubunda ise 4 hastada (%11.1) karaciğer hastalığı, 3 hastada (%8.3) DM, 3 hastada (%8.3) HT, 2 hastada (%5.6) hipotiroidi, 2 (%5.6) hastada KAH, 1 hastada (%2.8) SVO tespit edildi. Ek hastalıklar açısından gruplar karşılaştırıldığında karaciğer hastalığı ve hipotiroidi hariç diğer hastalıklar çalışma grubunda daha yüksek saptandı. Hipotiroidi ve karaciğer hastalığı açısından çalışma ile kontrol 1 ve 2 grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışma gruplarına göre kronik hastalıklar tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Çalışma ve kontrol 1 ve 2 gruplarına göre komorbid hastalıklar

	Çalışma n(%)	Kontrol 1 n(%)	Kontrol 2 n(%)		p
DM	11(%30.6)	2(%5.6)	3(%8.3)	Çalışma-kontrol 1	0.006
				Çalışma-kontrol 2	0.017
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
HT	17(%47.2)	4(%11.1)	3(%8.3)	Çalışma-kontrol 1	0.001
				Çalışma-kontrol 2	0.00
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
KOAH	9(%25)	0	0	Çalışma-kontrol 1	0.002
				Çalışma-kontrol 2	0.002
				Kontrol 1-kontrol 2	
KAH	10(%27.8)	2(%5.6)	2(%5.6)	Çalışma-kontrol 1	0.027
				Çalışma-kontrol 2	0.011
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
KBY	9(%25)	1(%2.8)	0	Çalışma-kontrol 1	0.017
				Çalışma-kontrol 2	0.002
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
KC Hastalığı	1(%2.8)	0	4(%11.1)	Çalışma-kontrol 1	>0.05
				Çalışma-kontrol 2	>0.05
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
SVO	7(%19.4)	2(%5.6)	1(%2.8)	Çalışma-kontrol 1	0.027
				Çalışma-kontrol 2	0.017
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
Hipotiroidi	0	0	2(%5.6)	Çalışma-kontrol 1	
				Çalışma-kontrol 2	>0.05
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05
Malignite	17(%47.2)	2(%5.6)	0	Çalışma-kontrol 1	0.00
				Çalışma-kontrol 2	0.00
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05

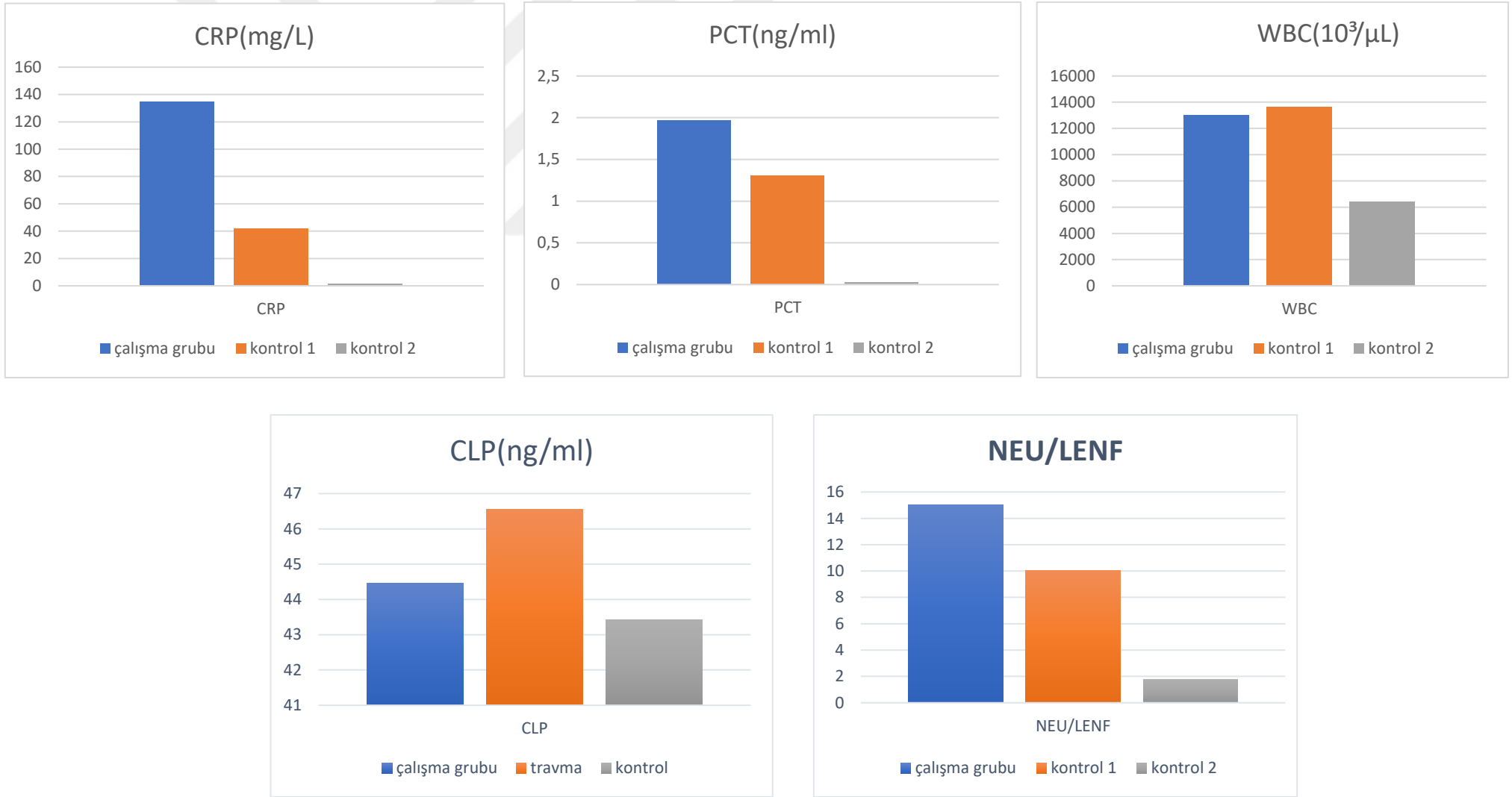
Gruplara göre 1. günde saptanan laboratuvar parametreleri tablo 10’da ve şekil 5’de gösterildi. Gruplar arasında 1.gün CRP, PCT, WBC, NEU/LENF değerlerinin hepsinde anlamlı farklılık saptandı (p:0,000). CRP değeri çalışma grubunda kontrol 1 ve 2 gruplarına göre yüksek; PCT, WBC, NEU/LENF değerleri çalışma grubu ve kontrol 1 grubunda benzer, kontrol 2 grubunda ise düşük saptandı. CLP değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Gruplara göre 1.gününde saptanan laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri

	Çalışma (n=36) Med/(Iqr)	Kontrol 1 (n=36) Med/(Iqr)	Kontrol 2 (n=36) Med/(Iqr)		p
CRP* (mg/L)	134.5(241) ^a	42(106.25) ^b	1.45(1.48) ^c	Çalışma-kontrol 1	0.001
				Çalışma-kontrol 2	0.000
				Kontrol 1-kontrol 2	0.000
PCT* (ng/ml)	1.97(21,03) ^a	1.31(5.93) ^a	0.03(0.03) ^b	Çalışma-kontrol 1	>0.05
				Çalışma-kontrol 2	0.000
				Kontrol 1-kontrol 2	0.000
WBC* (10 ³ /μL)	13000(11000) ^a	13650(7800) ^a	6400(2300) ^b	Çalışma-kontrol 1	>0.05
				Çalışma-kontrol 2	0.000
				Kontrol 1-kontrol 2	0.000
NEU/ LENF*	15.05(26,6) ^a	10.05(11.1) ^a	1,75(0.9) ^b	Çalışma-kontrol 1	>0.05
				Çalışma-kontrol 2	0.000
				Kontrol 1-kontrol 2	0.000
CLP* (ng/ml)	44.47 (52,82) ^a	46.55 (41.4) ^a	43.42(36.4) ^a	Çalışma-kontrol 1	>0.05
				Çalışma-kontrol 2	>0.05
				Kontrol 1-kontrol 2	>0.05

*Aynı satırda farklı harfler gruplar arasında fark olduğunu gösterir

CRP:C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, WBC: Beyaz küre sayısı, NEU/LENF: Nötrofil lenfosit oranı, CLP: Kalprotektin



Şekil 5. Tüm gruplarda ilk gün değerlendirilen CLP, PCT, CRP, WBC, CLP, NEU/LENF düzeylerinin ortalama değerleri

Çalışma grubundaki hastalarda saptanan infeksiyon odaklarına bakıldığında hastaların 26'sında (%72) pnömoni, 3'ünde (%8.3) intraabdominal infeksiyon, 6'sında (%16.7) üriner sistem infeksiyonu, 1'inde(%2.8) yumuşak doku infeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma yatış yapıldığı saptandı. Çalışma grubundaki hastalarda saptanan infeksiyon odakları tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Çalışma grubundaki hastalarda saptanan infeksiyon odakları

Tanı	Hasta sayısı n=36 (%)
Pnömoni	26(%72)
İntraabdominal infeksiyon	3(%8.3)
Üriner sistem infeksiyonu	6(%16.7)
Yumuşak doku infeksiyonu	1(%2.8)

Yoğun bakıma yatan 36 çalışma grubu hastasından izole edilen etkenler değerlendirildiğinde hastaların 21'inde (%58.3) üreme saptandı. Çalışma grubu hastalarının 11'inde (%30.6) Gram negatif etken, 4'ünde(%11.1) Gram pozitif etken, 1'inde (%2.8) fungal etken, 5'inde (%13.9) Gram pozitif ve Gram negatif etken birlikte izole edildi. İzole edilen etkenler tablo 12'de gösterildi.

Tablo 12. Çalışma grubunda izole edilen etkenler

	Kan n(%)	Solunum n(%)	İdrar n(%)	Yara n(%)	TOPLAM n(%)
Gram pozitif etkenler	4	5	1	-	10(25)
<i>S. aureus (MRSA)</i>	1 (7.1)	5(33.3)			
<i>Enterococcus faecium</i>	2(14.2)				
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (7.1)				
<i>Enterococcus faecalis</i>			1(14.2)		
Gram negatif etkenler	10	10	5	4	29(72.5)
<i>Proteus mirabilis</i>	2(14.2)	1(6.6)	1(14.2)		
<i>E. coli</i>	4(28.5)		3(42.8)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1(6.6)		1(25)	
<i>K. pneumonia</i>	4(28.5)	4(26.6)	1(14.2)	2(50)	
<i>P. aeruginosa</i>		4(26.6)		1(25)	
Fungal etkenler	-	-	1	-	1(2.5)
<i>Candida albicans</i>			1(14.2)		
TOPLAM	14	15	7	4	40

Üreme saptanan 21 hastanın 10'u, üreme saptanmayan 15 hastanın ise 7'si mortal seyretti. Üreme saptanan hastalarda üreyen etkenlere göre mortalite arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Üreme saptanan hastalarda ve mortalite tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13. Çalışma grubunda üreyen etkenler mortalite ilişkisi

ETKENLER	MORTAL	MORTAL OLMAYAN	p
Gram pozitif	1	3	p>0.05
Gram negatif	4	7	p>0.05
Gram pozitif ve Gram negatif	4	1	p>0.05
Fungal	1	0	p>0.05

Çalışmamızda çalışma grubundaki 36 hastanın demografik verileri, komorbid hastalıkları, sepsis tanı konulduğu günkü (1. gün) klinik skorlama değerleri (APACHE II skoru, SOFA skoru) ve laboratuvar parametleri (WBC, CLP, CRP, PCT,) ile infeksiyon odağı, etken mikroorganizmalar tablo 14’de verilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen çalışma grubuna ait 1, 3, 5, 7, 10. gün kaydedilen klinik ve laboratuvar parametreleri tablo 15, 16 ve şekil 6’da verilmiştir. Ortalama ve standart sapma ($\pm$) değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 14. Çalışma grubu verileri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Komorbidite	CLP	PCT	CRP	WBC	SOFA	APACHE	İnfektif odak	Etken	Mortalite
1	Erkek	85	KOAH, KAH	55.56	3.6	205	2 1100	11	33	Pnömoni	-	Mortal
2	Erkek	88	SVO	57.52	1	171	23500	11	32	Pnömoni	-	Mortal
3	Kadın	53	DM, HT, KOAH, malignite	33.32	2.04	68	14200	7	13	Pnömoni	-	Mortal
4	Kadın	46	DM, HT, KOAH, malignite	23.80	1.1	442	43000	8	15	Pnömoni	-	Mortal
5	Erkek	67	KBY, malignite	28.80	22.1	318	12100	2	20	İntraabdominal	-	Mortal
6	Kadın	56	HT, malignite	22.42	1.9	139	11700	10	15	Pnömoni	-	Mortal
7	Kadın	61	malignite	22.08	2.6	77	31800	6	20	İntraabdominal	-	Mortal
8	Erkek	71	DM, HT, KAH	53.08	0.08	80	13300	6	12	Üriner Sistem	-	Mortal olmayan
9	Kadın	79	HT, KOAH, KBY	60.93	0.28	49	15300	4	22	Pnömoni	-	Mortal olmayan
10	Erkek	65	HT, KAH, malignite	33.15	12.7	331	27000	4	11	Pnömoni	-	Mortal olmayan
11	Kadın	41	DM, KOAH	36.19	19	73	3590	7	20	Pnömoni	-	Mortal olmayan
12	Erkek	68	SVO	44.89	1.26	312	14010	4	14	Üriner Sistem	-	Mortal olmayan
13	Kadın	75	DM, HT, KAH, KBY, malignite	63.14	2.4	18	16100	6	26	Pnömoni	-	Mortal olmayan
14	Erkek	87	HT, KOAH, KAH, KBY	59.98	0.23	106	10300	9	24	Pnömoni	-	Mortal olmayan
15	Kadın	66	DM, HT, SVO	58.56	1.57	22	17800	11	27	Pnömoni	-	Mortal olmayan
16	Kadın	87	Malignite	47.74	0.2	130	12700	8	22	Pnömoni	balgam kx : <i>S.aureus</i>	Mortal olmayan
17	Erkek	82	Malignite	53.52	34	239	4080	7	16	İntraabdominal	yara kx: <i>A.baumannii</i> ve <i>K.pneumoniae</i> kan kx: <i>E.faecium</i>	Mortal
18	Kadın	79	KBY, malignite	73.31	1.2	118	15400	8	26	Üriner Sistem	idrar kx: <i>candida albicans</i>	Mortal
19	Erkek	63	DM, HT, malignite	40.27	5.8	193	5900	10	18	Pnömoni	balgam: <i>S.aureus</i>	Mortal

Tablo 14(devam): Çalışma grubu verileri

20	Kadın	61	Malignite	45.97	100	503	4300	10	14	Pnömoni	dta: <i>A.baumannii</i> kan: <i>P.mirabilis</i> , <i>E.coli</i>	Mortal
21	Erkek	60	DM, HT, KOA, KAH, KC hastalığı	38.05	0.2	39	8900	9	14	Pnömoni	idrarkx: <i>E.coli</i> , <i>E.faecalis</i>	Mortal
22	Erkek	57	HT, KAH, KBY, SVO, malignite	38.58	100	336	9200	7	12	Pnömoni	kan kx: <i>K. pneumoniae</i> <i>E.faecium</i> idrarkx: <i>K. pneumoniae</i> balgam kx : <i>K. pneumoniae</i>	Mortal
23	Erkek	79	-	46.57	0.1	163	15500	4	23	Pnömoni	kan kx: <i>K. pneumoniae</i> dta kx: <i>K. pneumoniae</i> , <i>P.aeruginosa</i>	Mortal
24	Kadın	36	SVO	20.49	100	105	28300	7	30	Üriner Sistem	kan kx: <i>P.mirabilis</i>	Mortal
25	Kadın	75	SVO, malignite	23.18	0.9	77	43000	4	14	Pnömoni	dtakx: <i>P.aeruginosa</i> , <i>S.aureus</i>	Mortal
26	Kadın	80	DM, HT, KAH, KBY	34.10	1.8	75	24000	8	22	Pnömoni	idrarkx : <i>E.coli</i>	Mortal
27	Erkek	72	DM, HT, KOA	34.83	51	419	11300	6	16	Üriner Sistem	idrarkx : <i>E.coli</i> kan kx : <i>E.coli</i>	Mortal olmayan
28	Erkek	91	DM, HT, KBY	65.79	0.3	122	4600	7	21	Cilt-Yumuşak Doku	yara kx: <i>P.aeruginosa</i> ve <i>K. pneumoniae</i>	Mortal olmayan
29	Kadın	75	KOA, KAH, malignite	45.12	0.3	44	30600	6	19	Pnömoni	dta: <i>P.aeruginosa</i>	Mortal olmayan
30	Erkek	77	Malignite	28.67	7.6	298	6400	8	13	Pnömoni	dta: <i>P.aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Mortal olmayan
31	Kadın	74	SVO	44.99	94	234	13400	6	14	Pnömoni	idrarkx: <i>P.mirabilis</i> kan kx: <i>E.coli</i> dta kx: <i>P.mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i>	Mortal olmayan
32	Kadın	88	HT	52.52	0.09	20	9500	5	25	Pnömoni	kan kx : <i>S.hominis</i>	Mortal olmayan
33	Kadın	55	KBY	25.05	45	331	12700	6	10	Pnömoni	Balgam kx: <i>S.aureus</i> kan kx : <i>S.aureus</i>	Mortal olmayan
34	Erkek	56	-	44.05	100	331	80	13	14	Pnömoni	kan kx: <i>K. pneumoniae</i>	Mortal olmayan
35	Erkek	80	HT, KAH	38.33	0.2	126	10050	6	15	Pnömoni	kan kx : <i>E.coli</i>	Mortal olmayan
36	Erkek	58	Malignite	55.05	2.2	325	11200	5	6	İntraabdominal	kan kx: <i>K. pneumoniae</i>	Mortal olmayan

Tablo 15. Çalışma grubundaki hastalarda günlere göre takip edilen parametrelerin ortalama değerleri

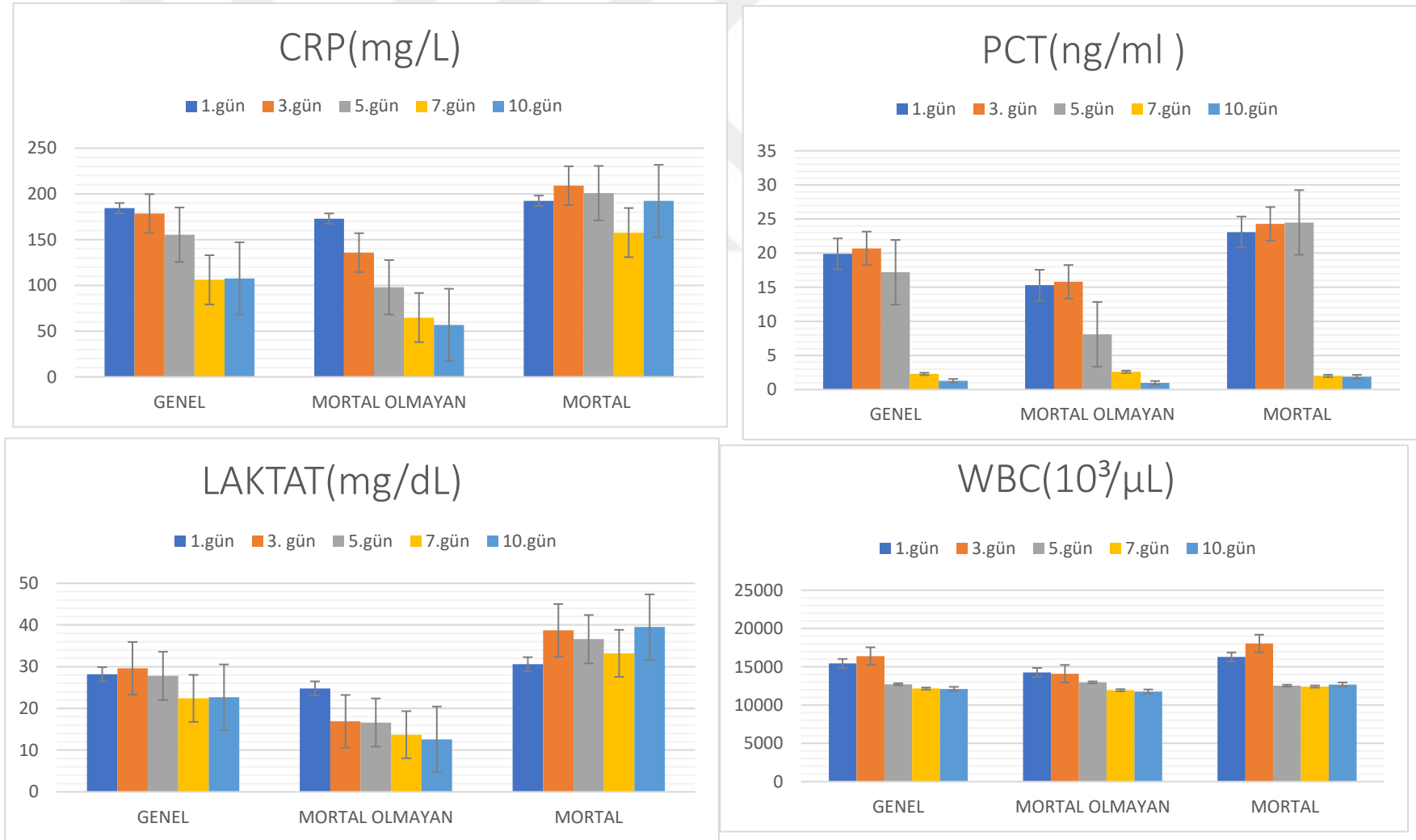
	1.Gün (n=36)	3.Gün (n=36)	5.Gün (n=34)	7.Gün (n=27)	10.Gün (n=24)
CLP (ng/L)	43.04±14.02	46.8±16.4	51.11±16.5	51.69±19.9	54.94±18.1
PCT (ng/ml)	19.9±34.4	20.7±37	17.2±33	2.3±3.5	1.3±1.5
CRP (mg/L)	184.4±133.6	178.5±140	155.4±117.7	106.1±78.3	107.6±86.1
Neu/lenf	26.7±31.5	19.3±14.6	12.4±9.8	9.3±6.1	11.5±11.9
WBC (10³/μL)	15441±10242	16403±12947	12722±9339	12154±4777	12115±5777
Laktat (mg/dL)	28.2±18.9	29.6±31.4	27.8±26.1	22.4±15.9	22.7±21.2
PLT (10³/μL),	219916± 145814	171472± 113535	156117± 105532	221333± 132792	237458± 133607
SOFA	7.1±2.4	7.8±3	7.7±3.8	6.3±3.8	5.1±3.9
APACHE II	18.5±6.4	19±6	18.8±7	16.4±5.7	15.2±6.6

CLP: ng/L, PCT: ng/ml CRP: mg/L, WBC: 10³/μL, PLT: 10³/μL ±: Standart sapma

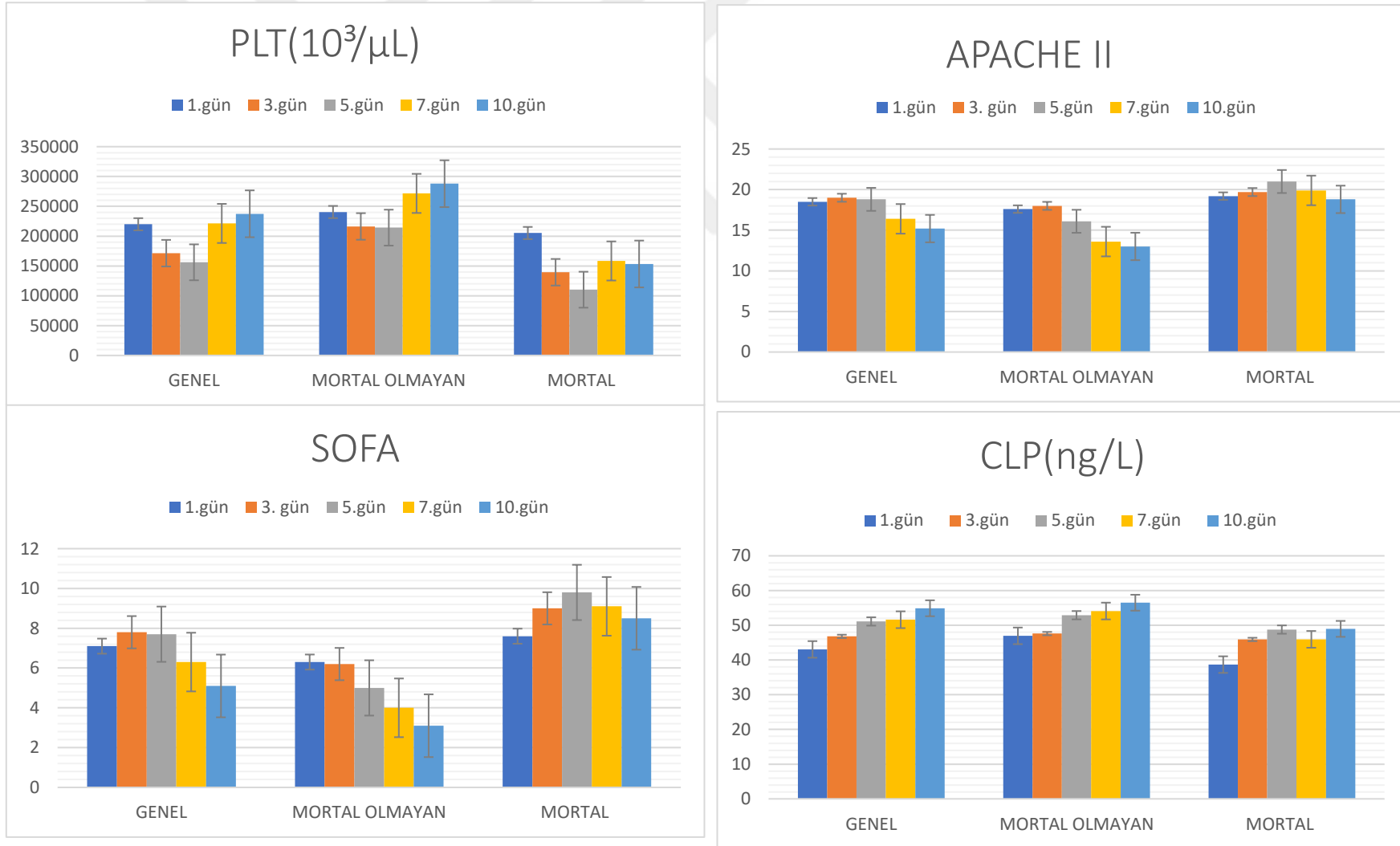
Tablo 16. Çalışma grubundaki mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre takip edilen parametrelerin ortalama değerleri

	1.Gün		3.Gün		5.Gün		7.Gün		10.Gün	
	Mortal olmayan (n=19)	Mortal (n=17)	Mortal olmayan (n=19)	Mortal (n=17)	Mortal olmayan (n=19)	Mortal (n=15)	Mortal olmayan (n=19)	Mortal (n=8)	Mortal olmayan (n=19)	Mortal (n=5)
CLP (ng/L)	46.95±12.04	38.67±15.1	47.67±13.1	45.92±19.8	52.9±15.4	48.76±17.9	54.12±20.8	45.94±17.6	56.51±18.4	48.96±17.3
PCT (ng/ml)	15.3±27.3	23.1±39	15.8±34.5	24.3±39.2	8.1±17.3	24.5±40.5	2.6±4.5	2±1.6	1.0±1.4	1.9±1.5
CRP (mg/L)	173±137	192.5±133.9	135.8±112.4	209±152	97.9±72.8	200.8±127.9	64.8±45.7	157.7±81.2	56.8±41.8	192.3±73.1
Neu/lenf	17.4±17.5	33.2±37.5	17.2±14.4	20.7±15.01	11.5±9.8	13.1±10	7.5±4.3	11.5±7.5	7.9±5	17.7±17.5
WBC (10 ³ /μL)	14260±7040	16286±12128	14098±6365	18049±16067	12970±4514	12527±11998	11940±4654	12422±5121	11772±5069	12687±7099
Laktat (mg/dL)	24.8±19.7	30.6±18.4	16.9±5.6	38.7±38.7	16.6±8.1	36.6±31.8	13.7±4.6	33.2±18.4	12.6±4.3	39.5±27.6
PLT (10 ³ /μL),	240466±118240	205238±163947	216266±110903	139476±106623	214266±97012	110210±89752	271666±134299	158416±104651	287933±123809	153333±108433
SOFA	6.3±1.9	7.6±2.6	6.2±1.9	9±3.2	5±2.3	9.8±3.4	4±2.4	9.1±3.5	3.1±2	8.5±3.9
APACHE II	17.6±6.2	19.2±6.6	18 ±6.2	19.7±6	16.1±5.6	21±7.4	13.6±4.6	19.9±5.2	13±5	18.8±7.6

CLP: ng/L, PCT: ng/ml CRP: mg/L, WBC: 10³/μL, PLT: 10³/μL Laktat: mg/dl



Şekil 6. Çalışma grubundaki hastalarda CRP, PCT, WBC, SOFA, APACHE, CLP, PLT ortalama değerleri



Şekil 6 (devam): Çalışma grubundaki hastalarda CRP, PCT, WBC, SOFA, APACHE, CLP, PLT ortalama değerleri

Çalışma grubu hastalarına ampirik tedavide başlanan antibiyotik oranlarına bakıldığında sırasıyla piperasilin-tazobaktam 22(%61.1), tigesiklin 13(%36.1) ve meropenem 10(%27.8) en sık başlanan antibiyotiklerdi. Yoğun bakıma yatışta başlanan antibiyotikler tablo 17’de gösterildi.

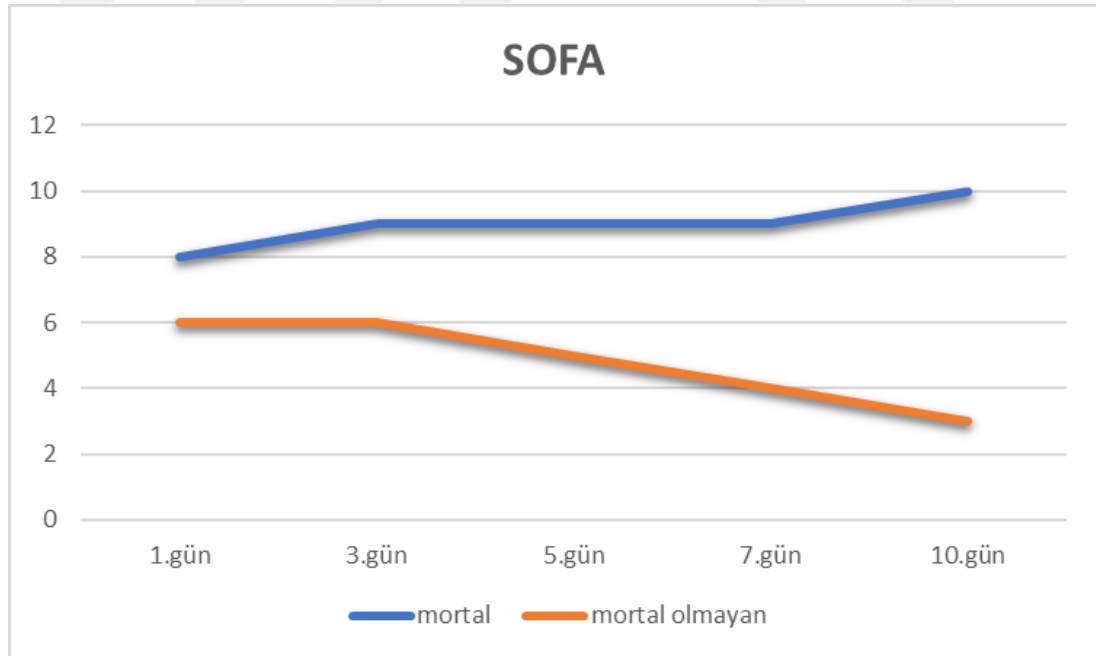
Tablo 17. Çalışma grubu hastalarına ampirik başlanan antibiyotik tedavileri

Tedavi	n(%)
Meropenem	10(%27.8)
Piperasilin tazobaktam	22(%61.1)
Tigesiklin	13(%36.1)
Teikoplanin	5(%13.9)
Gentamisin	1(%2.8)
Seftriakson	1(%2.8)
Ertapenem	3(%8.3)
Metronidazol	1(%2.8)
Sefepim	1(%2.8)

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde SOFA skorundaki değişim tablo 18 ve şekil 7’ de gösterildi. Mortal olmayan hastalarda zamanla SOFA skorunda anlamlı düşme saptandı (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 3, 5, 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 18. SOFA skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	8(5)	6(3)	>0.05
² 3.Gün	9(4,5)	6(3)	0.002
³ 5.Gün	9(3,5)	5(4)	0.000
⁴ 7.Gün	9(2,5)	4(3)	0.000
⁵ 10.Gün	10(5)	3(3)	0.002
	p>0.05	P:0.000 Fark: 4,5<1,2,3	

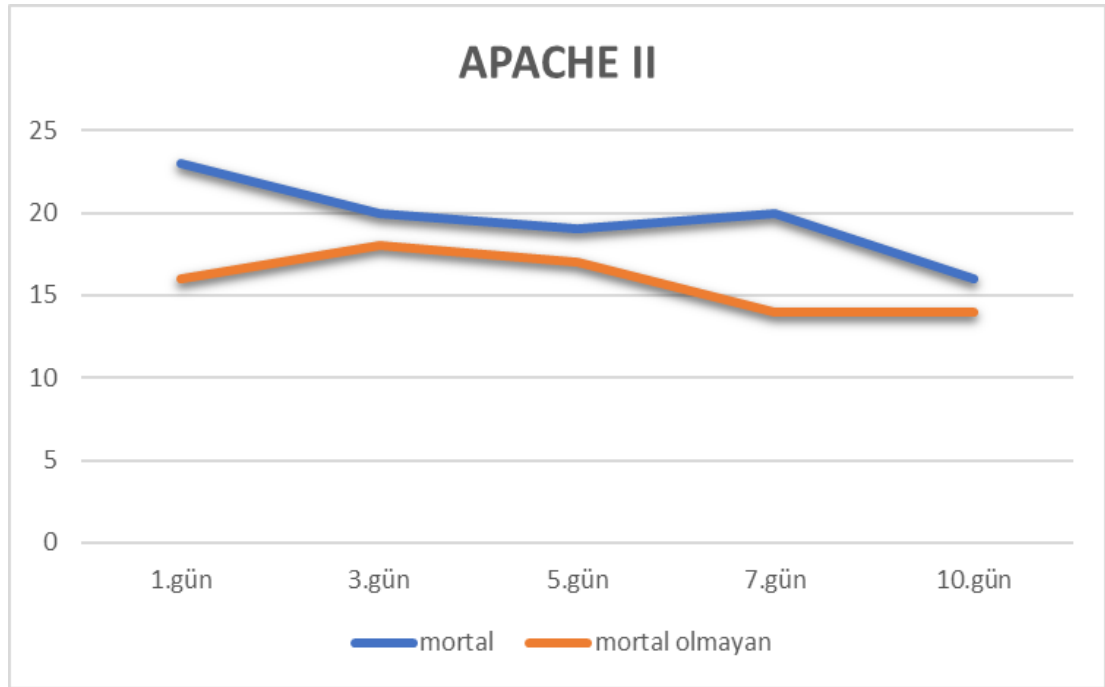


Şekil 7. SOFA skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde APACHE skorundaki değişim tablo 19 ve şekil 8’de gösterildi. Mortal olmayan hastalarda zamanla APACHE skoru azaldı (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 5 ve 7. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 19. APACHE skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	23(14)	16(19)	>0.05
² 3.Gün	20(17)	18(6)	>0.05
³ 5.Gün	19(12)	17(8)	0.047
⁴ 7.Gün	20(12.5)	14(7)	0.022
⁵ 10.Gün	16(17.5)	14(6)	>0.05
	p>0.05	P:0.000 Fark: 5<1,2,3 4<2	

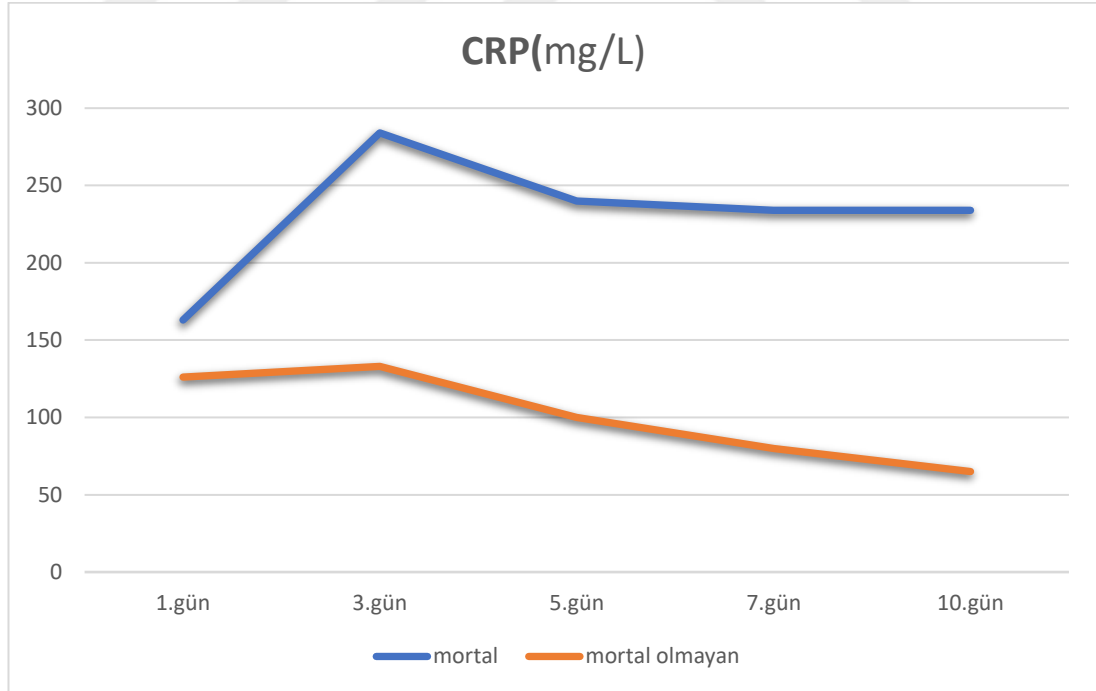


Şekil 8. APACHE skorlaması için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde CRP değerleri tablo 20 ve şekil 9’da gösterildi. Mortal olmayan hastalarda 7. ve 10. günlerde anlamlı düşüş görüldü ($p:0.000$). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 10. günde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 20. CRP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	163(93.5)	126(276)	>0.05
² 3.Gün	284(196.5)	133(227)	>0.05
³ 5.Gün	240(131)	100(113)	>0.05
⁴ 7.Gün	234(100.5)	80(104)	>0.05
⁵ 10.Gün	234(123.5)	65(109)	0.001
	$P>0.05$	$P:0.000$ Fark: 5,4<1,2,3	

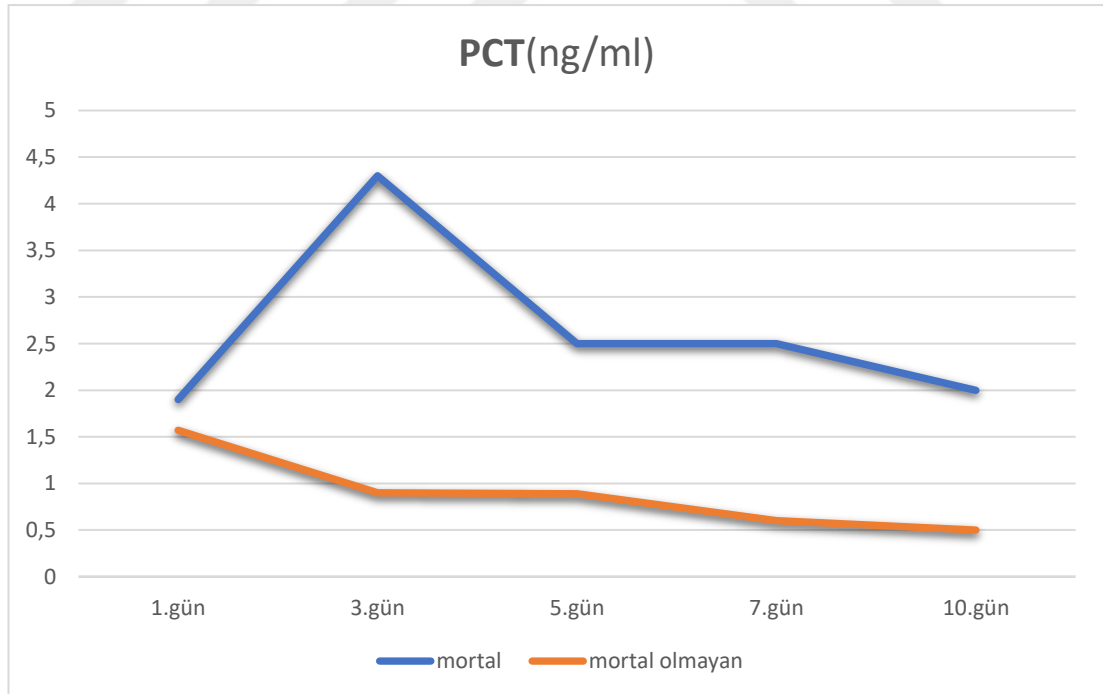


Şekil 9. CRP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde PCT değerleri tablo 21 ve şekil 10'da gösterildi. Mortal olmayan hastalarda zamanla PCT değerleri geriledi ve 10. günde anlamlı düşüş görüldü ($p:0.000$). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 5. günde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 21. PCT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	1.9(18.1)	1.57(18.7)	>0.05
² 3.Gün	4.3(10.3)	0.9(5.5)	>0.05
³ 5.Gün	2.5(5.33)	0.89(1.5)	0.04
⁴ 7.Gün	2.5(2.2)	0.6(3.6)	>0.05
⁵ 10.Gün	2(2.19)	0.5(1.7)	>0.05
	$P>0.05$	P:0.03 Fark:5<1,2,3 4<1	

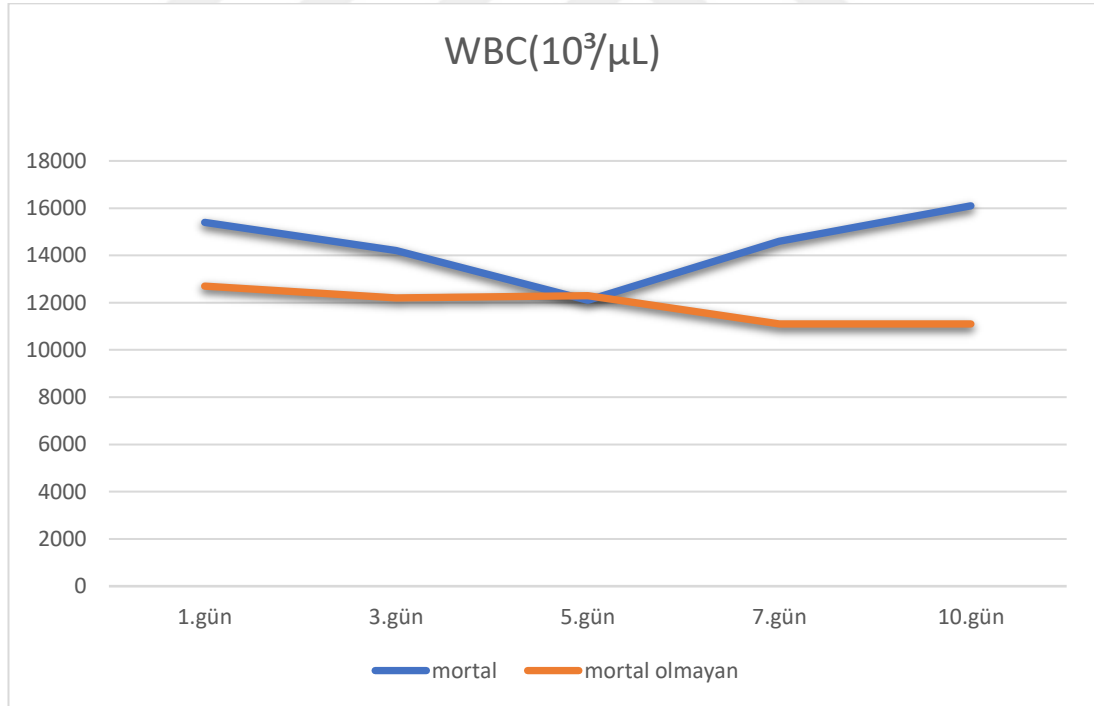


Şekil 10. PCT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde WBC değerleri tablo 22 ve şekil 11’de gösterildi. Hastalarda anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Mortal olan ve mortal olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 22. WBC değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	15400(10410)	12700(5800)	>0.05
² 3.Gün	14200(9600)	12200(7900)	>0.05
³ 5.Gün	12100(5825)	12300(4100)	>0.05
⁴ 7.Gün	14600(5200)	11100(6500)	>0.05
⁵ 10.Gün	16100(10250)	11100(5300)	>0.05
	$P>0.05$	$P>0.05$	

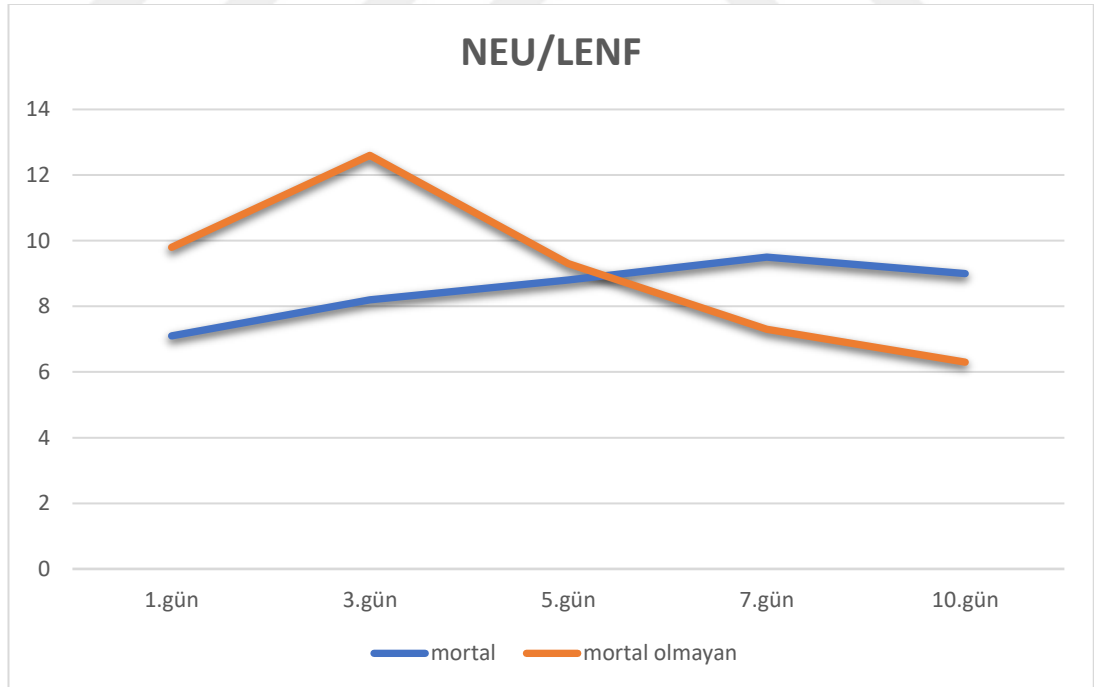


Şekil 11. WBC değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde NEU/LENF değerleri tablo 23 ve şekil 12’de gösterildi. Mortal olan hastalarda yükselme saptanırken, mortal olmayan hastalarda 7.ve 10. günlerde ilk günlere göre anlamlı düşüş saptanmıştır (p:0.012). Mortal olan ve mortal olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 23. NEU/LENF değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	7.1(24.5)	9.8(17.5)	>0.05
² 3.Gün	8.2(8.7)	12.6(23.1)	>0.05
³ 5.Gün	8.8(7.6)	9.3(15.9)	>0.05
⁴ 7.Gün	9.5(10.1)	7.3(6.3)	>0.05
⁵ 10.Gün	9(9.1)	6.3(9.6)	>0.05
	P>0.05	P:0.012 Fark:5,4<1,2	

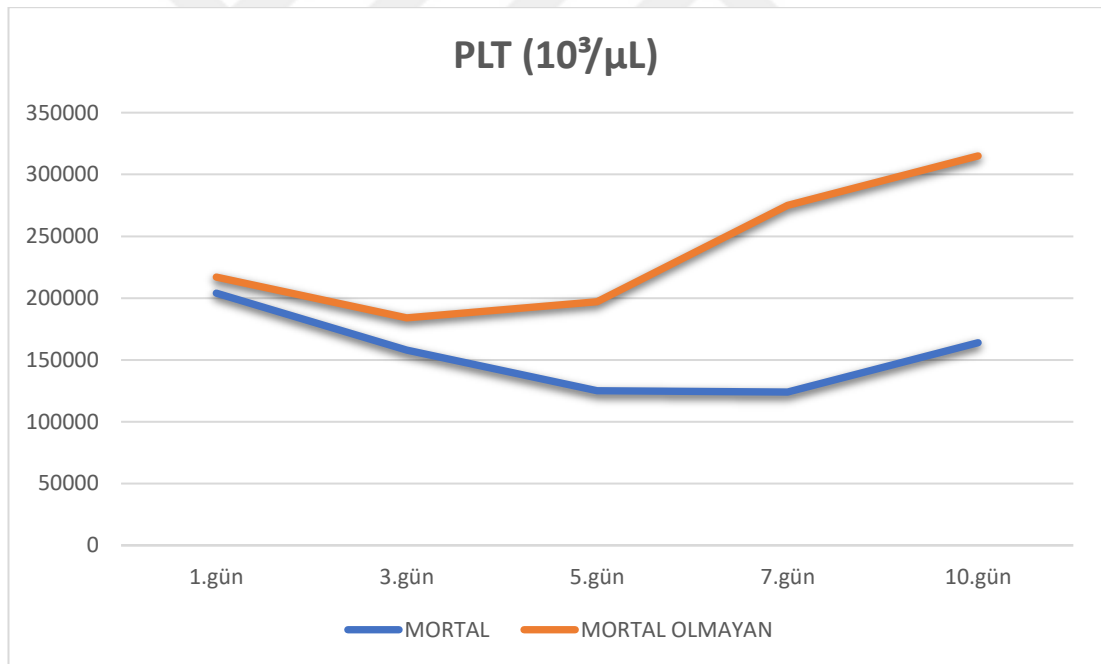


Şekil 12. NEU/LENF değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde PLT değerleri tablo 24 ve şekil 13’de gösterildi. Hastalarda anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Mortal olan ve mortal olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 24. PLT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	204000(271500)	217000(75000)	>0.05
² 3.Gün	158000(191500)	184000(110000)	0.036
³ 5.Gün	125000(139000)	197000(162000)	0.003
⁴ 7.Gün	124000(172000)	275000(194000)	0.037
⁵ 10.Gün	164000(220000)	315000(223000)	0.018
	$P>0.05$	$P>0.05$	

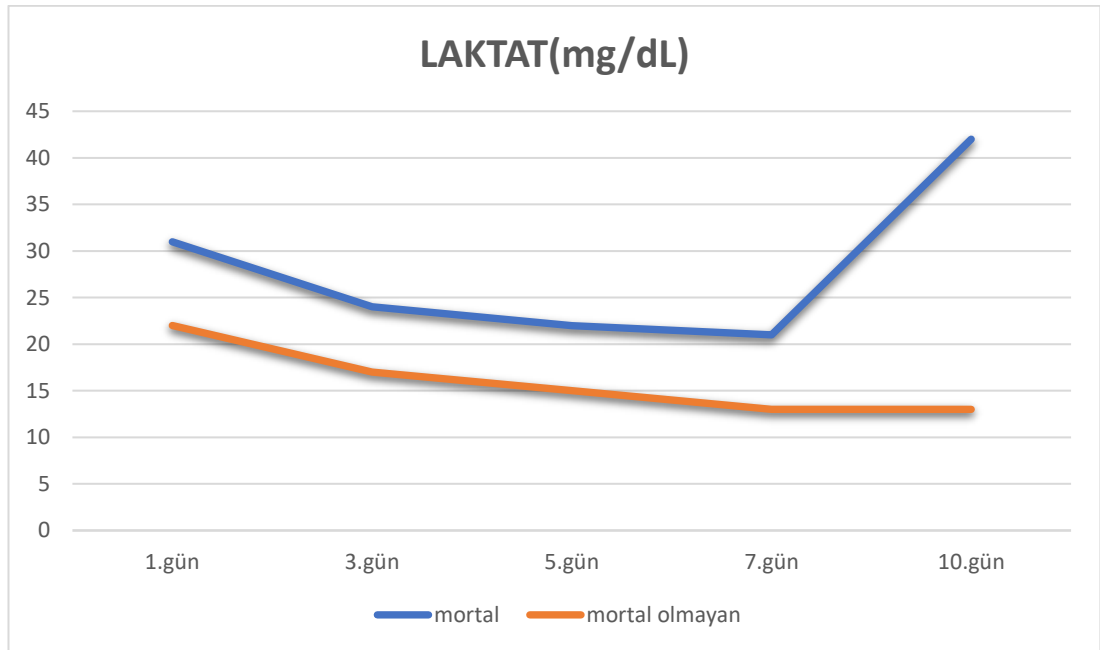


Şekil 13. PLT değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde laktat değerleri tablo 25 ve şekil 14’de gösterildi. Mortal olmayan hastalarda 7.ve 10. günlerde ilk günlere göre anlamlı düşüş saptandı ($p<0.001$). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 3, 5, 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 25. Laktat değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	31(15.5)	22(14)	>0.05
² 3.Gün	24(11.5)	17(8)	0.006
³ 5.Gün	22(17)	15(10)	0.02
⁴ 7.Gün	21(25.5)	13(7)	0.000
⁵ 10.Gün	42(54)	13(6)	0.000
	$P>0.05$	P:0.001 Fark:5<1,2,3 4<1	

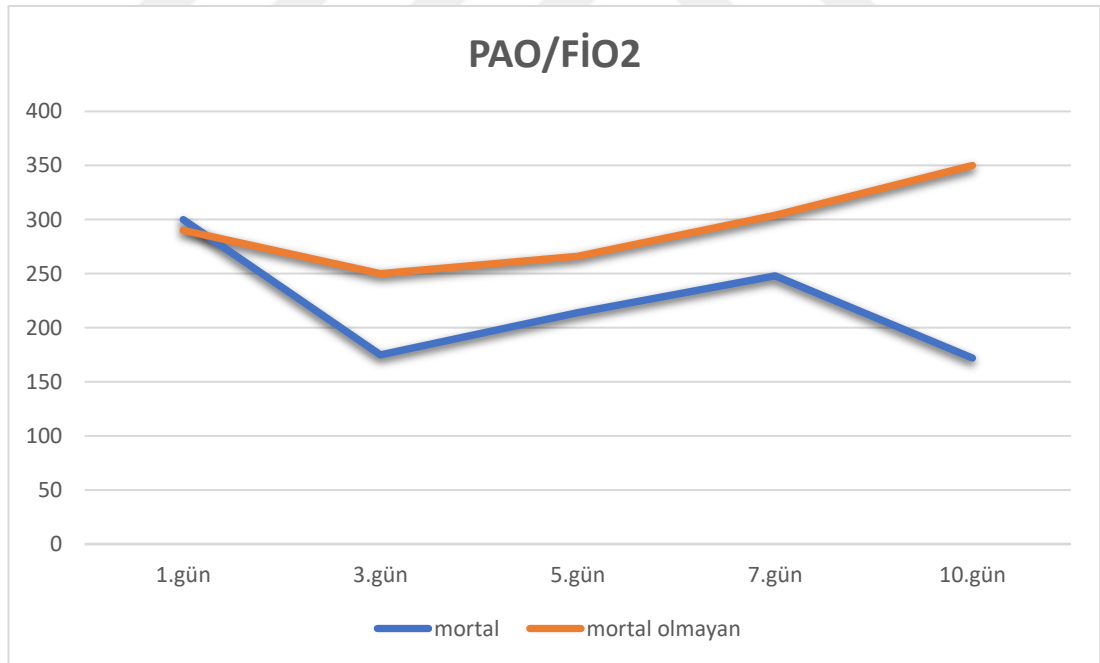


Şekil 14. Laktat değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde Pao2/Fio2 oranları tablo 26 ve şekil 15’de gösterildi. Mortal olmayan hastalarda 10. günde anlamlı artış saptandı (p:0.037). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 26. Pao2/Fio2 değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	300(224.5)	290(167)	>0.05
² 3.Gün	175(161.5)	250(104)	>0.05
³ 5.Gün	214(159.5)	266(160)	>0.05
⁴ 7.Gün	248(130)	304(149)	0.019
⁵ 10.Gün	172(105)	350(150)	0.002
	P>0.05	P:0.037 Fark:5>2,3	

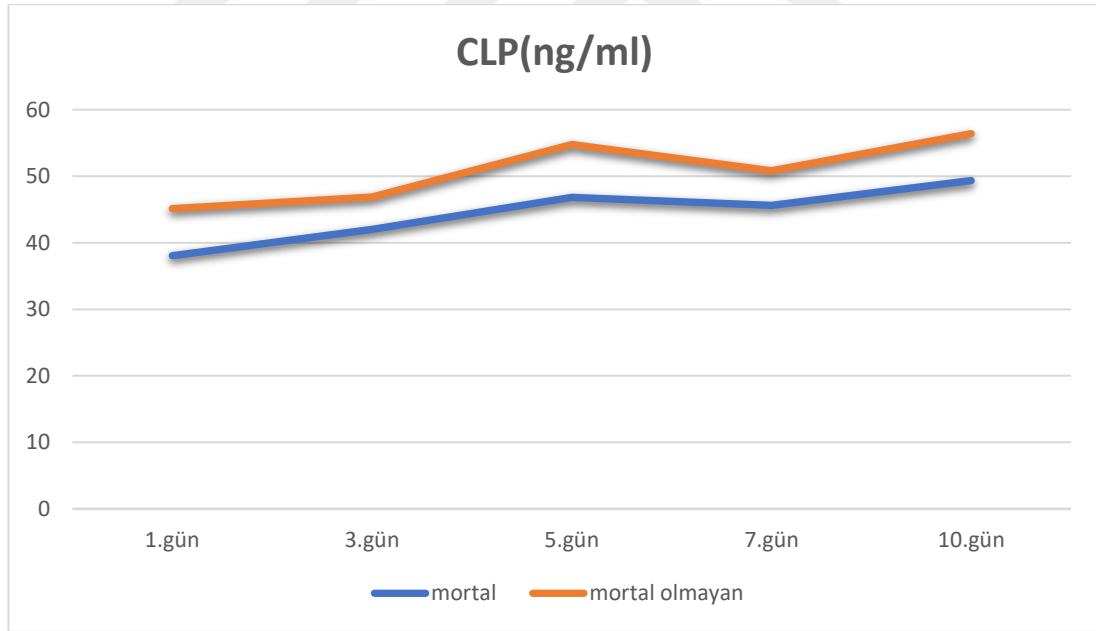


Şekil 15. Pao2/fio2 değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde CLP değerleri tablo 27 ve şekil 16’da gösterildi. CLP’nin 10 günlük seyri incelendiğinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Mortal olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 27. CLP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim değerleri

	Mortal Med(Iqr)	Mortal olmayan Med(Iqr)	p
¹ 1.Gün	38.05(52.8)	45.12(40.7)	>0.05
² 3.Gün	42.0(73.5)	46.89(46.2)	>0.05
³ 5.Gün	46.82(61.8)	54.74(54.2)	>0.05
⁴ 7.Gün	45.60(56.4)	50.82(82.7)	>0.05
⁵ 10.Gün	49.35(56.4)	56.39(72.2)	>0.05
	$P>0.05$	$P>0.05$	



Şekil 16. CLP değerleri için mortal olan ve olmayan hastalarda günlere göre değişim grafiği

Çalışma grubunda takip edilen CLP'nin diğer biyobelirteçler ile günlere göre seyirleri korelasyon açısından incelendiğinde; CLP ile CRP, PCT ve WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

Tablo 28. Çalışma grubunda takip edilen biyobelirteçlere ait korelasyon değerleri

	Spearman Korelasyonu		Sonuç
	r korelasyon katsayısı	p değeri	
CLP-CRP	-0.364	>0.05	İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı
CLP-PCT	-0.357	>0.05	İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı
CLP-WBC	-0.362	>0.05	İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

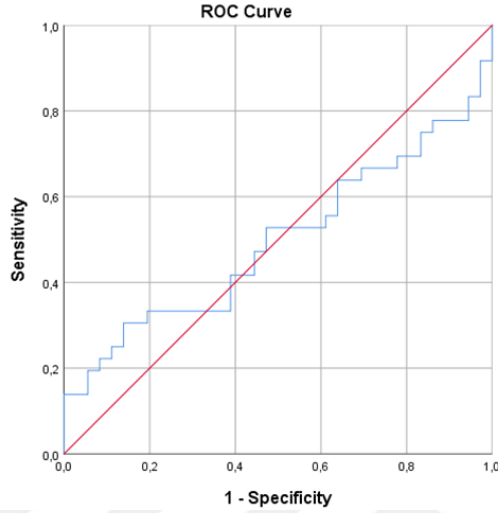
Çalışmamıza dahil edilen hastalarda sepsis tanısını öngörmeye kullanılan parametrelere ait ROC analizi yapıldı ve sepsis tanısı için cut-off değerleri tespit edildi. Buna göre duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

Tablo 29. Sepsis tanısını öngörmeye parametrelere ait ROC analizi

Test	AUC (%95)	Cut-off	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
CLP	0.497(0.360-0.634)	44,02	>0.05	52.8	52.8
PCT	0.997(0.989-1)	0,08	<0.05	97.2	97.2
CRP	0.998 (0.992-1)	19	<0.05	97.2	97.2
WBC	0.825(0.708-0.942)	9050	<0.05	77.8	97.2
NEU/LENF	0.925(0.845-1)	4	<0.05	85.3	97.3

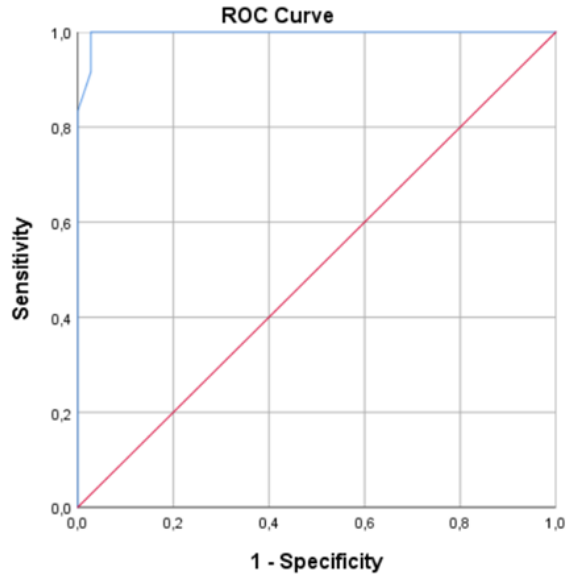
AUC: ROC Eğrisi altındaki alan

Tanı anındaki kontrol 2 grubundaki CLP ortalama değeri ile çalışma grubundaki CLP ortalama değerlerinin karşılaştırması ile yapılan ROC analizinde sepsis tanısı için cut-off değeri 44.02 ng/L olarak hesaplandı. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 52.8 ve özgüllük % 52.8 olarak saptandı (Şekil 17).



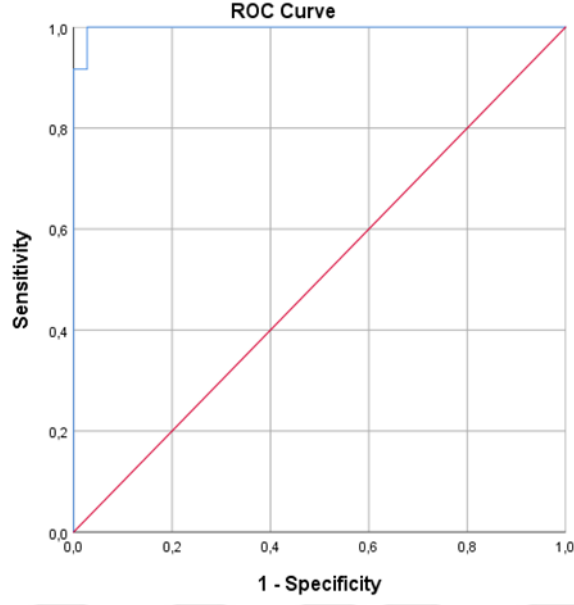
Şekil 17. Sepsis tanısında CLP için ROC analizi

Sepsis tanısı için PCT'e ait ROC analizinde cut-off değeri 0.08 ng/ml olarak hesaplandı. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 97.2 ve özgüllük % 97.2 olarak saptandı (Şekil 18).



Şekil 18. Sepsis tanısında PCT için ROC analizi

Sepsis için CRP'ye ait değerler ROC analizinde değerlendirildiğinde cut-off değeri 19 mg/L olarak bulundu. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 97.2 ve özgüllük % 97.2 olarak saptandı (Şekil 19).



Şekil 19. Sepsis tanısında CRP için ROC analizi

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona karşı artmış inflamatuvar konak yanıtının sebep olduğu, hayatı tehdit eden yüksek ölüm oranlarına yol açan, organ disfonksiyonu sendromudur. Yeni antibiyotiklere rağmen sepsiste yüksek mortalite devam etmektedir (91). Biyobelirteçler sepsis kliniği ile ilgili karar vermeye yardımcı olarak hasta yönetimini iyileştirir. Sepsis biyobelirteçleri zamanında ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasını sağlar ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasında önemli role sahiptir (92).

Sepsis tanılı hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı önem teşkil etmektedir. Sepsis tanılı 1464 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 66 olarak saptanmıştır (93). Türkiye’de retrospektif yapılan ve sepsis mortalitesinin araştırıldığı bir çalışmada yaş ortalaması 62.67 ± 18.1 bulunmuştur (94). CLP’nin, yoğun bakım hastalarında sepsis biyobelirteci olarak araştırıldığı bir çalışmada medyan yaş; sepsis grubunda 72 (28-90), travma grubunda 50 (21-96) bulunmuştur (95). Çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalamasına bakıldığında kontrol 1 grubunda 49.28 ± 19.53 , kontrol 2 grubunda 44.39 ± 14.58 , çalışma grubunda 69.25 ± 13.89 saptanmıştır. Kontrol 1 ve 2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubunda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubu ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İleri yaşta sepsis riskinin artması göz önünde bulundurulduğunda çalışma grubundaki sepsis hastalarının literatürle benzer şekilde yaş ortalaması kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur.

Sepsiste mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği Türkiye’de yapılan retrospektif bir araştırmada, çalışmaya dahil edilen 76 hastanın 35’i (%46.05) kadın, 41’i (%53.95) erkek saptanmıştır (96). Çalışmamızda çalışma grubunda 36 hastanın 18’i (%50) erkek, 18’i (%50) kadın olup bu araştırmada olduğu gibi cinsiyet oranları benzerlik göstermektedir. Mortalite ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sepsis hastalarında altta yatan komorbid hastalıkların araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Türkiye'deki YBÜ’lerinde sepsis epidemiyolojisinin araştırıldığı çok merkezli çalışmada en sık komorbid hastalıkların; KOAH (%22.3), SVO (%13.6) konjestif kalp yetmezliği (%11.3), KBY (%11), malignite (%9.3), immünsüpresyon

(%7.7), karaciğer hastalığı (%2.5) olduğu görülmüştür (96). Drumheller BC ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da en sık görülen komorbid hastalık %40 oranıyla HT'dir (97). Çalışmamızda çalışma grubunda en sık görülen komorbid hastalıklar olarak HT (%47.2), malignite (%47.2), DM (%30.6), KAH (%27.8), KOAH (%25), KBY (%25), SVO (%19.4), karaciğer hastalığı (%2.8) saptanmıştır. Karaciğer hastalığı dışında diğerleri istatistiksel olarak çalışma grubunda kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuştur.

Sepsiste prognozu etkileyen nedenler arasında infeksiyon odağı yer almaktadır. İnfeksiyon odağının saptanması hem sepsis tanısının konulması hem de etken olabilecek mikroorganizmaların ampirik tedavilerinin seçiminde büyük önem taşımaktadır. Brezilya YBÜ'lerinde sepsis epidemiyolojisini araştıran gözlemsel bir çalışmada infeksiyon odağına bakıldığında solunum yolu (61%), intraabdominal (14%), üriner sistem (14%), diğer (15%) odaklar saptanmıştır (98). Dünya çapında YBÜ'lerde infeksiyon prevalansını araştıran bir çalışmada, infeksiyonu olan 7904 hastada infeksiyon odağı araştırılmış ve hastaların %60'ında solunum yolu, %18'inde intraabdominal ve %10,8'inde üriner sistem odak olarak saptanmıştır (99). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık solunum sistemi (%71.6), kan dolaşımı (%8.9), üriner sistem (%7.8) ve intraabdominal (%5.6) odaklar saptanmıştır (96). Hakkı ve ark.'ların yaptığı çalışmada sepsis en sık %48.1 oranında solunum sisteminden kaynaklanmıştır (100). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde infeksiyon odağı olarak sepsis hastalarının 26'sında (%72) solunum sistemi, 3'ünde (%8.3) intraabdominal, 6'sında (%16.7) üriner sistem ve 1'inde (%2.8) yumuşak doku saptanmıştır.

Sepsise neden olan mikroorganizmalar coğrafyaya göre değişiklik gösterebilmektedir. Ampirik tedavide etken olabilecek mikroorganizmaların coğrafi dağılımının bilinmesi için süveyans önemlidir. 2017 yılında 88 ülkede 1150 merkezde yapılan 24 saatlik bir nokta prevalans çalışmasında, 8135 hastanın 5259'unda (%65) en az bir pozitif mikrobiyolojik kültür saptanmış; bu hastaların %67'sinde Gram negatif, %37'sinde Gram pozitif mikroorganizmalar, %16'sında funguslar tespit edilmiştir. Gram negatif mikroorganizmalar arasında en yaygın türlerin *Klebsiella spp.* (%27), *E. coli* (%25), *Pseudomonas spp.* (%24) ve *Acinetobacter spp.* (%17) türleri olduğu görülmüştür (103). Türkiye'de YBÜ'lerinde sepsise neden olan

mikroorganizmalarının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada %58.3 oranında kültür pozitifliği saptanmıştır. Üreyen etkenlerin en fazla Gram negatifler (78.7), ikinci sıklıkla Gram pozitifler (%15.5) olduğu görülmüştür. En sık izole edilen etkenler olarak *Acinetobacter spp* (%33.7), *Pseudomonas spp.* (%16.4) ve *Klebsiella spp.* (%16,0) saptanmıştır. Gram pozitif etkenlerin yaklaşık %57'si *S. aureus* ve bunların %75,4'ü MRSA olarak tanımlanmıştır (98). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar en sık Gram negatif etkenler (%59.22) olup, bunu Gram pozitif (%33.76) ve fungal etkenler (%7.89) izlemiştir. *K. pneumoniae* en sık izole edilen bakteri olarak görülmüştür (96). Bizim çalışmamızda %58.3 oranında kültür pozitifliği saptanmıştır. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla: *K.pneumoniae* (%22.2), *E. coli* (16.7), *P.aeruginosa* (%13.9) ve *S.aureus* (%13.9) olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde en sık Gram negatif bakteriler tespit edilmiştir. Etken patojenler ülkelere ve hastanelere göre değişiklik gösterebildiğinden etken dağılımında çeşitlilik saptanabilmektedir. Çalışmamızda enfeksiyon etken dağılımının literatürdeki çalışmalarda tarif edilenlerden farklı bulunmasının nedeni yoğun bakım ünitemiz ile diğer çalışmaların yapıldığı merkezler arasındaki flora farklılığından kaynaklanması olabilir.

YBÜ'lerinde sepsis nedeni olabilecek mikroorganizmaların dağılımının bilinmesi hastaların prognozunu belirlemek açısından önemlidir. Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu sepsiste prognostik farklılıkları araştıran bir metaanaliz çalışmasında, sepsis tanılı hastaların sağkalım oranında Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler arasından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (101). Bizim çalışmamızda da Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsiste mortalite açısından farklılık bulunmamıştır.

Sepsis ve septik şok hastalarında yüksek mortalite oranları görülmektedir. Sepsisli 1464 hastanın dahil edildiği CRP'nin mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastane içi mortalite oranı %24 saptanmıştır (93). Yedi yüksek gelirli ülkeden toplam 27 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde hastane mortalitesi sepsis için %17 ve ağır sepsis için %26 saptanmıştır (102). Çin'de sepsis ve septik şok sıklığı ve mortalitesinin incelendiği bir metanalizde: 7775 katılımcının olduğu on dört çalışmada sepsisin 28-30 günlük sepsis mortalitesinin %10.3 ile %44.4 arasında

değiştii bildirilmiştir (103). Hökenek arkadaşlarının yapmış olduğu Türkiye’deki bir çalışmada YBÜ’deki 76 hastada mortalite %51.31 saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda 30 günlük mortalite değerlendirildiğinde literatürle benzer şekilde 17 hastada (%47.2) mortalite saptanmıştır.

Sepsis biyobelirteçlerinden olan CRP ve PCT; cerrahi, travma ve enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Bu biyobelirteçler kullanılırsa sepsisli hastaların teşhisine yardımcı olabilirler ve bunların yönetiminde bir rehber olarak hizmet edebilirler (104). Sepsisli erişkin hastaların tanısında PCT ve CRP’nin klinik değerinin sistematik olarak değerlendirildiği bir metanaliz çalışmasında, sepsis grubunda 495 hasta ve sepsis olmayan grupta 873 hasta değerlendirilmiştir. PCT’nin tanı doğruluğu ve özgüllüğü CRP’ye göre daha yüksek bulunmuştur. Travma, majör cerrahi gibi inflamatuvar yanıtla ilişkili durumlarda yüksek PCT seviyeleri bildirilmiştir (105). Luzzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT’nin CRP’den daha iyi bir sepsis biyobelirteci olduğu ve PCT seyrinin enfeksiyonun şiddeti ve organ disfonksiyonu ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (106). Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP septik hastalarda antibiyotik kullanımını azaltmada PCT kadar faydalı bulunmuştur (107). Çalışmamızda gruplara göre hastaneye yatışın ilk gününde bakılan biyobelirteçlerden CRP değeri çalışma grubunda kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Sepsis hastalarının takibinde mortal olmayan hastalarda CRP değerinde düşüş saptanırken, mortal olan hastalarda CRP değeri yükselmeye devam etmiştir. PCT ortalama değerlerine bakıldığında ise çalışma grubu ve kontrol 1 grubunda istatistiksel olarak kontrol 2 grubuna kıyasla daha yüksek PCT değeri saptanmıştır. Çalışma ve kontrol 1 grubu karşılaştırıldığında ise çalışma grubunda daha yüksek PCT değerleri görülürken istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubundaki sepsis hastalarının takibinde mortal olmayan hastalarda zamanla PCT değerleri gerilemiş ve 10. günde anlamlı düşüş görülmüştür. Sepsis tanısı koyarken ve mortaliteyi öngörmede CRP ve PCT biyobelirtecinden faydalanabiliriz.

Sepsis yanıtının karmaşıklığı nedeniyle, klinik uygulamada kullanım için tek bir biyobelirteç yeterli değildir, birkaç sepsis biyobelirtecinin kombinasyonu daha etkili olabilir. Çalışmamızda çalışma grubunda, kontrol gruplarına göre biyobelirteçler incelendiğinde ilk gün CRP, PCT, WBC, NEU/LENF değerlerinin hepsinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,000). CRP değeri çalışma grubunda kontrol gruplarına göre

yüksek iken PCT, WBC, NEU/LENF değerleri çalışma grubu ve kontrol 1 grubunda benzer, kontrol 2 grubunda düşük saptanmıştır. Sepsis ve travma hastalarının ayırımında CRP, PCT, WBC ve NEU/LENF biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı olabilir. Sepsis grubundaki 36 hastada ayrıca 10 gün boyunca bu biyobelirteçlerin mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Mortal olan hastalarda CRP, PCT, NEU/LENF, laktat değerleri yüksek kalmaya devam ederken, mortal olmayan hastalarda düşme saptanmıştır. Takip sırasında CRP, PCT, NEU/LENF, laktat değerlerinde düşme saptanmayan hastaların mortal seyredebileceği akılda tutulmalıdır. Mortaliteyi öngörmede takip süresi boyunca bu biyobelirteçler kullanılabilir.

Sepsis, yüksek mortalite ile ilişkili yaşamı tehdit eden bir durumdur. Sepsiste mortaliteyi öngörmek, yüksek riskli hastaları zamanında saptamak ve uygun tedavi başlamak mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir. SOFA ve APACHE II skorumla sistemleri sepsiste mortalite göstergesi olarak kullanılmaktadır (105). Yapılan prospektif bir çalışmada ilk 24 saat içinde SOFA skoru yüksek olan hastaların daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu bulunurken, YBÜ'de kalış süresi boyunca SOFA skorunun değerlendirilmesi iyi bir prognostik göstergedir. Başlangıç değerinden bağımsız olarak, YBÜ'ne kabulün ilk 48 saati SOFA puanında artış olması en az %50'lik bir mortalite oranını öngörmektedir (108). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde çalışma grubunda mortal olan hastalarda SOFA ve APACHE skorları yüksek seyrederken mortal olmayan hastalarda takip sırasında düşme saptanmıştır.

Sepsis sırasında, sistemik nötrofil aktivasyonu inflamatuvar doku hasarına ve organ yetmezliğine katkıda bulunabileceğinden dolayı NEU/LENF, enfeksiyonu olan hastalarda bilgilendirici biyobelirteç olarak kullanılabilir (109). Travmayı takiben lökositoz ve lenfopeni meydana gelebilir. Lökositozun 48 saat içinde normale dönmesi beklenirken travmayı takiben devam etmesi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Sepsiste B ve T hücrelerinin apoptozuna bağlı gelişen lenfopeni mortalite ile ilişkilidir (109). 5 yıl boyunca toplam 2448 travma hastasının incelendiği bir çalışmada, lökositoz ve devam eden lenfopeni mortalite ile ilişkili bulunmuştur (110). Sepsisli toplam 333 hastada yapılan prospektif, gözlemsel kohort çalışmasında artan NEU/LENF seviyeleri, sepsisli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (111). YBÜ'nde yapılan bir çalışmada, bağışıklık sisteminin cerrahi strese, sistemik inflamasyona veya sepsise bir yanıtı olarak lökosit değerlerinde hızlı seri değişiklikler

gözlenmiş olup klinik seyrin şiddeti ile NEU/LENF arasında ilişki saptanmıştır. NEU/LENF hastalığının şiddetini gösteren kolayca ölçülebilir bir parametredir (112). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde sepsis hastalarının takibi sırasında mortal olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde, mortal olan hastalarda yükselme görülürken, mortal olmayan hastalarda 7.ve 10. günlerde ilk günlere göre anlamlı düşme saptanmıştır (p:0,012).

Sepsiste yüksek mortalite nedeniyle tanının hızlı konulması ve tedavinin erken başlanması önemlidir. Sepsiste tanı konulduğu andan itibaren en kısa sürede, kültür-antibiyogram sonuçlanana kadar, sürveyans çalışmalarında tespit edilmiş etkenlere yönelik ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Duyarlı antibiyotik kombinasyonunun başlanması mortaliteyi azaltmak için önemli yere sahiptir. Sepsis tanısı konulan hastalardaki antibiyotik kombinasyonlarının incelendiği bir YBÜ’de en fazla uygulanan ilk beş antibiyotik; meropenem, vankomisin, moksifloksasin, kolistin, piperasilin olarak tespit edilmiştir (113). Bizim çalışmamızda en çok kullanılan antibiyotikler piperasilin-tazobaktam 22 (%61.1), tigesiklin 13 (%36.1), meropenem 10 (%27.8), teikoplanin 5 (%13.9) olmuştur. Hastaların %28’inde kültürde dirençli etken üremesi ve klinik yanıtsızlık nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır.

Sepsis için kullanılan biyobelirteçlerin çoğunun rutin olarak kullanılması için özgüllükleri ve duyarlılıkları yeterli değildir. Sepsiste bakteriyemi tespiti için hassas ve spesifik olan, enfeksiyonun ciddiyeti ve prognozu ile ilişkili ideal bir biyobelirtece ihtiyaç vardır. Yeni biyobelirteçlerle ilişkili hem klinik sonuçlar hem de maliyet etkinlik üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (114). Yeni bir biyobelirteç olan CLP ile ilgili olarak otoimmün hastalıklar, romatolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis hastaları üzerinde etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (107).

CLP otoimmün hastalıkların takibinde alternatif bir biyobelirteç olabilir. Düzensiz ve aşırı bağışıklık tepkileri, otoimmün hastalıklara ve iltihaplanma gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur ve CLP artışı görülür. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psoriatik artrit, sjögren sendromu, myastenia gravis, vaskülit, hashimoto hastalığı, otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıklarda yüksek serum CLP seviyeleri tespit edilebilir (83),(115),(116). Yüksek CLP değerleri, romatizmal hastalıkların bazı ciddi belirtileri ile de ilişkili bulunmuştur. Romatizmal

hastalıkların teşhisinde tükürük ve sinovyal sıvı gibi diğer vücut sıvılarıdaki CLP değerlerinin yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (117).

Çeşitli fizyolojik ve patolojik tepkilere aracılık eden aktive edilmiş veya hasar görmüş hücreler tarafından hücre dışına salınan ve çok işlevli bir protein olan CLP'nin solunum yolu hastalıklarının patogeneziindeki rolünün değerlendirilmesi için de çalışmalar yapılmıştır (115). Farklı solunum yolu hastalıklarının CLP ekspresyonunu nasıl etkilediğini belirlemek için, ARDS hastalarında ve kistik fibroz hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvısında CLP bakılmış ve belirgin yüksek saptanmıştır (118).

Neoplastik tümör hücrelerinde ve çeşitli kanserlerde yüksek CLP seviyeleri tespit edilmiştir. Büyük ölçüde CLP içeren inflamatuvar hücreler, yüksek inflamatuvar faktör üretimi sonrasında neoplastik süreç ve metastaz üzerinde önemli bir role sahiptir (119).

İnflamatuvar barsak hastalıkları olan hastalarda serum CLP bir akut faz biyobelirteci olarak araştırılmış ve CLP ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (120).

CLP'nin nörodejeneratif bozukluklar sırasında nöronlar ve mikrogliya üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu, beyinde ekspresyonunun arttığı ve bunun da Alzheimer hastalığı sırasında beyin omurilik sıvısında CLP miktarının artmasına neden olduğu düşünülmektedir (116).

Periodontal hastalık (PH) patogeneziinde CLP'nin rolünün daha iyi anlaşılmasının amaçlandığı bir derlemede, CLP'nin PH'ın patogeneziinde rol oynadığı ve CLP düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini belirtilmiştir. Ancak CLP'nin PH patogeneziindeki kesin rolü hala belirsiz olarak görülmüş olup daha fazla araştırma yapılması önerilmiştir (121).

Egzersizinin CLP seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bir derlemede inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda ve kontrol grubunda egzersizin CLP düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak egzersiz yoğunluğunun, süresinin ve türünün CLP seviyelerini ve inflamatuvar durumu etkileyebileceği saptanmıştır. Fiziksel egzersiz, bağışıklık sistemi yanıtını, özellikle inflamatuvar yanıtı değiştirerek organizma için bir stres olarak düşünülebilir. Çalışmalarda akut egzersizin

proinflatuar, düzenli egzersizin ise tam tersi bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. İnflatuar romatizmal hastalığı olan hastalarda, uzun süreli egzersiz programları sırasında CLP seviyelerinde azalma olduğu ancak akut bir egzersiz seansını takiben hafif bir artış ve ardından başlangıç seviyelerine dönüş olduğu gözlenmiştir (122).

KAH'ların değerlendirildiği metaanaliz çalışmasında, hastalarda CLP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Akut koroner sendromlu hastalar ile stabil KAH'lar kıyaslandığında CLP değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda stabil KAH'lar ile sağlıklı kontroller arasında serum CLP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmalar KAH'ın tanısasal bir biyobelirteci olarak mortaliteyi tahmin etmede CLP'nin kullanılabileceğini göstermiştir (123).

Gut, diyabet ve obezite gibi metabolik inflamatuvar hastalıklarda, CLP salgılanır. Serum ve inflamasyonun olduğu bölgelerdeki vücut sıvılarına bakıldığında yüksek CLP seviyeleri tespit edilmiştir. Gut hastalarında, nötrofiller guttan etkilenen eklemlere göç eder ve CLP salgılar. Tip I diyabet hastalarında CLP ekspresyonu teşvik edilir ve proliferatif diyabetik retinopatili hastaların retinal vasküler endotelinde, beyaz kan hücrelerinde, fibroblastlarında ve vitreusunda yüksek ekspresyon seviyeleri gözlenmiştir. CLP'nin yükseldiği yerler hastalığa göre değişir. CLP gut hastalarının sinovyal sıvısında, serumda ve tofüste artarken, proliferatif diyabetik retinopatili hastalarının vitreusunda artar, bu da CLP'nin biyobelirteç olarak uygulanması için uygun örnek seçiminin önemini vurgulamaktadır (124).

CLP, literatürdeki çalışmalarda belirtildiği gibi otoimmün hastalıklar, romatolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, periodontal hastalık, malignite ve travmayı içine alan birçok inflamatuvar durumdan etkilenebilmektedir. Bu güncel bilgiler ışığında, sepsisi travmaya bağlı inflamasyondan ve noninflamatuvar hastalıklardan ayırt etmede CLP'nin performansını araştırmak için yola çıktık. Çalışmamızda CLP'nin sepsis hastalarını tanımlamadaki yerini ve mortaliteyi öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık. Çalışma grubu olarak sepsis tanısı konulan hastalar ile kontrol grubu olarak travma hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda CLP değerlerini araştırdık. CLP değerlerinin YBÜ'de yatan çalışma grubundaki sepsis hastaları ile kontrol grubundaki hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Bunun önemli bir nedeni altta yatan bu inflamatuvar

durumlar olabilir ve sepsis tanısını koymada CLP biyobelirteci tek başına yeterli bir biyobelirteç olmayabilir.

CLP'nin ileri yaş, travma, infeksiyon, ısı, stres ve diğer birçok inflamatuvar süreç sırasında ekspresyonu görülür (83). Simm ve arkadaşlarının yaptığı yoğun bakıma kabul edilen sepsis, postoperatif hastalar ve intoksikasyon hastalarının dahil edildiği bir çalışmada; CLP düzeyleri sepsis hastaları ile postoperatif bakım için kabul edilenler arasında farklılık göstermemiştir. Sepsisi postoperatif inflamasyondan ayırt etmede serum CRP'nin serum CLP'ye göre daha iyi olduğu görülmüştür. YBÜ'ne yatıştan sonraki ilk 3 gün sepsis hastalarında serum CLP değerlerinde değişiklik görülmemiştir (125). Çalışmamızda da benzer şekilde CLP değerlerinin çalışma grubundaki sepsis hastaları ile kontrol grubundaki travma hastaları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu nedenle sepsis/travma ayrımında kullanılamayacağı düşünülebilir.

Yapılan bir çalışmada epitel bariyer fonksiyonunda önemli olan CLP'nin özellikle yaşlı kronik sinüziti olan hastalarda azaldığı saptanmıştır. Yaşlı hastalarda gp130'un artması ile IL-6 sinyalinin inhibe edilebileceği, bariyer fonksiyonunun bozulabileceği ve kronik sinüziti olan yaşlı hastalarda CLP üretiminin azalabileceği düşünülmüştür (126). Bizim çalışmamızda da sepsis grubu hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olması CLP değerlerinde artışa engel teşkil etmiş olabilir.

CLP obezitenin bir biyobelirteci olarak önerilmektedir. CLP serum seviyeleri, insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik risk skoru ve yağ hücresi boyutu ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, obezite ve obezite ile ilişkili tip 2 diyabette, insülin direnci ile birlikte CLP seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (127). Yapılan diğer bir çalışmada CLP düzeyi yüksek olan hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yüksek serum CLP düzeylerinin obezitenin bir biyobelirteci olduğu bulunmuştur (128). Çalışmamızda, çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalar seçilirken VKİ dikkate alınmamış olup CLP'nin bu faktörlerden etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.

Serum CLP ölçümleri, antikoagülan tipi, sıcaklık ve saklama süresi gibi preanalitik değişkenlerden etkilenebilir. Çözülmesi gereken problemlerden biri,

sonuçların standardizasyonunun olmaması ve farklı referans aralıklarının olmasıdır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve farklı yaygın patolojilerde rolü araştırılan bu biyobelirteç için daha tatmin edici ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için çalışılmaktadır (129).

Mortaliteyi öngörmeye takip süresi boyunca CLP zayıf bir biyobelirteç olabilir. Bir çalışmada 28 günlük mortalitenin prognozu için laktat ve PCT biyobelirteçlerine kıyasla başlangıç ve 24 saatlik serum CLP seviyelerinin değerlendirilmiştir, CLP klirensi mortal olanlarda önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Başlangıç ve 24 saatlik CLP seviyeleri 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede yetersiz görülmüştür (130). Çalışmamızda sepsis tanısı alan hastalarda 10 günlük takip süresi boyunca bir biyobelirteç olarak CLP'nin mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. CLP'nin 10 günlük seyri incelendiğinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Mortal olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Nötropenik hastalarda CLP düzeylerinin düşük seviyede olması, nötrofillerin sistemik CLP'nin en önemli kaynağı olmasından kaynaklanabilir (131). Kalprotektin düzeylerinde azalma, sepsisin çözülmesinden değil, immün disfonksiyondan kaynaklanabilir. Birçok çalışma, sepsisin ilerleyen evrelerinde, özellikle immün yanıtın baskılandığı veya immün paralizinin geliştiği hastalarda, kalprotektin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Bu nedenle sepsis ve immün yanıtları daha iyi yorumlayabilmek için kalprotektin düzeylerini tek başına değil, diğer biyobelirteçler ve klinik bulgularla birlikte izlemek gerekmektedir.

Sonuç olarak serum CLP seviyelerinin, birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle sepsis hastalarını diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmede tek başına yetersiz bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir. Serum CLP sepsis tanısının konulmasında ve mortaliteyi öngörmeye ideal bir biyobelirteç olmayabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda da belirtildiği gibi çok işlevli bir protein olan CLP, konak-patojen etkileşiminden sonra çeşitli fizyolojik ve patolojik tepkilere aracılık ederek aktive edilmiş mononükleer hücreler ile hasar görmüş hücreler tarafından salınarak vücut sıvılarında tespit edilebilir. CLP'nin vücut sıvılarında artışı saptayarak sepsis hastaları üzerinde etkinliğini araştırmak için daha geniş popülasyonlu, özellikle infeksiyon odağından alınan vücut sıvılarında CLP seviyelerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Dahiliye YBÜ'de 1 Temmuz 2023 ve 1 Temmuz 2024 tarihleri arasında müdahalesiz, prospektif ve gözlemsel olarak yürütülen bu çalışmayla sepsis tanısı alan hastalarda CLP'nin tanı ve antimikrobiyal tedavi takibindeki rolü ile mortalite ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmamız da;

1. Çalışma grubundaki hastalarda saptanan infeksiyon odaklarına bakıldığında hastaların 26'sında (%72) pnömoni, 3'ünde (%8.3) intraabdominal infeksiyon, 6'sında (%16.7) üriner sistem infeksiyonu, 1'inde(%2.8) yumuşak doku infeksiyonu nedenli yoğun bakıma yatış yapıldığı saptandı.
2. Yoğun bakıma yatan hastalardan izole edilen etkenler değerlendirildiğinde hastaların 21'inde (%58.3) üreme saptandı. Çalışma grubu hastalarının 11'inde (%30.6) Gram negatif etken, 4'ünde(%11.1) Gram pozitif etken, 1'inde (%2.8) fungal etken, 5'inde (%13.9) Gram pozitif ve Gram negatif etken birlikte izole edildi.
3. Üreme saptanan 21 hastanın 10'u, üreme saptanmayan 15 hastanın ise 7'si mortal seyretti. Üreme saptanan hastalarda üreyen etkenlere göre mortalite arasında ilişki saptanmadı.
4. Gruplar arasında 1.gün CRP değeri çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiş olup ($p<0.05$), CRP'nin sepsis tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu gösterildi.
5. Sepsis için CRP'ye ait değerler ROC analizinde değerlendirildiğinde cut-off değeri 19 mg/L olarak bulundu. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 97.2 ve özgüllük % 97.2 olarak saptandı.
6. PCT, WBC, NEU/LENF değerleri çalışma grubu ve kontrol 2 grubu karşılaştırılmasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiş olup ($p<0.05$) sepsis tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceği gösterildi.
7. PCT, WBC, NEU/LENF değerleri çalışma grubu ve kontrol 1 grubu karşılaştırılmasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p>0.05$). Sepsis hastaları ile SIRS kriterlerini taşıyan ancak

infeksiyöz odak saptanmayan travma hastalarının ayırımında yeterli parametreler olmadığı görüldü.

8. Sepsis tanısı için PCT'e ait ROC analizinde cut-off değeri 0.08 ng/ml olarak hesaplandı. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 97.2 ve özgüllük % 97.2 olarak saptandı.
9. CLP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. CLP 'nin sepsis tanısını koymada tek başına yeterli bir biyobelirteç olmadığı düşünüldü.
10. Tanı anındaki kontrol 2 grubundaki CLP ortalama değerleri ile çalışma grubundaki CLP ortalama değerlerinin karşılaştırması ile yapılan ROC analizinde sepsis tanısı için cut-off değeri 44.02 ng/L olarak hesaplandı. Bu değer için sepsis tanısında duyarlılık % 52.8 ve özgüllük % 52.8 olarak saptandı.
11. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde SOFA skorunda mortal olmayan hastalarda zamanla SOFA skorunda anlamlı düşme saptandı (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 3, 5, 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).
12. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde APACHE skorunda mortal olmayan hastalarda zamanla APACHE skoru azaldı (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 5 ve 7. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).
13. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde CRP değerleri mortal olmayan hastalarda 7. ve 10. günlerde anlamlı düşüş görüldü (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 10. günde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).
14. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde PCT değerleri mortal olmayan hastalarda zamanla PCT değerleri geriledi ve 10. günde anlamlı düşüş görüldü (p:0.000). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 5. günde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).
15. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde WBC değerleri hastalarda anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). Mortal olan ve mortal olmayan hastalar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

16. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde NEU/LENF değerleri mortal olan hastalarda yükselme saptanırken, mortal olmayan hastalarda 7.ve 10. günlerde ilk günlere göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p:0.012$). Mortal olan ve mortal olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
17. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde laktat değerleri mortal olmayan hastalarda 7.ve 10. günlerde ilk günlere göre anlamlı düşüş saptandı ($p:0.001$). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 3, 5, 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$).
18. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki 10 günlük süreç değerlendirildiğinde Pao2/Fio2 oranları mortal olmayan hastalarda 10. günde anlamlı artış saptandı ($p:0.037$). Mortal olan ve olmayan hasta grubunda 7 ve 10. günlerde anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.05$).
19. Çalışma grubu hastalarında mortal olan ve olmayan hastalardaki CLP'nin 10 günlük seyri incelendiğinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Mortal olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). CLP'nin sepsis hastalarının takibinde mortalite öngörmede tek başına yeterli bir biyobelirteç olmadığını düşünüldü.
20. SOFA skoru, APACHE skoru, CRP, PCT, NEU/LENF, laktat, Pao2/Fio2 oranları sepsis hastaları ypuğunbakım takibinde mortaliteyi öngörmede iyi birer belirteç oldukları görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res.* 2022 ;9(1):56.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>. Erişim tarihi :3 mayıs 2024.
3. Rababa M, Hamad DB, Hayajneh AA. Sepsis assessment and management in critically ill adults: A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(7): 0270711
4. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(7):133057.
5. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6).
6. Bacli C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care.* 2003;7(1):85-90.
7. Huang YH, Chen CJ, Shao SC, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracies of Monocyte Distribution Width, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2023;51(5):106-e114.
8. Kiguchi T, Nakamori Y, Yamakawa K, Kitayama J, Wada D, Ogawa Y, et al. Maximal chemiluminescent intensity in response to lipopolysaccharide assessed by endotoxin activity assay on admission day predicts mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1443–9.
9. 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). 2016 ;315(8):801–10.
10. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical

Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1700–6.

11. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat.* 2022;61:67-72
12. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 ;46(8):1552–62.
13. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):239.
14. 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;31(4):1250-1256.
15. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. Vol. 120, *American Journal of Medicine.* 2007;120(12):1012-1022
16. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet.* 2018;392(10141):75-87.
17. 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). 2016 ;315(8):801–10.
18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181
19. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241-1249.
20. 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.
21. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Aug 22;46(8):1552–62.
 22. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. 2014;311(13):1308–16.
 23. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211
 24. Fışkın NT. Sepsis. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*. 2004 ;21(2): 100–109
 25. 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. 2009 ;302(21):2323–9.
 26. Sudarmono P, Aman AT, Arif M, Syarif AK, Kosasih H, Karyana M, et al. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(2):157–67.
 27. Bognoux ME, Kac G, Aegerter P, D’Enfert C, Fagon JY, Amrein C, et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008 ;34(2):292–9.
 28. Fuchs A, Tufa TB, Hörner J, Hurissa Z, Nordmann T, Bosselmann M, et al. Clinical and microbiological characterization of sepsis and evaluation of sepsis scores. *PLoS One*. 2021;16(3).
 29. Wang W, Liu CF. Sepsis heterogeneity. *World J Pediatr*. 2023;19(10):919-927.
 30. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665–70.

31. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
32. Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017 ;32(3):296–308.
33. Üvenç EN, Koç F. Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2022 ;19(2):145–51.
34. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*. 1991;115(6):457–69.
35. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 ;420 (6917):885–91.
36. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 2019 ;52(4).
37. Wheeler DS, Wong HR. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17: 266-S271.
38. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92(4):629-640.
39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):1063-1143.
40. Keir I, Kellum JA. Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2015 ;25(2):200–9.
41. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.
42. Malkoç M, Kural B. Presepsin: Sepsis tespiti için umut verici yeni bir biyobelirteç. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021 ;8(3):553–7.

43. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7): 0133057.
44. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
45. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1): 15.
46. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805.
47. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 ;50(1):23–36.
48. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int* .2013;2013:124021
49. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 ;9(1):71–9.
50. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res* .2019 ;47(4):1573–9.
51. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* .2012 ;413(21–22):1731–6.
52. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2015 ;43(3):212–21.
53. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015;19: 439.
54. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 ;38(3):641–7.

55. Joshi VD, Kalvakolanu D V., Cross AS. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: A hypothesis. *FEBS Lett.* 2003 ;555(2):180–4.
56. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock Is Associated with Poor Outcome. *Shock.* 2002;18(6):487–94.
57. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010 ;14(5).
58. Vardon-Bouines F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payraastre B, Minville V. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2019 ;20(14):3494.
59. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2200.
60. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):666–77.
61. Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):69.
62. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-1140.
63. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ;200(5):582–9.
64. Zhang T, Chen L, Kueth G, Shao E, Wang X, Ha T, et al. Lactate's impact on immune cells in sepsis: unraveling the complex interplay. *Front Immunol.* 2024; 15:1483400.

65. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 ;23(1):374.
66. Minne L, Abu-Hanna A, De Jonge E. Open Access Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008 ;12:161.
67. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res*. 2017;9(11):907–10.
68. Lakhani J. SOFA vs APACHE II as ICU scoring system for sepsis: A dilemma. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2015;3(2).
69. Huang J, Cotoia A, Tian Y, Yao Y, Zhou J, Diao X, et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Frontiers in Medicine*. 2022; 1:744907.
70. Polat G, Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):53-58.
71. Rivers EP. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *Can Med Assoc J*. 2005 ;173(9):1054–65.
72. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–247.
73. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2019 ;47(11):1582–90.
74. Prescott HC, Iwashyna TJ. Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(4):426–9.
75. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9: 1298.

76. Taşkın AK, Akkaya B, Çavuşmirza D, Hastalık mekanizmalarında yeni Görüşler; www.iksadyayinevi.com 2022
77. AYHANCI T, ALTINDIŞ M. Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2019 ;3(1):1–7.
78. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulisanis KI. Molecular Sciences Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4)
79. Shabani F, Farasat A, Majid Mahdavi , Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflammation Research*. 2018; 67:801–12.
80. Rammes A, Roth J, Goebeler M, Klempt M, Hartmann M, Sorg C. Myeloid-related Protein (MRP) 8 and MRP14, Calcium-binding Proteins of the S100 Family, Are Secreted by Activated Monocytes via a Novel, Tubulin-dependent Pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(14):9496–502.
81. Azramezani Kopi T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):183–9.
82. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, Tardif M, Antoine F, Girard D, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF-κB(1.). *PLoS One*. 2013;8(8): 72138.
83. Marinković G, Grauen Larsen H, Yndigegn T, Szabo IA, Mares RG, de Camp L, et al. Inhibition of pro-inflammatory myeloid cell responses by short-term S100A9 blockade improves cardiac function after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019 ;40(32):2713–23.
84. Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, et al. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology*. 2024 ;63(1):26–33.
85. Terrin G, Passariello A, Manguso F, Salvia G, Rapacciuolo L, Messina F, et al. Clinical Study Serum Calprotectin: An Antimicrobial Peptide as a New Marker For the Diagnosis of Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns. *Clin Dev Immunol*. 2011; 2011:291085.

86. Pirr S, Dauter L, Vogl T, Ulas T, Bohnhorst B, Roth J, et al. S100A8/A9 is the first predictive marker for neonatal sepsis. *Clin Transl Med.* 2021 ;11(4).
87. Gao RY, Jia HM, Han YZ, Qian BS, You P, Zhang XK, et al. Calprotectin as a diagnostic marker for sepsis: A meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:1045636.
88. Abdel-Razik A, Abdelsalam M, Gad DF, Abdelwahab A, Tawfik M, Elzehery R, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: novel predictors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 ;32(6):718–26.
89. Wirtz TH, Buendgens L, Weiskirchen R, Loosen SH, Haehnsen N, Puengel T, et al. Association of Serum Calprotectin Concentrations with Mortality in Critically Ill and Septic Patients. *Diagnostics.* 2020 ;10(11):990.
90. Larsson A, Tydén J, Johansson J, Lipcsey M, Bergquist M, Kultima K, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 ;80(2):156–61.
91. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores. *Curr Opin Crit Care.* 2014 ;20(5):557–65.
92. Pan B, Sun P, Pei R, Lin F, Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2023 ;21(1):765.
93. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020 ;24(1):287.
94. Jiang X, Zhang C, Pan Y, Cheng X, Zhang W. Effects of C-reactive protein trajectories of critically ill patients with sepsis on in-hospital mortality rate. *Sci Rep.* 2023 ;13(1):15223.
95. Dalkılıç Hökenek Ü, Gümüş Özcan F, Sevdı MS, Erkalp K, Selcan A. Mortality Predictors in Sepsis: A Retrospective Study. *Turkish Journal of Intensive Care.* 2021;19(2):82–9.
96. Larsson A, Tydén J, Johansson J, Lipcsey M, Bergquist M, Kultima K, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020; 80(2):156–61.

97. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018 ;22(1):93.
98. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care*. 2016 ;31(1):13–20.
99. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 ;17(11):1180–9.
100. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 ;323(15):1478–87.
101. MeltemHakkı1 RDNMHAZAE. The Comparison of Cost According To Etiology in Sepsis Patients Hospitalized at Adult Intensive Care Unit. 2018;2(2).
102. Sidebottom AJ, Devine JC, Brown JS. The effect of suction drainage on microvascular anastomosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2000 ;29(1):72–3.
103. 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 ;193(3):259–72.
104. Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):564.
105. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, et al. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 14(11): 31067.

106. Zhang N, Liu Y, Yang C, Li X. Review of the Predictive Value of Biomarkers in Sepsis Mortality. *Emerg Med Int.* 2024; 2024:2715606.
10. 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 ;31(6):1737–41.
10. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2014;52(10):1395-1400.
109. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 ;286(14):1754.
110. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2019 ;78(5):339–48.
111. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care.* 2012; 16(1): 12.
112. 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; 2016:1–8.
113. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
114. Abidin Erbesler Z. The Comparison of Cost According To Etiology in Sepsis Patients Hospitalized at Adult Intensive Care Unit. *Articles.* 2018;2(2).
115. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2014;52(10):1395-1400.
11. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulisanis KI. Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4):1706.

117. Baronaitė I, Šulskis D, Kopūstas A, Tutkus M, Smirnovas V. Formation of Calprotectin Inhibits Amyloid Aggregation of S100A8 and S100A9 Proteins. *ACS Chem Neurosci*. 2024 ;15(9):1915–25.
118. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(8):859–73.
119. Lorenz E, Muhlebach MS, Tessier PA, Alexis NE, Duncan Hite R, Seeds MC, et al. Different expression ratio of S100A8/A9 and S100A12 in acute and chronic lung diseases. *Respir Med*. 2008 ;102(4):567–73.
120. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflammation Research*. 2018 67(10):801–12.
121. Azramezani Kopi T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(3):183–9.
122. Wei L, Liu M, Xiong H. Role of Calprotectin as a Biomarker in Periodontal Disease. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:1–10.
123. Xavier A, Cesaro A. Impact of Exercise Intensity on Calprotectin Levels in Healthy Volunteers and Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases. *Life*. 2021 ;11(5):377.
124. Reshadmanesh T, Behnoush AH, Farajollahi M, Khalaji A, Ghondaghsaz E, Ahangar H. Circulating Levels of Calprotectin as a Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(7): 24315
125. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9: 1298.
126. Simm M, Söderberg E, Larsson A, Castegren M, Nilsen T, Eriksson M, et al. Performance of Plasma Calprotectin as a Biomarker of Early Sepsis: A Pilot Study. *Biomark Med*. 2016 ;10(8):811–8.
127. Cho SH, Kim DW, Lee SH, Kolliputi N, Hong SJ, Suh L, et al. Age-Related Increased Prevalence of Asthma and Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis

- and Its Association with Altered IL-6 Trans-Signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015 ;53(5):601–6.
128. Riuzzi F, Chiappalupi S, Arcuri C, Giambanco I, Sorci G, Donato R. S100 proteins in obesity: liaisons dangereuses. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(1):129–47.
 129. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, et al. Calprotectin A Novel Marker of Obesity. *PLoS One.* 2009; 4(10): 7419.
 130. Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, et al. Calprotectin: two sides of the same coin. *Rheumatology.* 2024 ;63(1):26–33.
 131. Lengquist M, Sundén-Cullberg V, Hyllner S, Koozi H, Larsson A, Mellhammar L, Friberg H, Schioppa A, Frigyesi A. Calprotectin as a sepsis diagnostic marker in critical care: a retrospective observational study. *Sci Rep.* 2025 May 3;15(1):15529.