>

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE KULLANILAN SEPSİS SKORLAMA SİSTEMLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Enes KALINTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL

ADANA-2021

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE KULLANILAN SEPSİS SKORLAMA SİSTEMLERİNİN TANISAL VE PROGNOSTİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Enes KALINTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitim boyunca olduğu gibi tez sürecinin planlama aşamasından itibaren yanımda olan ve beni destekleyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları ve desteği olan hocalarım Prof. Dr. Ahmet SEBE'ye, Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e ve Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR'a,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım araştırma görevlisi meslektaşlarım, kliniğimiz hemşire ve personeli arkadaşlarıma.

Sevgileri, emekleri ve destekleri ile beni bugünlere getiren, evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum annem Fatma KALINTAŞ'a ve babam Pehlivan KALINTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Enes KALINTAŞ

ADANA – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR iii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER iv
KISALTMALAR v
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Sepsis 3
2.1.1 Tarihçe 4
2.1.2 Epidemiyoloji 5
2.1.3 Etiyoloji 7
2.1.4 Risk Faktörleri 10
2.1.5 Patofizyoloji 12
2.1.6 Tanı 16
2.1.7 Tedavi 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 Araştırmanın Özellikleri 30
3.2 İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 73
7. KAYNAKLAR 77
8. EKLER 90

TABLOLAR

Tablo No…….…….Sayfa No

Tablo 1.Kültür pozitif enfekte hastalardaki organizma türleri 9
Tablo 2. 1991 yılında oluşturulan sepsis ve SIRS kriterleri 17
Tablo 3 SOFA skorlaması..... 21
Tablo 4. qSOFA skorlaması..... 22
Tablo 5. Ulusal erken uyarı skorlaması (NEWS) 23
Tablo 6. Sepsiste sağkalım kampanyası 2012 paketleri 26
Tablo 7. Laboratuvar referans aralıkları 32
Tablo 8. Hastaların vital bulgularının değerlendirilmesi 36
Tablo 9. Hastaların laboratuvar verileri..... 39
Tablo 10. qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının ROC eğrisi altında kalan alanları. 45
Tablo 11. qSOFA skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri 46
Tablo 12. SIRS skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri 46
Tablo 13. NEWS skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri 47
Tablo 14. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması..... 48
Tablo 15. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması..... 50
Tablo 16. Septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması..... 51
Tablo 17. Septik şok tanısı konulan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 53
Tablo 18. Hastaların verilerinin 30 günlük mortalite durumları ile karşılaştırılması..... 54
Tablo 19. Hastaların 30 günlük mortalite durumlarına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması..... 56
Tablo 20. Hastaların 30 günlük mortalite durumları üzerine etkili laboratuvar verilerinin lojistik regresyon analizi..... 57
Tablo 21. Ferritin düzeyleri ile hastanın sepsis durumlarının ve mortalitenin karşılaştırılması..... 58

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil No…….…….Sayfa No

Şekil 1. Altı Dünya Sağlık Örgütü bölgesi tarafından sınıflandırılan Küresel Hastalık Yükü çalışmasında rapor edilen en alakalı bulaşıcı hastalıklar. 8

Grafik No……..…….…….Sayfa No

Grafik 1. Acil Servise başvuru şikayetlerinin dağılımı..... 34
Grafik 2. Hastaların sahip oldukları ek hastalıkların dağılımı..... 35
Grafik 3. Hastalara Acil Serviste konulan tanıların dağılımı..... 35
Grafik 4. Hastaların Acil Servis başvuru sonuçları 36
Grafik 5. Hastaneye yatırılan hastaların yattıkları birime göre dağılımı 37
Grafik 6. Hastaneye yatırılan hastaların yatış sonuçlarının dağılımı..... 37
Grafik 7. Hastaların COVİD-PCR sonuçlarının dağılımı..... 38
Grafik 8. Hastaların vazopresör ihtiyaçlarına göre dağılımı..... 38
Grafik 9. Hastaların qSOFA skorlarının dağılımı..... 40
Grafik 10. Hastaların qSOFA alt puanlarına göre dağılımı 40
Grafik 11. Hastaların SIRS skorlarına göre dağılımı..... 41
Grafik 12. Hastaların SIRS alt puanlarına göre dağılımı..... 41
Grafik 13. Hastaların NEWS alt puanlarına göre dağılımı 42
Grafik 14. Hastaların şiddetli sepsis veya septik şok tanısına göre dağılımı..... 43
Grafik 15. Hastaların septik şok tanısına göre dağılımı..... 43
Grafik 16. Hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konma ve mortalite durumuna göre qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının ROC grafiği..... 44
Grafik 17. qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının tahmini klinik sonuçlarının karşılaştırılması..... 45

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

ATP: Adenozin Trifosfat

°C: Santigrat

COVİD: Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP: C Reaktif Protein

DAMP: Hasarla İlgili Moleküler Patern

DIC: Yaygın intravasküler Koagülasyon

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EPIC II: Avrupa Yoğun Bakımlarda Enfeksiyon Prevalansı II

ESICM: Avrupa Yoğun Bakım Derneği

FiO_2: İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu

IL: İnterlökin

LODS: Organ Disfonksiyon Skalası

MÖ: Milattan Önce

MRSA: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Sistemi

NOD: Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı

ORT: Ortalama

PAMP: Patojenle İlişkili Moleküler Patern

PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

RIG-1: Retinoik Asit İndüklenebilir Gen-1

SCCM: Yoğun Bakım Derneği

SD: Standart Sapma

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

TLR: Toll Benzeri Reseptörler

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Acil Serviste Kullanılan Sepsis Skorlama Sistemlerinin Tanısal ve Prognostik Açıdan Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmada, acil servise başvuran ve sepsis düşünülen hastalarda tanı koyma, klinik prognozu ve mortaliteyi tahmin etme açısından sık kullanılan sepsis değerlendirme skalaları olan SIRS, qSOFA ve NEWS'in karşılaştırılması amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran ve sepsis tanısı alan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Bu hastalara SIRS, qSOFA, ve NEWS sepsis değerlendirme skalaları uygulandı. Hastalara ait demografik veriler, hastaların özgeçmişleri, vital bulgular, 30 günlük mortalite verileri ve laboratuvar bulguları kaydedilerek analiz edildi. Kesim değerlerinin saptanması için ROC analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın ortalama yaşı 61,2±16,3 yıl olarak saptandı. Hastaların % 52,9'unun (n=46) kadın cinsiyette olduğu görüldü. Hastaların vital bulguları incelendiğinde ortalama nabız 111,9±22,9 ve ortalama solunum sayısı 25,9±6,6 idi. Diğer vital bulgular normal aralıkta saptandı. Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre her üç skalanın, sepsis tanısı koyma ve hastalığın şiddetini değerlendirme açısından benzer performans gösterdiği bulundu ancak mortaliteyi tahmin etme açısından NEWS skalası diğer skalalardan üstün olduğu görüldü. qSOFA skalasının ikinin üstünde olması şiddetli sepsisi % 39,7 sensitivite ve % 86,2 spesifisite ile ve septik şoku % 54,8 sensitivite ve % 82,1 spesifisite ile gösterirken mortaliteyi % 45,2 sensitivite ve %76,8 spesifisite ile göstermektedir. SIRS skalasının ikinin üstünde olması ise şiddetli sepsisi % 100 sensitivite ve % 55,2 spesifisite ile ve septik şoku % 100 sensitivite ve % 28,6 spesifisite ile gösterirken 30 günlük mortaliteyi % 93,5 sensitivite ve % 25 spesifisite ile göstermektedir. NEWS skorlamasına bakıldığında kesim değerinin 6 olarak alınması durumunda SIRS gibi yüksek sensitiviteye (şiddetli sepsis için % 87,9, septik şok için % 96,8 ve mortalite için % 93,5) ve 10 alınması durumunda ise qSOFA gibi yüksek spesifiteye (şiddetli sepsis için % 82,8, septik şok için % 73,2 ve mortalite için % 78,6) sahip olduğu görüldü. Regresyon analizinde mortalite tahmininde en etkili laboratuvar değerinin serum ferritin düzeyi olduğu gösterildi. Serum ferritin düzeyinin 428,5 mg/dL'nin üstünde olmasının 30 günlük mortaliteyi % 87 sensitivite ve % 85 spesifisite ile saptayabileceği gözlendi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda acil servise başvuran ve sepsis tanısı alan hastaların hızlı değerlendirilmesinde NEWS skorunun kolaylıkla kullanılabileceği ve mortaliteyi tahmin etme açısından oldukça başarılı olduğu gözlendi. Ayrıca sepsis hastalarında yüksek serum ferritin düzeyinin mortaliteyi yüksek sensitivite ve spesifisite ile saptayabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, NEWS, Prognoz, qSOFA, Sepsis, SIRS

ABSTRACT

Diagnostic and Prognostic Comparison of Sepsis Scoring Systems Used in the Emergency Department

Objective: In our study, we aimed to compare SIRS, qSOFA and NEWS the frequently used sepsis assessment scales in terms of diagnostic accuracy predicting clinical prognosis and mortality in patients admitted to the emergency department and prediagnosed with sepsis. At the same time, it is one of our aims in this study to investigate the role of acute phase reactants such as procalcitonin, lactate, CRP(c-reactive protein) and ferritin in understanding the severity of the disease.

Material and Method: Our study is a prospective and cross-sectional study. Patients who applied to Çukurova University Medical Faculty Hospital Emergency Department and were prediagnosed with sepsis were evaluated. The SIRS, qSOFA, and NEWS sepsis assessment scales were applied to these patients. Demographic data, medical histories, vital signs, 30-day mortality data and laboratory findings of the patients were recorded and analyzed. The patients were called after 30 days, and their mortality and causes of mortality were learned and noted. ROC analysis was applied to determine the cut-off values.

Results: The mean age of the 87 patients included in the study was 61.2±16.3 years. It was observed that 52.9% (n=46) of the patients were female. The mean pulse rate was 111.9±22.9 and the mean respiratory rate was 25.9±6.6. Other vital signs were within the normal ranges. We found that all three scales performed similarly in terms of diagnosing sepsis and assessing the severity of the disease, but the NEWS scale was superior in terms of predicting mortality. A qSOFA scale score above two indicates severe sepsis with 39.7% sensitivity and 86.2% specificity, septic shock with 54.8% sensitivity and 82.1% specificity, and mortality with 45.2% sensitivity and 76.8% specificity. A SIRS scale score above two indicates severe sepsis with 100% sensitivity and 55.2% specificity, and septic shock with 100% sensitivity and 28.6% specificity, while 30-day mortality with 93.5% sensitivity and 25% specificity. If the cut-off value is accepted as 6, NEWS has a high sensitivity like SIRS (87.9% for severe sepsis, 96.8% for septic shock and 93.5% for mortality) and high specificity like qSOFA. If the cut-off value is accepted as 10 (82.8% for sepsis, 73.2% for septic shock and 78.6% for mortality). In the regression analysis serum ferritin level was found to be the most effective laboratory test to predict mortality was serum ferritin level. It was observed that a serum ferritin level above 428.5 mg/dL could detect 30-day mortality with a 87% sensitivity and 85% specificity.

Conclusion: As a result of our study, it was observed that the NEWS score can be easily used in the rapid evaluation and diagnosing sepsis of the patients admitted to the emergency department with sepsis, and it is quite successful in predicting mortality. In addition, high serum ferritin levels could predict mortality with high sensitivity and specificity.

Key Words: Emergency Department, NEWS, Prognosis, qSOFA, Sepsis, SIRS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen inflamatuar yanıtın neden olduğu fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklere sahip klinik bir sendromdur. Vücudun enfeksiyona karşı vermiş olduğu yanıt erken safhada mikroorganizmalar ile mücadelede kolaylık sağlarken; ilerleyen süreçte artan ve düzensiz hale gelen konakçı yanıtı, konakçı sistemlerinde hasar oluşturmaya başlamaktadır. Sepsis ve ortaya çıkan inflamatuar yanıt, çoklu organ disfonksiyonu sendromuna ve ölüme yol açabilmektedir. Sepsis; SIRS kriterlerinin 2 tanesi ve kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon bulgusu olması şeklinde tanımlanmaktadır. Septik şok ise yeterli sıvı tedavisine rağmen ortalama arteryel basıncın (OAB) 65 mmHg altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Yaşlı nüfusun artması, immünsüpresyon ve çoklu antibiyotik direnci olan enfeksiyonların daha sık görülmesiyle sepsis vakaları da hızlı bir artış göstermektedir. Çoklu travma, akut miyokardiyal enfarktüs veya serebrovasküler olaylarda olduğu gibi sepsiste de uygun tedaviye en hızlı şekilde başlanması prognozu ve sonucu etkilemektedir. Bu nedenle klinisyenlerin; sepsisi tanıması, zamanında ve yerinde müdahalesi büyük önem taşımaktadır.

Sepsisli hastanın klinik durumunu hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirebilme yeteneği etkin triaj için gereklidir. Klinik skorlamalar, yaklaşmakta olan klinik bozulma olasılığını tahmin etmeye ve hangi hastaların sık tekrar değerlendirilmesi gerektiğini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Bu skorlamalar, zaman yönetimine yardımcı olmaktadır.

Yoğun bir acil serviste yararlı olması için, bir hastalık ciddiyet puanı; kullanımı kolay, parametreleri güvenilir, objektif, kesin ve ilk değerlendirme anında erişilebilir olmalıdır. Vital bulgular gibi kolayca elde edilebilen klinik parametreler, bulguların dalgalanma gösterdiği dinamik durumlarda tanı koymayı güçleştirirken; laboratuvar değerlerinin toplanması ve analiz edilmesi için ise ek süre ve kaynak gereklidir. Geleneksel olarak en kullanışlı hastalık ciddiyet skorları, kolay hatırlanan, az sayıda parametre kullanılan ve hasta başında hızlı hesaplama yapılanlardır. Akıllı telefonların

ve diğer mobil cihazların kullanımının artması puanlama sisteminde basitliğin önemini azaltmıştır ve teknolojinin ilerlemesi ile birlikte hastalık ciddiyet skorları da değişim göstermektedir.

Sepsisin erken tanınması için kullanılacak ideal bir tanı yöntemi henüz yoktur. Acil servislerde sıklıkla kullanılan tanı yöntemlerinden bazıları SIRS (Sistemik inflamatuar yanıt sendromu), qSOFA (quick Sepsis related Organ Failure Assesment) ve NEWS (National Early Warning system) olarak sıralanabilmektedir. Acil Servis'e başvuran, enfeksiyon düşünülen ve sepsis öngörülen hastalarda SIRS, qSOFA, NEWS skorları kullanılarak hangisinin erken evrede hastaları acil serviste ayırt etmek ve prognozu belirlemek için daha etkili olduğu ve prokalsitonin, laktat, CRP gibi sepsiste yükselen akut faz reaktanlarının hastalığın ciddiyetinin anlaşılmasındaki yerini araştırmak bu çalışmadaki amaçlarımızdandır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sepsis

Sepsis, modern antibiyotiklerin ve resüsitasyon tedavilerinin kullanımına rağmen kritik hastalarda önde gelen ölüm nedenidir.[1] Septik yanıt, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar süreçleri, hümoral ve hücresel reaksiyonları ve dolaşım anormalliklerini içeren son derece karmaşık bir olaylar zinciridir.[2,3] Sepsisin teşhisi ve ciddiyetinin değerlendirilmesi; sepsisin belirti ve semptomlarının oldukça değişken ve spesifik olmayan doğası nedeniyle karmaşıktır.[4] Bununla birlikte, sepsis şiddetinin erken teşhisi ve sınıflandırılması çok önemlidir, bu da zamanında ve spesifik tedaviye başlama olasılığını artırmaktadır.[5,6]

Yoğun Bakım Derneği (SCCM) ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) dahil olmak üzere ulusal dernekler tarafından toplanan 2016 konsensusu, Sepsis-3 olarak adlandırılan yeni bir sepsis tanımı önermiştir[7]. Yeni öneri, sepsisi, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlamaktadır[7-9]. Yeni tanım, sepsisin tanımlanmasında sistemik inflamatuar yanıt sendromu kriterlerinin (SIRS) kullanımını terk etmiştir ve şiddetli sepsis terimini ortadan kaldırmıştır. İlk sepsis tanımı olan Sepsis-1, SIRS kriterlerinin oluşturulduğu 1991'deki bir konsensüs konferansında geliştirilmiştir[10]. Taşikardi (kalp hızı >90 atım/dk), takipne (solunum hızı >20 nefes/dk), ateş veya hipotermi (sıcaklık >38 veya <36 °C) ve lökositoz, lökopeni veya band formu hakimiyeti (beyaz kan hücreleri>12.000/mm^3, <4.000/mm^3 veya band formu≥% 10) olmak üzere dört SIRS kriteri tanımlanmıştır. Bu kriterlerden iki veya daha fazlasını karşılayan hastalara sepsis tanısı konmaktadır. Sepsis-1, SIRS başlangıcına yol açan enfeksiyon veya şüpheli enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu ile komplike olan sepsis, sepsis kaynaklı hipotansiyonun yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam etmesi olarak tanımlanan septik şoka ilerleyebilen ciddi sepsis olarak adlandırılmıştır. 2001 konsensusu[11] bu tanımlarla ilgili sınırlamaları kabul etmesine rağmen destekleyici kanıt

eksikliği nedeniyle alternatifler sunmamıştır. Sonraki yıllarda tanı kriterleri listesi genişletilerek Sepsis-2 kriterleri oluşturulmuştur. Bu nedenle Sepsis-1'de olduğu gibi Sepsis-2 tanımına göre sepsis tanısı konulabilmesi için bireyin en az 2 SIRS kriterine ve doğrulanmış veya şüphelenilen enfeksiyona sahip olması gerekmektedir[10-12]. Aslında, sepsis ve septik şok tanımları yirmi yıldan fazla bir süredir değişmeden kalmıştır.

Yeni tanımlamalarla birlikte sepsis tanısında SIRS kriterleri yerine ardışık organ yetmezliği değerlendirme skalasının (SOFA) kullanımı önerilmektedir. SIRS tanısının sepsisten ayrılmasına ve bu değişikliklerin üzerinden 5 yıl geçmesine rağmen günümüzde halen klinik uygulamalarda SIRS kriterleri kullanılmaktadır.

2.1.1 Tarihçe

Sepsis kavramı tıp dünyası açısından çok yeni gibi görünse de Tarih boyunca insanlık, büyük tarihsel değişimlere neden olan sayısız bulaşıcı hastalığa yenik düşmüştür. Rönesans'ı başlatan, derin demografik ve sosyal değişimlere neden olan bir hastalık olan geç orta çağ dönemindeki "kara veba" gibi klasik örneklerin yanında; XVI. yüzyılda Yeni Dünya'nın fethi sırasında ortaya çıkan ve Kolomb öncesi Mezoamerikan kültürlerinin soykırımının doğrudan bir nedeni olan çiçek hastalığı salgını da bu salgınların başında gelmektedir. Aslında ismi farklı olsa da sepsisin varlığı insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlarda sepsisin varlığına dair kanıtlar antik çağa kadar uzanmaktadır. İmparator Shen Nung'un, chang shan bitkisini kullanarak ateş tedavisine ilişkin MÖ 2375 tarihli incelemesi, farmakolojik terapötiklere ilişkin bilinen en eski yazılı referanslardan biridir.[13]

Sepsis kelimesi, esas olarak "hayvansal veya bitkisel organik maddenin ayrışması" için kullanılan Yunanca bir kelime olan [sipsis] kelimesinden türetilmiştir. Kelimeye ilk kez Homeros'un şiirlerinde rastlanmaktadır. Homeros şiirlerinde, sepsisin "çürüyorum" anlamına gelen "sipo" fiilinin türevi olduğu gözlenmiştir.[14] Aristoteles, Plutarch ve Galen sepsis kelimesini Hipokrat ile aynı anlamda kullanırlar. Sepsis terimi aynı zamanda Corpus Hippocraticum'da "sepidon" "ağların çürümesi" aynı anlamda

kullanılmıştır. Sepsis kelimesi bu nedenle 2.700 yıl boyunca aşağı yukarı değişmemiş bir anlamla varlığını sürdürmüştür.[14]

Canlı bakterilerin ilk belgelenmiş gözlemleri 1674'te van Leeuwenhoek tarafından yapılmıştır. Bakteri morfolojisi ise 19. yüzyılın başlarında sınıflandırılmıştır ancak bulaşıcı hastalık, etiyolojisi ve patogenezi arasındaki ilişki belirsiz kalmıştır.[13]

Semmelweis'in ve daha sonra Lister'in öncülük ettiği dezenfeksiyon ve anti-septik uygulama ilkeleri ancak 19. Yüzyılın ortalarında kabul edilmiştir. Enfeksiyona karşı konak yanıtının önemi ilk olarak 1880'lerde tanımlanmış ve hücre aracılı ve hümoral bağışıklık açısından ayrı ayrı sınıflandırılmıştır. Yüzyılın başında frenginin etkilerini iyileştirmek için ilaç anti-metabolitlerinin müteakip kullanımı ve antibiyotik sülfonamidlerin, küflerin ve aşılamanın keşfi, enfeksiyonun tedavisinde ve önlenmesinde bir devrime yol açmıştır.[13] Bu gelişmelerin sepsisi modern çağda yok etme potansiyeline sahip olduğuna inanılıyordu, ancak değişen hastalık paternleri ve antibiyotik direnci sorunları erken dönemdeki bu düşünceleri azalttı ve sepsis tıp pratiğinin birçok alanında zorlu bir sorun olarak varlığını sürdürmeye devam etti. Son olarak 1991 yılında yapılan kongre sonucunda sepsisin ilk konsensüs tanımı oluşturulmuştur.

2.1.2 Epidemiyoloji

Sepsis ve şiddetli sepsis, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) önde gelen ölüm nedenleridir ve koroner olmayan yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) kritik hastalardaki en yaygın ölüm nedenidir.[1] Sepsis insidansı ile ilgili ülkemizde kesin veriler bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde şiddetli sepsis insidansının 100.000 nüfus başına 300 vaka olduğu tahmin edilmektedir.[1] Bu vakaların yaklaşık yarısı yoğun bakım ünitesi dışında meydana gelmektedir. Şiddetli sepsis gelişen hastaların dörtte biri hastaneye yatışları sırasında ölmektedir. Sepsis gelişen hastaların % 50'sinin ölüm nedeni septik şoktur. Mortalite ile ilgili en güçlü ön gördürücü faktör organ yetmezliği gelişmesidir.

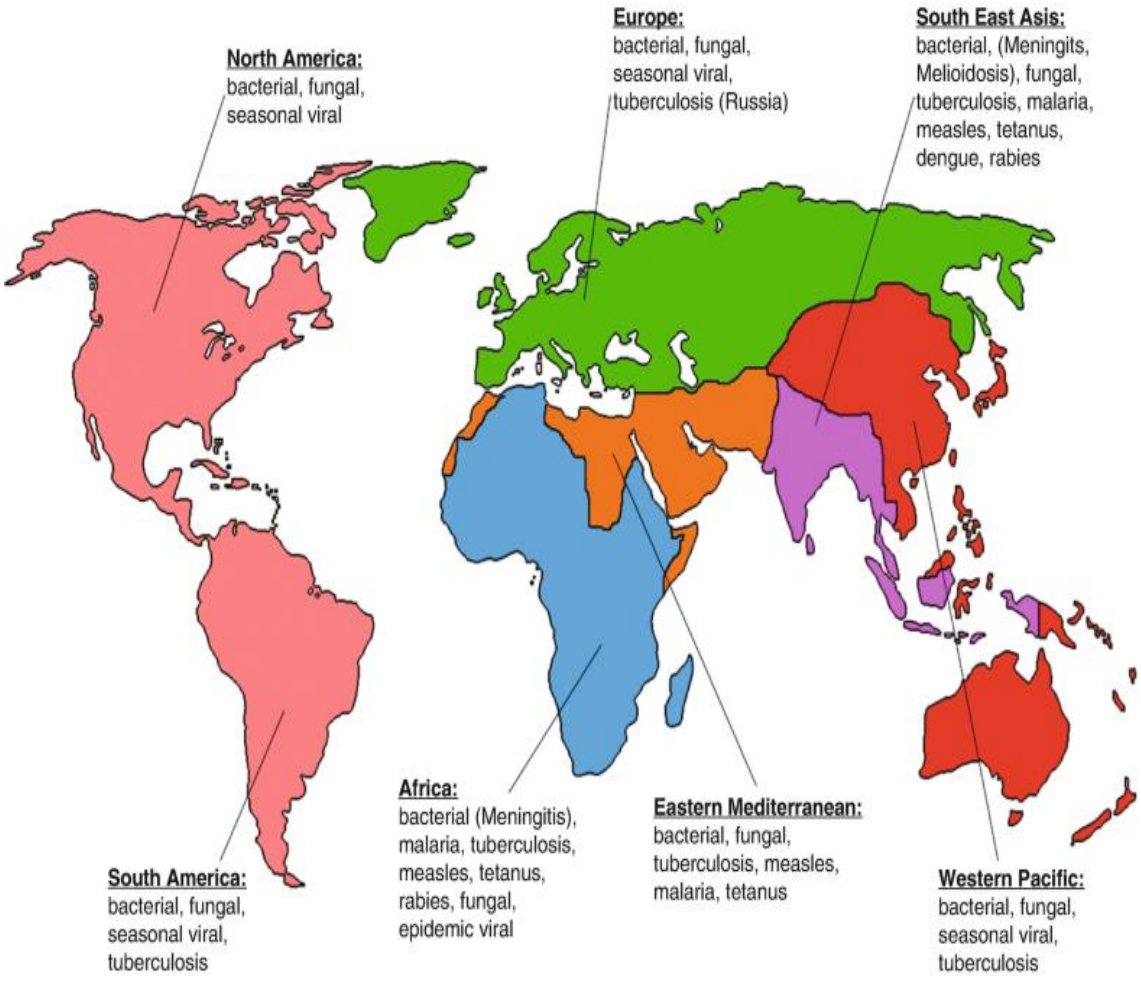
Son 20 yılda ABD'de sepsis insidansında ve sepsise bağlı ölüm sayılarında artış gözlenmektedir.[15,16] Nüfusun yaşlanması, kronik sağlık koşullarının artan yükü, immünosupresif tedavi, transplantasyon, kemoterapi ve invaziv prosedürlerin artan kullanımı nedeniyle bu eğilimin devam etmesi beklenmektedir. Şiddetli sepsis insidansının ulusal tahminleri genellikle ulusal kayıt sisteminin resmi verilerine dayanmaktadır. Bu kayıt sistemi üzerinde gerçekleşen kod değişiklikleri de artış oranını değiştirebilmektedir.[17] Son 20 yılda, kritik hastalar için destekleyici bakımdaki ilerlemeler nedeniyle vaka ölüm oranı azalmıştır.[18] Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişen hastalarda uygulanan bakım prosedürlerinin ve düşük tidal hacimli ventilasyonun uygulanmasından bu yana, şiddetli sepsisli kritik hastalarda mortalite son on yılda azalmıştır.[19-23]

Sepsisin insidansını ve prevalansının hesaplamakta bazı problemler mevcuttur. Yoğun bakım ünitesindeki nokta prevalans çalışmaları, sepsis epidemiyolojisini tanımlamanın en basit yaklaşımıdır. Genellikle çalışmalarda bir günde yoğun bakımlarda yatan tüm hastalar içerisinde sepsisli hastaların oranı hesaplanmaktadır.[24] Ancak bu yaklaşımla sepsis olan tüm hastaların yoğun bakımda yattıkları varsayılmaktadır. Sepsiste prevalans hesaplamalarının başka bir problemi de insidans düşse bile, daha iyi sağkalım ile hastalık süresi artarsa prevalans artabilmesidir. Nokta prevalans çalışmalarından elde edilen veriler, popülasyon insidansını tahmin etmek için kullanılmıştır,[25] ancak hastalık süresi hakkında bilgi olmadan, bu rakamların yorumlanması zordur. İnsidansın doğrudan gözlemlendiği prospektif kohort çalışmaları potansiyel olarak daha doğru sonuçlar vermektedir. Yeterli süreye sahip bir kohort çalışması, mevsimsel değişkenlik sorunlarının da üstesinden gelebilmektedir. Bununla birlikte, yoğun bakım hastalarıyla sınırlı kohort çalışmaları, insidansı hafife alabilmektedir. Sepsis epidemiyolojisine ilişkin en önemli tartışmalardan birisi de "tedavi edilmiş sepsis hastalarının sayısının bilinmemesidir.[26] Tedaviye uygunluk eşiği, yaşam sonu bakımına farklı kültürel yaklaşımlar, akut hastane ve yoğun bakım yataklarının farklı mevcudiyeti, değişen genel sağlık sigortası seviyeleri ve diğer kültürel ve ekonomik faktörler nedeniyle zamana ve ülkeye göre kesinlikle farklılık göstermektedir.[27] 2003 yılında İspanya'da ağır sepsisli hastaların sadece % 32'si YBÜ'ye kabul edilmiştir.[28] Bu oran ABD'de % 51,1 olarak tespit edilmiştir.[1] Çoğu ülke, yalnızca yoğun bakım popülasyonlarında sepsis epidemiyolojisinin miktarını

belirlemiştir ve tahminler, her ülkedeki YBÜ yataklarının mevcudiyetinden etkilenmektedir. Birleşik Krallık (% 27,1) ve Brezilya (% 27,3) gibi ülkelerde yüksek YBÜ sepsis insidansının, yalnızca en kritik hastalar kabul edilebildiğinden, yoğun bakım yataklarının azlığını yansıttığı düşünülmektedir.[26] Birleşik Krallık'ta 100.000 kişi başına 8,6 yoğun bakım yatağı bulunurken, Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişi başına 38,4 ve 30,5 YBÜ yatağı bulunmaktadır ve bu ülkelerde sepsisin ortalama YBÜ sıklığı sırasıyla % 12,4 ve % 12,6'dır.[29]

2.1.3 Etiyoloji

Gram pozitif organizmaların sepsis etiyolojisindeki yeri invaziv prosedürlerin ve hastane enfeksiyonlarının artması nedeniyle sürekli olarak artmaktadır ve günümüzde neredeyse gram negatif organizmalarla eşit oranda görülmektedir.[15,30-32] Yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre kalan ve giderek daha fazla komorbiditeye sahip hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha sık kullanılması, muhtemelen zamanla bakteri direncinin artmasına neden olmaktadır.[33,34] Mortalite üzerindeki etkisi belirsiz olsa da, antibiyotik direnci karmaşık bir problemdir; kalış süresini ve mekanik ventilasyon süresini uzatmaktadır.[35-37] Direnci kontrol etmek için iki ana stratejinin (antibiyotiklerin daha akılcı kullanımı ve hastalar arasında çapraz enfeksiyonun önlenmesi) uygulanmasındaki uluslararası farklılıklar, farklı ülkelerde farklı oranları açıklayabilmektedir.[34]



Şekil 1. Altı Dünya Sağlık Örgütü bölgesi tarafından sınıflandırılan Küresel Hastalık Yükü çalışmasında rapor edilen en alakalı bulaşıcı hastalıklar.[38-40]

Şiddetli sepsise neden olan organizmanın tipi, sonucun önemli bir belirleyicisidir. En son çalışmalar gram pozitif organizmaların artan bir insidansını gösterse de son yapılan Avrupa Yoğun Bakımlarda Enfeksiyon Prevalansı (EPIC II) çalışması halen daha fazla gram negatif organizma enfeksiyonu varlığını göstermiştir (% 62,2'ye karşı % 46,8).[41] Baskın organizmalar Stafilokok aureus (% 20,5), Pseudomonas türleri (% 19,9) ve Enterobacteriacae (esas olarak E. koli, % 16,0) ve mantarlardır (% 19). EPIC II'nin mikrobiyolojik sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1.Kültür pozitif enfekte hastalardaki organizma türleri[41]

	Sıklık (%)
Gram pozitif	46,8
Stafilokok aureus	20,5
MRSA	10,2
Enterokok	10,9
S. epidermidis	10,8
S. pnömoni	4,1
Diğer	6,4
Gram-negatif	62,2
Pseudomonas türleri	19,9
Escherichia koli	16,0
Klebsiella türleri	12,7
Acinetobacter türleri	8,8
Enterobacter	7,0
Diğer	17,0
Anaeroblar	4,5
Diğer bakteriler	1,5
Mantarlar	
Kandida	17,0
Aspergillus	1,4
Diğer	1,0
Parazitler	0,7
Diğer organizmalar	3,9

Yoğun bakımlarda yapılmış 510 çalışmanın geniş bir meta-analizi, gram-negatif bakteriyeminin, gram-pozitif bakterimiye kıyasla daha yüksek bir ölüm oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[42] En yaygın septik enfeksiyonlar koagülaz negatif Stafilokok ve E. koli'ye bağlı gözlenmektedir, ancak bunlar Kandida (% 43) ve Acinetobacter (% 40) türleriyle karşılaştırıldığında nispeten düşük bir ölüm oranına sahiptir (sırasıyla % 20 ve % 19. Bu sonuçların dışında, şiddetli sepsisli hastaların yaklaşık üçte birinde hiçbir zaman pozitif kan kültürü tespit edilememiştir.[43]

Solunum yolu enfeksiyonları, özellikle pnömoni, en yaygın enfeksiyon kaynağıdır ve en yüksek ölüm oranıyla ilişkili olarak tespit edilmiştir.[44] Bununla birlikte, pnömoninin göreceli önemi zamanla azalmıştır.[32] Erkeklerde ve alkoliklerde pnömoni gözlenme insidansı yüksek saptanmıştır ve genitoüriner enfeksiyonlar ise kadınlar arasında daha yaygın olarak gözlenmiştir.[1,44,45] Diğer yaygın enfeksiyon kaynakları

arasında abdomen, deri ve yumuşak doku, merkezi sinir sistemi ve endokardit bulunmaktadır.[1,46]

2.1.4 Risk Faktörleri

Şiddetli sepsis için risk faktörleri ikiye ayrılmaktadır. Genel olarak enfeksiyon için risk faktörleri ve gelişen enfeksiyona bağlı olarak organ disfonksiyonu için risk faktörleri olarak iki grupta değerlendirilmektedir. Enfeksiyon için risk faktörleri genel olarak daha iyi bilinmesine rağmen organ disfonksiyonu gelişmesi için risk faktörleri henüz net olarak bilinmemektedir. [46]

Şiddetli sepsis insidansı yaşlı erişkinlerde dramatik olarak artış göstermektedir ve şiddetli sepsis vakalarının yarısından fazlası 65 yaşın üzerindeki erişkinlerde görülmektedir.[46] Şiddetli sepsis gelişen hastaların yarısından fazlasının aynı zamanda en az bir kronik sağlık durumu mevcuttur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı ve diyabeti olan kişilerde şiddetli sepsis görülme olasılığı daha yüksektir. Diğer risk faktörleri arasında uzun süreli bakım tesislerinde ikamet, yetersiz beslenme ve immünosupresif ilaçların ve protez cihazların kullanımı yer almaktadır. Enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisindeki anormallikler, enfeksiyon ve şiddetli sepsis riskini artırmaktadır.

Aynı şartlarda ve benzer özelliklerde hastaların bazılarında şiddetli sepsis gelişip mortalite gözlenirken; bazıları iyileşip taburcu olabilmektedir. Bu durum henüz net olarak bilinmese de genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılmış bir çalışmada, biyolojik ebeveynleri bulaşıcı nedenlerle ölen ve evlat edinilen çocukların enfeksiyonlara bağlı ölüm riskleri 5,8 kat artmıştır.[47] Aynı çalışmada, bu oran biyolojik ebeveynleri kardiyovasküler nedenlerden ölenlerde, 4,5 kat olarak tespit edilmiştir.[47] Sepsis yaygın ve sıklıkla ölümcül olduğundan, kalıtım modelinin, fenotipik farklılıkların tek bir gene atfedildiği Mendel'in kalıtım modelinde olması muhtemel görünmemektedir. Çoklu genler; patojenlerle (çevresel faktörler) etkileşime girebilmekte ve sepsisin duyarlılığını, yanıtını ve sonucunu etkileyebilmektedir.[48-50]

Şiddetli sepsis, hem Birleşik Krallık'ta (kışın yaza göre % 35 daha yüksek) hem de ABD'de (sonbaharda yaza göre % 17,7 daha yüksek) soğuk aylarda daha yaygın olarak gözlenmektedir.[51,52] . Benzer hastalık şiddetine rağmen, sepsis için vaka ölüm oranı da kışın daha yüksek olarak gözlenmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları en büyük mevsimsel değişime sahiptir ve en yüksek insidans soğuk aylarda görülürken genitoüriner enfeksiyonlar yaz aylarında önemli ölçüde daha sık olarak gözlenmektedir. Bu mevsimsel değişiklik iklim ile ilgilidir.

Kronik sağlık koşullarının artan yükü ağır sepsis için önemli risk faktörleridir. Diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi birçok komorbidite, şiddetli sepsise yatkınlığı ve bunun sonucunu etkilemektedir. Şiddetli sepsisli hastalarda kanser, en sık görülen komorbiditelerden biridir.[53] Her türden kanser, sepsis gelişme riskini neredeyse 10 kat artırmaktadır.[53]. Malignite sepsis riskini diğer herhangi bir komorbiditeden daha fazla artırmaktadır ve enfeksiyonun kaynağı kanser tipine bağlıdır. Akciğer kanseri hastalarında pnömoni gelişme olasılığı özellikle yüksektir.[53]

Obezite dünya çapında hızla büyüyen bir salgındır. Obezite; diyabet, kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarının yanı sıra kanser gibi diğer morbid durumlarla ilişkilidir.[54] Obezitenin şiddetli sepsis duyarlılığı ve sonuçları üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir, ancak obez hastaların enfeksiyonlara daha duyarlı olduklarına ve yaygın enfeksiyonların ciddi komplikasyonlarını geliştirme olasılıklarının daha yüksek olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.[55]

Kadınların sepsis gelişme riski erkeklerden daha düşüktür.[1,56] Erkeklerde ciddi sepsis gelişme riskinin daha yüksek olmasının enfeksiyon geliştirme veya ciddi sepsise ilerleme riskini yansıtıp yansıtmadığı ve bu farklılıkların altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. Cinsiyete bağlı bu farkın genetik ve hormonal özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[57-59]

Irklar arası enfeksiyon gelişme oranında farklılıklar gözlenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, beyaz hastalara kıyasla siyahiler arasında şiddetli sepsis insidansının sürekli olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.[60,61] Daha fazla şiddetli sepsis oranı, hem siyahi hastalarda daha yüksek enfeksiyon oranı hem de akut organ disfonksiyonu gelişme riskinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.[46] Bu sonuçlar cinsiyetten bağımsızdır, enfeksiyonların farklı kaynakları ve etiyolojileri

arasında da aynı sonuçlar devam etmektedir. Enfeksiyon ve şiddetli sepsisteki ırksal farklılıkların altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

2.1.5 Patofizyoloji

Sepsisin moleküler patobiyolojisi ve immünolojisine ilişkin anlayışta belirgin bir değişim olmuştur. Önceleri sepsisin hemodinamik belirtilerinin öncelikle belirli bir patojene karşı hiperimmün konak yanıtıyla ilişkili olduğu düşünülmekteydi.[7] Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sepsisin heterojen klinik yapısının; enfeksiyöz ajan ile konakçı arasındaki çok daha incelikli ve karmaşık bir etkileşim ile ortaya çıktığını göstermektedir.

Patojene karşı konak yanıtının başlatılmasındaki ilk adım, temel olarak makrofajlar, monositler, nötrofiller ve natural killer hücrelerden oluşan doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonudur.[62] Bu durum, bakteriyel endotoksinler ve fungal β-glukanlar gibi patojenle ilişkili moleküler paternlerin (PAMP), bu hücreler üzerindeki spesifik patern tanıma reseptörlerine bağlanması yoluyla gerçekleşmektedir. Bu yanıtın başka bir kaynağı ise, olabilen hasarla ilişkili moleküler paternlerdir (DAMP). Hasarla ilişkili moleküler paternler; hücre içi materyal, ATP ve mitokondriyal DNA gibi ölü veya hasarlı konakçı hücrelerden salınan moleküller olabilmektedir. Bu moleküller, toll benzeri reseptörler (TLR), C tipi leptin reseptörleri, NOD benzeri reseptörler (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı) ve RIG-1 benzeri reseptörler (retinoik asit indüklenebilir gen 1) gibi monositler ve makrofajlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanmaktadır. Bu bağlanma, TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin transkripsiyonuna ve salınmasına neden olan hücre içi sinyal iletim yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, NOD benzeri reseptör grubu gibi kalıp tanıma reseptörlerinin bazıları, IL-1β ve IL-18 gibi önemli sitokinlerin yanı sıra kaspazların üretiminde yer alan inflamazom adı verilen daha büyük protein komplekslerinde toplanabilmektedir ve programlanmış hücre ölümünde rol oynamaktadır. Proinflamatuar sitokinler; lökositlerin aktivasyonuna ve proliferasyonuna, kompleman sisteminin aktivasyonuna, endotelyal adezyon

moleküllerinin ve kemokin salınımının artırılmasına, doku faktörü üretimine ve hepatik akut faz reaktanlarının indüklenmesine neden olmaktadır. Sepsiste, bu bağışıklık tepkisinin abartılı olması, yan hasara ve konak hücre ve dokuların ölümüne neden olmaktadır.

Sepsiste hem inflamatuvar hem de pıhtılaşma basamaklarının eşzamanlı aktivasyonu ile inflamatuvar ve hemostatik yollar arasında bir kesişme gözlenmektedir. Bu etkileşimin spektrumu hafif trombositopeniden, fulminan yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) kadar değişebilmektedir. Sepsiste pıhtılaşma bozukluğunun etiyolojisi çok faktörlüdür. Sepsiste gözlenen pıhtılaşmanın, bozulmuş endotelyal hücrelerden, monositlerden ve polimorfonükleer hücrelerden doku faktörünün salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[63] Endotoksemi ve bakteriyeminin in vitro deneysel modellerinde, doku faktörünün blokajı ile iltihaplanmanın neden olduğu trombin üretiminin tam olarak inhibe olduğu gösterilmiştir.[64] Doku faktörü daha sonra trombin üretimi, trombositlerin aktivasyonu ve trombosit-fibrin pıhtılarının oluşumu ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadının sistemik aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu mikrotrombüsler, doku hipoksisi ve organ disfonksiyonu ile sonuçlanan lokal perfüzyon hasarlarına neden olmaktadır.

Normalde protein C ve antitrombinin, pıhtılaşma kaskadını yavaşlatan depresyon etkileri vardır. Protein C, kendisi trombin tarafından aktive edilen trombomodulin tarafından aktif formuna (aktive protein C) dönüştürülmektedir. Aktive protein C; aktive protein S ile birlikte hareket eden faktörler Va ve VIIIa'nın bozunması yoluyla bir pıhtılaşma önleyici etki göstermektedir. Ayrıca aktive protein C'nin; TNF-α, IL-1β ve IL-6'yı inhibe ederek ve nötrofil ve monositlerin endotelyuma yapışmasını sınırlayarak güçlü anti-inflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir. Sepsis gibi ciddi sistemik inflamasyonu olan hastalarda, plazma protein C seviyelerinde azalma, trombomodulin downregülasyonu ve düşük protein S seviyeleri vardır, bu nedenle pıhtılaşma kaskadı düzensiz çalışmaktadır.[65]

Sepsiste hiperkoagülasyona ek olarak fibrinolizde de bir azalma gözlenmektedir.[66] TNF-α ve IL-1β seviyeleri arttıkça vasküler endotelyal hücrelerden doku plazminojen aktivatörleri salınmaktadır. Plazmin aktivasyonunda oluşan artışın etkisi, plazminojen

aktivatör inhibitörü tip 1'deki (PAI-1) sürekli artış tarafından engellenmektedir. Net etki, fibrinolizin engellenmesi ve mikrovasküler trombozun devam etmesidir.

Sepsisin başlangıcında gözlenen proinflamatuar sepsisin yerini, genellikle uzun süreli bir immünosupresyon durumu almaktadır. Apopitoz sonucu T hücrelerinin (yardımcı ve sitotoksik) sayısında azalma ve inflamatuar sitokinlere karşı azalmış yanıt mevcuttur.[67] Özellikle dalak gibi lenfoid organlarda bulunan CD4+ ve CD8+ T hücreleri tükenmektedir. Çalışmalar ayrıca endotoksine yanıt olarak IL-6 ve TNF gibi önemli sitokinlerin üretiminin azaldığını göstermiştir.[68,69] Septik hastalarda, nötrofillerin daha az kemokin reseptörü ürettiği ve IL-8'e yanıt olarak azalan kemotaksis olduğu bulunmuştur.[70] Bu bulgular, septik bir bireydeki bağışıklık sisteminin, ikincil bakteriyel, viral veya mantar enfeksiyonlarına karşı etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturamadığını göstermektedir. Sepsisin erken evresinde lenfopeninin; sepsiste immünosupresyon için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.[71]

Sepsiste doku ve organ disfonksiyonunun altında yatan mekanizma, hipoperfüzyonun bir sonucu olarak hücrelere oksijen sunumunun ve oksijen kullanımının azalmasıdır. Sepsiste görülen kardiyovasküler disfonksiyona bağlı olarak hipoperfüzyon oluşmaktadır.[72] Septik kardiyomiyopati insidansı çeşitli çalışmalarda % 18 ile % 60 arasında değişmektedir. Kardiyomiyopatinin TNF-α ve IL-1β gibi dolaşımdaki sitokinlerle ilişkili olduğu ve bunların kardiyak miyositlerin depresyonuna ve mitokondriyal işlevleriyle etkileşime neden olabileceği düşünülmektedir. Septik kardiyomiyopatinin en önemli özelliği akut başlangıçlı ve geri dönüşümlü olmasıdır. Septik kardiyomiyopatinin ikinci önemli özelliği ise, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna, artmış sol ventrikül kompliyansı ile normal veya düşük sol ventrikül dolum basınçlarının (kardiyojenik şoktan farklı olarak) eşlik etmesidir.[73-75] Bununla birlikte, miyokardiyal depresyonun mortalite üzerinde kesin bir etkisi henüz belirlenmemiştir. Ek olarak, arteriyel ve venöz dilatasyon (inflamatuar mediatörler tarafından indüklenen) ve buna bağlı olarak azalan venöz dönüş nedeniyle, hipotansiyon ve distribütif şok gözlenmektedir. Mikrovaskülarizasyonun üç bileşenin tamamında (arteriyoller, venüller ve kılcal damarlar) dilatasyon vardır. Bu durum, endotelyal catherin ve sıkı bağlantılardaki değişikliklerin neden olduğu endotel bariyer fonksiyonunun kaybının bir sonucu olarak intravasküler sıvının interstisyel boşluğa sızması ile şiddetlenmektedir. Mikrovasküler tromboz ile bağlantılı olarak vücudun

hemodinamiğindeki yukarıdaki tüm değişiklikler, doku ve organların hipoperfüzyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak, hücrelerde laktik asit üretimiyle sonuçlanan anaerobik glikoliz artmaktadır. Ek olarak, inflamatuar yanıt tarafından üretilen reaktif oksijen radikalleri, mitokondri fonksiyon bozukluğuna ve ATP seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır. Bu mekanizmalar hücresel düzeyde hasara neden olmaktadır. Doku ve organlarda toplu ve kümülatif olarak meydana gelen daha geniş değişiklikler, sepsisin morbidite ve mortalitesinin çoğuna katkıda bulunmaktadır.

Endotelde bariyer fonksiyonunun bozulması, vazodilatasyon, artmış lökosit adezyonu ve prokoagülan bir durumun yaratılması ile kapiller dolaşımda önemli değişimler gözlenmektedir. Bu durumların hepsi; interstisyel boşluklarda, vücut boşluklarında ve deri altı dokusunda ödem sıvısının birikmesine neden olmaktadır. Akciğerlerde, interstisyel akciğer boşluklarında ve alveollerde proteinden zengin sıvı birikimi ile alveolar-endotelyal bariyerin bozulması gözlenmektedir. Bu durum, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna, hipoksiye ve akciğer kompliyansının azalmasına neden olarak akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) neden olabilmektedir. Böbreklerde azalmış renal perfüzyon ile birlikte akut tübüler nekroz gözlenmekte ve değişen derecelerde akut böbrek hasarı oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemde, bağırsak mukozasının artan geçirgenliği, hem bağırsak lümeni boyunca bakteriyel translokasyona hem de bağırsağın lümen enzimleri tarafından kendi kendine sindirilmesine neden olmaktadır. Karaciğerde, kolestaz üreten bilirubin klirensi baskılanmaktadır. Değişen bilinç durumu sepsiste özellikle önemlidir ve santral sinir sistemi işlev bozukluğunun bir göstergesidir. Endotelyal değişiklikler, kan-beyin bariyerini zayıflatarak toksinlerin, inflamatuar hücrelerin ve sitokinlerin beyin omurilik sıvısına girişine neden olmaktadır. Serebral ödem, nörotransmitter bozulması, oksidatif stres ve beyaz cevher hasarının ardından gelen değişiklikler, hafif konfüzyondan deliryum ve komaya kadar değişen klinik bir septik ensefalopati spektrumuna yol açmaktadır. Sepsis'in katabolik bir durum oluşturduğu bilinmektedir. Bağışıklık hücrelerini besleyecek glukoneogenez için hızlı ve önemli bir kas yıkımı gözlenmektedir. Ek olarak, artan insülin direnci, bir hiperglisemi durumuna neden olabilmektedir.

2.1.6 Tanı

Sepsis tanısı koymak günümüzde halen en büyük tıbbi zorluklardan birisidir. Artan bilgi birikim ve tecrübelere rağmen sepsis tanısı koymakla ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Sepsis tanısını koyabilmek adına 1991 yılından itibaren toplanan 3 konsensusta oluşturulan tanımları anlamak özellikle önemlidir.

1991'de Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği ve Yoğun Bakım Derneği Konsensüs Konferansı, sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve şiddetli sepsisi tanımlamak için geniş bir tanımlama yaptılar.[76] Bu sendrom, SIRS ile başlayan ve sepsisten şiddetli sepsis ve septik şoka evrilen enflamasyonun kötüleşmesinin sürekliliği olarak tanımlandı. SIRS kriterleri vücut sıcaklığı, kalp hızı, solunum hızı ve beyaz kan hücresi sayımına dayanıyordu. SIRS'ı tanımlamak için bu 4 kriterden en az 2'sinin karşılanması gerekiyordu. SIRS sıklıkla enfeksiyon ortamında ortaya çıksa da yanıklar, akut pankreatit ve travma gibi bulaşıcı olmayan durumlar da SIRS'a yol açabilmektedir. Sepsis, SIRS kriterlerinin varlığı ve varsayılan veya kanıtlanmış enfeksiyon olarak tanımlandı. Şiddetli sepsis, akut organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sepsis olarak tanımlandı.

Sepsisi tanımlamak amacıyla oluşturulan 1991 Konsensüs Konferansı sepsis tanısında çerçeveyi oluştursa da önemli kısıtlılıkları mevcuttu. SIRS için "4 üzerinden 2" kriteri bilimsel kanıtlar olmadan konmuş olup sepsise özgü kriterler değildi. Kriterler, sepsiste sıklıkla yükselen C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) veya interlökin (IL)-6 gibi biyokimyasal belirteçleri içermiyordu.

Tablo 2. 1991 yılında oluşturulan sepsis ve SIRS kriterleri[77]

Terim	Kriterler
SIRS*	Aşağıdaki 4 kriterden 2'si:
	Sıcaklık >38 °C veya <36 °C
	Kalp hızı >90/dk
	Hiperventilasyon solunum hızı> 20/dakika veya venöz CO_2<32 mmHg olması ile hiperventilasyonun gösterilmesi
	Beyaz kan hücresi sayısı >12.000 hücre/µL veya 4.000 hücre/µL'den düşük
Sepsis	Varsayılan veya kanıtlanmış enfeksiyonlu SIRS kriterleri
Şiddetli sepsis	Organ disfonksiyonu ile sepsis
Septik şok	Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonlu sepsis

Bu tanımları değiştirmek için Yoğun Bakım Derneği, Avrupa Yoğun Bakım Derneği, Amerikan Göğüs Hekimleri Birliği, Amerikan Toraks Derneği ve Cerrahi Enfeksiyon Derneği tarafından 2001 yılında sepsis Uzlaşı Konferansı toplandı. Sepsis kriterleri, enfeksiyonu ve tanı kriterlerinden herhangi birinin varlığını içerecek şekilde revize edildi. Bu kriterler klinik ve laboratuvar parametrelerine dayanmaktaydı. Konferans katılımcıları, sepsis teşhisi için yeterince duyarlı veya spesifik olan tek bir parametrenin veya bir dizi klinik veya laboratuvar parametresinin olmadığını belirtti. Ağır sepsis kriterleri değişmeden kaldı ve organ disfonksiyonu olan sepsis olarak tanımlandı.

2001 yılında oluşturulan Sepsis-2 tanımı şu şekildedir;[11]

- Aşağıdaki klinik veya laboratuvar kriterlerinden herhangi biriyle belgelenmiş (veya şüphelenilen) enfeksiyon,

Genel parametreler:

- Ateş (vücut sıcaklığı>38,3°C);

- Hipotermi (vücut sıcaklığı<36°C);
- Kalp hızı>90 atım/dakika veya yaşa göre normal değerin>2 SD (Standart sapma) üzerinde olması;
- Takipne: solunum hızı>dakikada 30 nefes;
- Bozulmuş zihinsel durum;
- Diyabet yokluğunda önemli ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte>20 mL kg);
- Hiperglisemi (plazma glukoz>110 mg/dL veya 7,7 mmol/L).

İnflamatuar parametreler:

- Lökositoz (beyaz kan hücresi sayısı>12.000/μL);
- Lökopeni (beyaz kan hücresi sayısı <4.000/μL);
- Olgunlaşmamış beyaz kan hücresi formlarının oranının % 10'un üstünde olması;
- Plazma C-reaktif protein (CRP) normal değerin>2 SD üzerinde olması;
- Plazma prokalsitonin normal değerin>2 SD üzerinde olması.

Hemodinamik parametreler:

- Arteriyel hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg, ortalama arteriyel basınç<70 mmHg veya yetişkinlerde 40 mmHg'den fazla sistolik kan basıncı düşüşü veya yaşa göre normalin<2 SD altında olması),
- Mikst venöz oksijen satürasyonu>% 70,
- Kardiyak indeks>3,5 L/dakika

Organ fonksiyon bozukluğu parametreleri:

- Arteriyel hipoksemi (PaO_2/FIO_2<300);
- Akut oligüri (idrar çıkışı<0,5 mL/kg/saat veya en az 2 saat boyunca 45 mmol/L);

- Kreatinin artışı≥0,5 mg/dL;
- Pıhtılaşma anormallikleri (INR>1,5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı>60s);
- İleus (bağırsak sesleri yok);
- Trombositopeni (trombosit sayısı<100.000 μL)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin>4 mg/dL veya 70 mmol/L)

Doku perfüzyon parametreleri:

- Hiperlaktatemi (>3 mmol/L);
- Azalmış kapiller dolum veya beneklenme

Bu tanımlamalar ile birlikte SIRS kavramı ortadan kalkmamıştır.[78] Sistemik inflamatuar yanıt sendromu, vücudun zararlı bir stres etkenine (enfeksiyon, travma, cerrahi, akut inflamasyon, iskemi veya malignite) karşı endojen veya eksojen kaynağı lokalize etmek ve ortadan kaldırmak için abartılı bir savunma tepkisidir. Hastada yaygın otonomik, endokrin, hematolojik ve immünolojik değişikliklerin doğrudan aracıları olan akut faz reaktanlarının salınımını içermektedir. Amaç savunma olsa da düzensiz sitokin fırtınası, geri döndürülebilir veya geri döndürülemez son organ disfonksiyonuna ve hatta ölüme yol açan büyük inflamatuar kaskadına neden olma potansiyeline sahiptir. Enfeksiyon kaynağından şüphelenilen SIRS, sepsis olarak adlandırılmaktadır. Sepsis hastalarında SIRS kriterleri aranmamasına rağmen enfeksiyon, travma, cerrahi, akut inflamasyon, iskemi veya malignite hastalarında SIRS gelişebilmekte ve SIRS tanısı konabilmektedir. Özetlemek gerekirse, hemen hemen tüm septik hastalarda SIRS vardır, ancak tüm SIRS hastaları septik değildir.

2.1.6.1 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

Yoğun Bakım Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği 2016 yılında septik hastaları belirleme kriterlerini değerlendirmek amacıyla geleneksel SIRS kriterlerini

Organ Disfonksiyon Skalası (LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) puanlaması dahil diğer yöntemlerle karşılaştırmışlardır. Oluşturulan konsensus, bu analize dayanarak, septik bir hastada organ disfonksiyonunun ciddiyetini değerlendirmek için SOFA puanlamasının kullanılmasını önermekteydiler. Sepsis hastalarında mortalite için SIRS kriterlerinin ve SOFA puanlamasının öngörücü geçerliliği, Pittsburgh Üniversitesi ve Kaiser Permanente veri tabanlarından alınan sağlık kaydı verileri analiz edilerek karşılaştırılmıştır.[9] Sepsis şüphesi olan kritik hastalarda, hastane içi mortalite için SOFA skorunun öngörücü geçerliliği SIRS kriterlerinden daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. SOFA skorunu karşılayan hastaların tahmini mortalitesi % 10'dan fazladır. SOFA ve LODS'nin tahmin özelliği benzer olsa da, SOFA'nın hesaplanması daha kolay olduğundan SOFA'nın kullanımı özellikle tavsiye edilmiştir.[7,9] Yapılmış birçok çalışma, SIRS'ın sepsis için ideal bir belirteç olmadığı fikrini desteklemiştir.[79] Ayrıca, hiçbir zaman enfeksiyon gelişmeyen ve hiçbir zaman olumsuz sonuçlara maruz kalmayanlar da dahil olmak üzere, hastanede yatan birçok hastada SIRS kriterleri mevcuttur.[80,81]

Bu skalada değerlendirilen parametrelere göre 0'dan 4'e kadar puanlama yapılmaktadır. Solunumsal fonksiyon PaO_2/FIO_2 oranı ile değerlendirilmektedir. Bu oranın 400'den fazla olması durumunda 0 puan verilirken solunum desteği ile 100'ün altında olması durumunda ise 4 puan verilmektedir. Ayrıca trombosit sayısı, bilirubin düzeyleri, ortalama arteriyel basınç değeri ve vazopresör ihtiyacı, Glasgow koma skoru, plazma kreatinin değeri ve idrar çıkışı hesaplamada puanlanmaktadır.

Hasta takibi sırasında hastanın SOFA skorunun artması mortalitenin göstergesidir. Yapılan bazı çalışmalarda hasta yatışının 1. ve 7. Günü arasında % 25'ten daha az bir skor azalışı olması veya skor artışı gözlenmesi durumunda 28 günlük mortalitenin arttığı gösterilmiştir.[82] SOFA skoru için henüz net bir kesim değeri oluşturulmamış olsa da takip sırasında SOFA skorları arasında gerçekleşen değişimlerin takip edilmesi önerilmektedir.

Tablo 3 SOFA skorlaması[7,62]

İstem	Puan				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
Solunum					
PaO_2/FIO_2, mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26,7) solunum desteği	<100 (13,3) solunum desteği
Pıhtılaşma					
Trombositler, $\times 10^3/\mu L$	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL (µmol/L)	<1,2 (20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	>12,0 (204)
Kardiyovasküler					
	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin< 5[a] veya dobutamin (herhangi bir doz)[a]	Dopamin 5,1-15[a] Veya epinefrin≤0,1[a] veya norepinefrin≤0,1[a]	Dopamin>15[a] Veya epinefrin>0,1[a] veya norepinefrin>0,1[a]
Merkezi Sinir Sistemi (MSS)					
Glasgow Koma Skalası skoru [b]	15	13-14	10–12	6–9	<6
Böbrek					
Kreatinin, mg/dL (µmol L)	<1,2 (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	>5,0 (440)
İdrar çıkışı, günde mL				<500	<200

FIO_2: İnspire edilen oksijenin oranı; OAB: ortalama arteriyel basınç; PaO_2: kısmi oksijen basıncı.

[a]: Katekolamin dozları en az 1 saat süreyle µg/kg/dk olarak verilir.

2.1.6.2 Hızlı SOFA (qSOFA)

SOFA puanlamasının klinik araştırmalarda kullanımı halihazırda yaygın olarak görülmektedir. Acil servislerde ve yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) klinik deneyler için veri toplamanın rutin bir bileşenini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, yöntemin

karmaşıklığı, birçok hasta için gerekli verilerin olmaması ve diğer yöntemlere göre geç tanımlama ile sonuçlanabileceği endişeleri, Sepsis-3 yöntemine göre kullanımının klinik uygulamada pratik olmama olasılığını artırmaktadır. Bu pratik sınırlamaları kabul eden 2016 konsensusu, potansiyel olarak sepsisten ölme riski taşıyan hastaların daha kolay tanımlanmasını kolaylaştırmak için "hızlı SOFA" olarak adlandırılan basitleştirilmiş bir yöntem tanımlamışlardır. Bu puan, SOFA'nın değiştirilmiş bir versiyonudur. Hızlı SOFA (qSOFA), her birine bir puan atanan yalnızca üç bileşenden oluşmaktadır. İkiden fazla puanlık bir qSOFA skoru organ fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

Tablo 4. qSOFA skorlaması

Kriterler	**Puan**
Solunum hızı ≥22/dk	1
Zihinsel durumda değişiklik	1
Sistolik kan basıncı ≤100 mmHg	1

2.1.6.3 Ulusal Erken Uyarı Skorlaması (NEWS)

Erken Uyarı Skorları (EWS), nabız hızı, kan basıncı, sıcaklık, solunum hızı, zihinsel durum ve oksijen doygunluğunu içeren bileşik puanlamalardır. Bu fiziksel gözlemlerin her birine, 0'ın normal kabul edildiği bir puan verilmektedir. Bu gözlemlerin basit bir şekilde eklenmesi, genellikle 0 ile 15 arasında bir toplam puanın hesaplanmasına izin vermektedir. NEWS skorlamasının en önemli avantajlarından birisi hasta başında başvuru anında uygulanabilir olması ve laboratuvar verileri gibi elde etmesi zaman alacak verilere ihtiyaç duymamasıdır. EWS'nin birçok farklı versiyonu bulunmaktadır. Farklı versiyonlarında, çeşitli varyasyonlarda küçük değişiklikler yapılmıştır. Bu skorlama ilk defa 1997 yılında Morgan tarafından kritik hastaları erken

tespit etmek amacıyla kullanılmıştır.[83] Son on yılda, EWS neredeyse tüm Birleşik Krallık hastanelerinde kullanılmaya başlanmıştır.

Son zamanlarda, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), sepsisin tanınması, teşhisi ve yönetimine ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır.[84] Bu kılavuzlar, akut hastane ortamlarında sepsis şüphesi olan hastaları değerlendirirken Erken Uyarı Skorlarının kullanılmasını önermekte ve bu alanı önemli bir araştırma konusu olarak vurgulamaktadır. Sepsis hakkındaki 2015 Ulusal Hasta Sonucu ve Ölüm raporu, özellikle sepsisin ciddiyetini değerlendirmek ve acil bakıma öncelik vermek için tüm bakım ortamlarında temel bir öneri olarak EWS'nin kullanılmasını önermiştir.[85] Hastanedeki kritik hastaların izlenmesi için NICE kılavuzunda ve akut hastane ortamlarında tüm yetişkin hastaların izlenmesi için Royal College of Physician kılavuzunda tavsiye edilmektedir.[86,87] 2012 yılında ise EWS'nin varyasyonlarından bir tanesi olan NEWS yayınlanmıştır.[87]

Tablo 5. Ulusal erken uyarı skorlaması (NEWS)

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Solunum	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
sPO_2	≤91	92-93	94-95	≥96			
Destek O_2		evet		hayır			
Vücut ısısı	≤35		35,1-36,0	36.1-38,0	38,1-39,0	≥39,1	
Sistolik KB	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Nabız	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç				U			S,A,Y

O_2: oksijen, sPO_2: oksijen saturasyonu, KB: kan basıncı, U: uyanık, S: sözlü uyarana yanıt, A: ağrılı uyarana yanıt, Y: yanıtsız

Yakın zamanda ise acil servislerde ve ayrıca birçok ambulans hizmetlerinde, toplum ortamlarında ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde EWS'nin kullanılması önerilmiştir.[88] Bu puanların genellikle her hasta için hesaplandığı göz önüne alındığında, oluşturulan iş yükünün hacmi ve bu puanların kritik hastaları belirleme

konusundaki duyarlılığı hakkında endişeler de oluşmuştur.[89] Bu yöntemin kritik hastaları belirlediğine dair bazı kanıtlar olsa da, sepsisli hastalarla ilgili kanıtlar sınırlıdır.[90,91] Son zamanlarda yapılmış geniş çaplı bir çalışma NEWS'in hem ciddi sepsisi hem septik şoku hem de mortaliteyi yüksek duyarlılık ile yakalayabildiği ancak özgüllüğünün SOFA'ya göre düşük kaldığı gözlenmiştir.[92] NEWS skorunun 4'ün üstüne çıkması septik şok ve mortaliteyi yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tahmin edebilmektedir.[92]

2.1.7 Tedavi

Şiddetli sepsis ve septik şokun erken yönetimi için 2001 yılından önce kanıta dayalı kılavuzlar yoktu.[93] Önceden, klinisyenler sepsisli kritik hastalarda kardiyak değerleri hedef alarak tedavi protokolleri üretmekteydiler.[94-96] Ancak, bu tür hedefe yönelik tedavinin kritik hastalardaki morbidite veya mortaliteyi azaltmadığı sonucuna varılmıştır[95]. Diğer birkaç çalışma da kardiyak indeks ve oksijen iletimi için daha yüksek hemodinamik değerler elde etmek için agresif önlemlerin hasta sonuçlarını iyileştirmediğini göstermiştir.[97,98]

Sepsisin tanımının yapılmasının ardından yapılan çalışmalarda, sepsisin çoklu organ disfonksiyonuna geçişinin hızlı ve uygun şok resüsitasyonuyla önlenebileceği fark edilmiştir.[99] SIRS'ın, sepsisin ve şiddetli sepsisin, sürekli bir sürecin parçaları olduğu ve SIRS'ın erken müdahale edildiğinde sınırlandırılabileceği fikri, erken hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yapılmış bir çalışma, kritik hastalığa ani geçiş ve erken hedefe yönelik tedavinin (EHYT) başlatıldığı sepsisin kritik "altın saatlerini" tanımlamıştır.[100] EHYT'nin temel prensipleri, yüksek riskli hastaların belirlenmesi, uygun kültürler, kaynak kontrolü ve uygun antibiyotiklerin erken uygulanması, ardından oksijen sunumunun erken hemodinamik optimizasyonu ve oksijen tüketiminin azaltılmasıydı.[96] Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon için başlangıç resüsitasyonunun hedefleri arasında 8-12 mmHg santral venöz basınç (CVP), 65 mmHg ortalama arter basıncı (OAB), 0,5 mL/kg/saat idrar çıkışı, % 70 superior vena kava oksijen saturasyonu ve % 65 mikst venöz oksijen saturasyonu yer almaktadır.[100,101] Acil

servise ciddi sepsis veya septik şoklu hastalarda resüsitasyon için bu fizyolojik hedefler hedeflediğinde ve EHYT'nin ilk altı saat içinde başlatıldığında 28 günlük mortalitenin % 15,9 oranında azaldığı gösterilmiştir.[100-102]

Erken hedefe yönelik tedavi protokollerinin oluşturulmaya başlamasının ardından 2004 yılında sepsiste sağkalım kampanyası (Sepsis Surviving Campaign) EHYT'yi ilk 6 saatlik sepsis resüsitasyon paketine dahil etmiştir.[103-105] Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda, EHYT veya standart sepsis bakımı ile 28 günlük mortalitede benzer sonuçlar olduğunu göstermişlerdir.[106,107] Birçok araştırmacı, EHYT'deki çalışma tasarımı ve tedavi hedeflerinden şüphe duymaya devam etmektedir.[108] EHYT'de, standart bakımın yanında belirlenen fizyolojik hedeflere ulaşmak için intravenöz sıvı, vazopresörler, eritrosit transfüzyonları ve dobutamin kullanımı ve bu kullanımlara rehberlik eden CVP ve $ScvO_2$'yi (Süperior Vena Cava O_2 saturasyonu) izlemek amacıyla merkezi venöz kateterizasyon uygulaması bulunmaktadır[100,109] Tüm tartışmalara rağmen EHYT'nin uygulanmaya başlamasından yaklaşık yirmi yıl sonra, şiddetli sepsisten kaynaklanan ölümlerde genel bir düşüş olmuştur.[110]

Tedavi algoritmaları, kanıtlara dayalı olarak oluşturulmuş tedaviler grubudur ve birlikte uygulandığında bireysel tedavilerden daha fazla fayda sağladıkları gösterilmiştir.[111] Sepsiste sağkalım kampanyası 2008'deki kılavuzlar, 6 saatte ulaşılacak sepsis resüsitasyon paketini ve 24 saatte ulaşılacak sepsis yönetimi paketini içermekteydi. 2012 yılında ise, 6 saatlik resüsitasyon paketi iki pakete ayrılmıştır; Septik şok ile başvurudan sonraki 3 ve 6 saat içinde tamamlanması gereken tüm terapötik hedefleri içeren "şiddetli sepsis 3 saatlik resüsitasyon paketi" ve "6 saatlik septik şok paketi".[112] 2018 yılında ise 3 ve 6 saatlik paketler tek bir paket halinde 1 saatlik paket olarak birleştirilmiştir.[113]

Tablo 6. Sepsiste sağkalım kampanyası 2012 paketleri

3 saatlik canlandırma paketi	6 saatlik septik şok paketi
I. Başlangıç serum laktatı ölçün II. Antibiyotiklerden önce kan kültürleri alın III. Geniş spektrumlu antibiyotikler uygulayın IV. Laktatın 4 mmol/L'ye eşit veya daha fazla olması durumunda veya hipotansiyon varlığında 30 mL/kg $^{-1}$ kristalloid uygulayın	I. OAB'yi 65 mmHg'ye eşit veya daha fazla tutmak için vazopresörler uygulayın (ilk sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon için) II. Sıvı resüsitasyonuna rağmen kalıcı hipertansiyon durumunda (septik şok) veya laktatın 4 mmol/L üstünde olduğu durumda, CVP ve $ScvO_2$'yi ölçün

Şiddetli sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlardır.[109] Septik şok; sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu, akut organ disfonksiyonu, ilk sıvı resüsitasyonuna veya kan laktatı≥4 mmol/L olmasına rağmen devam eden hipotansiyon olarak tanımlanmaktadır.[105,114] Bu nedenle, erken agresif sıvı resüsitasyonu, şiddetli sepsis ve septik şokta olan hastaların stabilizasyonunun temelini oluşturmaktadır. Sepsis kaynaklı doku hipoperfüzyonu olan hastalarda ilk 3 saatte minimum 30 mL/kg kristalloidlerle sıvı resüsitasyonu başlatılmalıdır.[115,116] İlk sıvı resüsitasyonundan sonra sıvı yönetimi, hemodinamik durumun (kalp hızı, kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu, solunum hızı, sıcaklık, idrar çıkışı ve mevcut olan diğer) değerlendirilmesi ile yönlendirilmelidir. Sıvı resüsitasyonunu izlemek için CVP kullanımı artık önerilmemektedir.[114,117]

Rehberler sepsiste sıvı resüsitasyonunda kristalloidlerin kullanımını önermektedir. Kolloid solüsyonlarla resüsitasyonun kristalloid solüsyonlarla yapılan resüsitasyona göre net bir faydası gösterilememiştir.[101] Hidroksietil nişastalar (HES) ile kardiyopulmoner resüsitasyonun, şiddetli sepsis ve septik şoklu hastalarda akut böbrek hasarı riskinin arttığını ve renal replasman tedavisine ihtiyaç olduğunu göstermiştir.[118-121] Çok merkezli bir çalışma, ringer asetata kıyasla % 6 HES sıvı resüsitasyonunun

septik hastalarda mortalite oranlarını artırdığını göstermiştir.[118] Sadece albüminin güvenli ve izotonik salin kadar etkili olduğu bulunmuştur.[122] Bununla birlikte, SAFE (Saline ve Albumin Fluid Assessment), CRİSTAL III (Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critical III), ve ALBİOS (Albumin Italian Outcome Sepsis) çalışmaları, albümin kullanımıyla net bir fayda göstermemiştir.[122-125] Bu nedenlerle, albüminin yüksek maliyeti ve diğer kolloidlerin kullanımıyla ilgili güvenlik sorunları göz önüne alındığında, sepsiste sağkalım kılavuzları, sepsis hastalarında sıvı resüsitasyonu için ilk seçenek olarak kristalloidleri önermektedir.[105,116]

İlk sıvı resüsitasyonu hipotansiyonu düzeltmediğinde, vazopressörler kullanılmaktadır.[126] Septik şokta en sık kullanılan vazopresörler norepinefrin, epinefrin, dopamin, fenilefrin ve vazopresindir. Akut Kritik Hastalarda Sepsis Oluşumu II (SOAP II) çalışmasında septik şokta norepinefrin dopamine karşı karşılaştırılmıştır. Çalışma, 28 günde ölüm oranlarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, dopamin ile ilişkili daha olumsuz aritmik sonuçların olduğunu gözlemlemiştir.[127] Yapılmış başka birçok çalışmada norepinefrinin, diğer vazopresörlerden daha olumlu hemodinamik profile (daha iyi idrar çıkışı, düşük laktat seviyeleri ve artan CVP) sahip olduğu bulunmuştur.[128,129] Sepsiste sağkalım kılavuzları, septik şoklu hastalarda vazopressör olarak norepinefrini önermektedir.[114] Septik şoku yönetirken ideal OAB bilinmemektedir. Sepsiste sağkalım kılavuzları, vazopressör gerektiren septik şoklu hastalarda 65 mmHg'lik bir başlangıç OAB hedefi önermektedir.[114] Bu önerinin bilimsel temelinde yatan bazı çalışmalarda 65 mmHg'lik bir OAB'nin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.[126,130]

Septik şoklu hastalarda prognostik bir araç olarak serum laktat düzeyinin kullanılması önerilmektedir.[131] Artık doku perfüzyonu için fizik muayene veya idrar çıkışından daha objektif bir belirteç olarak laktat kullanılmaktadır.[114] Serum laktat konsantrasyonunda yaklaşık 1 mmol/L'nin üzerindeki artış, diğer faktörlerden bağımsız olarak organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir.[131-134] Sepsiste, 4 mmol/L'den fazla serum laktatı, yüksek ölüm riski olan ciddi hastalığı göstermektedir.[105,135] Laktat klirensi, laktat konsantrasyonundaki düşüş oranı olarak tanımlanmakta ve bu parametre, sepsisteki kritik hastalarda erken hedefe yönelik tedavide bir son nokta olarak kullanılmaktadır.[132,133] Laktat izlemesi yapılmayan hastalara göre laktat kılavuzluğunda resüsitasyon yapılan hastalarda mortalitede önemli azalma görülmüştür.[114] Bu nedenle,

en az % 10'luk erken laktat klirensi düşürme stratejisi artık $ScvO_2$ normalleştirme stratejisine tercih edilmektedir.[136] Kan laktat yüksekliği, sadece anaerobik metabolizmadan ziyade hastalığın ciddiyetini ve stres yanıtının aktivasyon derecesini yansıtmaktadır. Bu nedenle, tedaviyi takiben laktat konsantrasyonundaki düşüş, muhtemelen oksijen açığının düzeltilmesinden ziyade stres yanıtındaki iyileşmeden kaynaklanmaktadır.[132]

Sepsisin ilk yönetiminin önemli bir bileşeni, uygun antibiyotik tedavisinin ve kaynak kontrolünün derhal başlatılmasıdır. Uygun bir rejim seçmek için önceki enfeksiyonlar ve alınan antibiyotikler, yerel patojen aktivitesi kalıpları ve antibiyotik duyarlılığı, majör klinik komorbiditeler ve altta yatan klinik sendromu içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan belirteçlere dikkat etmek gerekmektedir. Uygun antibiyotik tedavisi, etken bakterilere karşı in vitro aktiviteye sahip en az bir antibiyotiğin kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Hipotansiyonun başlamasından sonra etkili antibiyotik başlangıcındaki gecikme ile hastane içi mortalite artmaktadır. Her bir saatlik gecikme, hayatta kalmada ortalama olarak yaklaşık % 7'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sepsis veya septik şokun tanınmasından sonraki ilk saat içinde antibiyotik verilmesi, % 80'e varan sağkalım oranları ile sonuçlanmıştır.[5]

Ayrıca sepsisin başarılı yönetiminin ayrılmaz bir parçası da kaynak kontrolüdür. Bir enfeksiyon odağını kontrol etmek; enfeksiyonun yayılmasını veya kalıcılığını destekleyen durumları değiştirmek için kullanılabilecek herhangi bir fiziksel veya cerrahi önlemi ifade etmektedir.[137] Bu durum, apselerinin drenajından ve potansiyel olarak enfekte olmuş cihazların (örn. santral venöz kateterler) çıkarılmasından perfore bir bağırsağın rezeksiyonu ve anastomozuna kadar her şeyi içerebilmektedir. Birkaç istisna dışında (enfekte pankreas nekrozu), mevcut kılavuzlar, bu tür önlemlere uygun kesin bir enfeksiyon odağının olduğu tüm vakalarda, ilk resüsitasyonun ardından kaynak kontrol önlemlerinin hızlı bir şekilde uygulanmasını önermektedir.[138] Bu, özellikle nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarının olduğu durumlarda çok önemlidir. Bir çalışma, sepsis ile başvuran nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu bulunan hastalarında enfekte dokunun cerrahi olarak çıkarılmasında her gecikme günü için ölüm oranının % 27 arttığını göstermiştir.[139] Müdahalenin risk/fayda analizi temelinde optimum bir kaynak kontrol yöntemi seçilmelidir. Radyolojik tekniklerdeki son gelişmeler ve perkütan müdahalelerin gelişimi, bazen kaynak kontrolüne eşit derecede

etkili ve daha az invaziv bir cerrahi alternatif olabilmektedir.[140] Teşhis modalitelerindeki iyileşme, klinik olarak gizli enfeksiyon odaklarının erken saptanmasına da olanak sağlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

Bu kesitsel, tanımlayıcı ve prospektif çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınarak başlandı. Çalışmaya 1 Eylül 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında sepsis ön tanısıyla ÇÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisi'ne başvuran 18 yaş üstü yazılı onamı alınmış tüm yetişkinler dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar sepsis tanısı almış ve sepsis ön tanısı nedeniyle takip edilen hastalar idi. Hastalara sepsis tanısı, Sepsis-2 kriterleri kullanılarak konuldu. Acil servise başvuran sepsis hastalarında SIRS, qSOFA ve NEWS skorları hesaplanıp etkinlikleri belirlendi. CRP, prokalsitonin, ferritin ve laktat gibi sepsiste yükselebilen akut faz reaktanlarının düzeyi hastalık ciddiyetiyle karşılaştırıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet verileri, başvuru şikayetleri, enfeksiyon kaynakları, vital bulgular ve Glasgow koma skalası verileri, hastaların sahip olduğu ek hastalık bilgileri, laboratuvar verileri, yatış yapılan ve sevk edilen bölüm bilgileri ile birlikte yatış sonuçları, 30 günlük mortalite bilgileri, vazopresör ihtiyacı ve COVİD-PCR sonuçları kaydedildi. Sepsis harici şok sebepleri olan hastalar, intoksikasyonlar ve travma hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Şiddetli sepsis tanısı için iki veya daha fazla SIRS kriteri, enfeksiyon odağı ve aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı kullanılarak konuldu;[92]

- Laktat>2,0 mmol/L,
- Sistolik kan basıncı (SKB)<90 mmHg
- Ortalama arteriyel Basınç (OAB)<65 mmHg,
- Kreatinin baz değerinden 0,5 mg/dL yüksek olması,
- Uluslararası normalize katsayı (INR) değerinin>1,5 olması (antikoagülasyon almayan hastalar için),

- Trombosit sayısının<100 × 10^9/L olması,
- Toplam bilirubin>2mg/dL olması.

Septik şok tanısı ise sepsise ek olarak aşağıdakilerden birisinin olması ile konuldu;[92]

- Bir litrelik kristalloid sıvı yüklemesine rağmen kalıcı hipotansiyon (SKB< 90 mmHg veya OAB<65 mmHg)
- Laktat>3,9 mmol/L
- Acil servise başvuru sonrasında 8 saat içinde vazopressör ihtiyacı.

Laboratuvar referans aralıkları Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7. Laboratuvar referans aralıkları

Değer	Referans aralık
WBC (10^3/µL)	4,8-10,8
HGB (g/dL)	14-18
PLT (10^3/µl)	130-400
Sedim (mm/saat)	0-20
CRP (mg/L)	0-8
Prokalsitonin (ng/ml)	0-0,5
Glukoz (mg/dL)	70-100
AST (U/L)	15-41
ALT (U/L)	10-40
Total bilirubin (mg/dL)	0,4-1,2
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,1-0,5
ALP (U/L)	38-126
GGT (U/L)	7-50
Ferritin (mg/dL)	24-336
BUN(mg/dL)	8-20
Kreatinin (mg/dL)	0,7-1,2
Albumin (g/L)	35-48
Sodyum (mEq/L)	136-144
Potasyum (mEq/L)	3,6-5,1
Klor (mEq/L)	101-111
CKMB (ng/ml)	0,97-4,94
Troponin (ng/L)	10-40
PTZ (sn)	11-15
INR	0,85-1,2
APTT (sn)	20-35
pH	7,35-7,45
pCO_2 (mmHg)	35-45
HCO_3 (mEq/L)	21-29
Laktat (mEq/L)	0,5-2,2

3.2 İstatistiksel Analiz

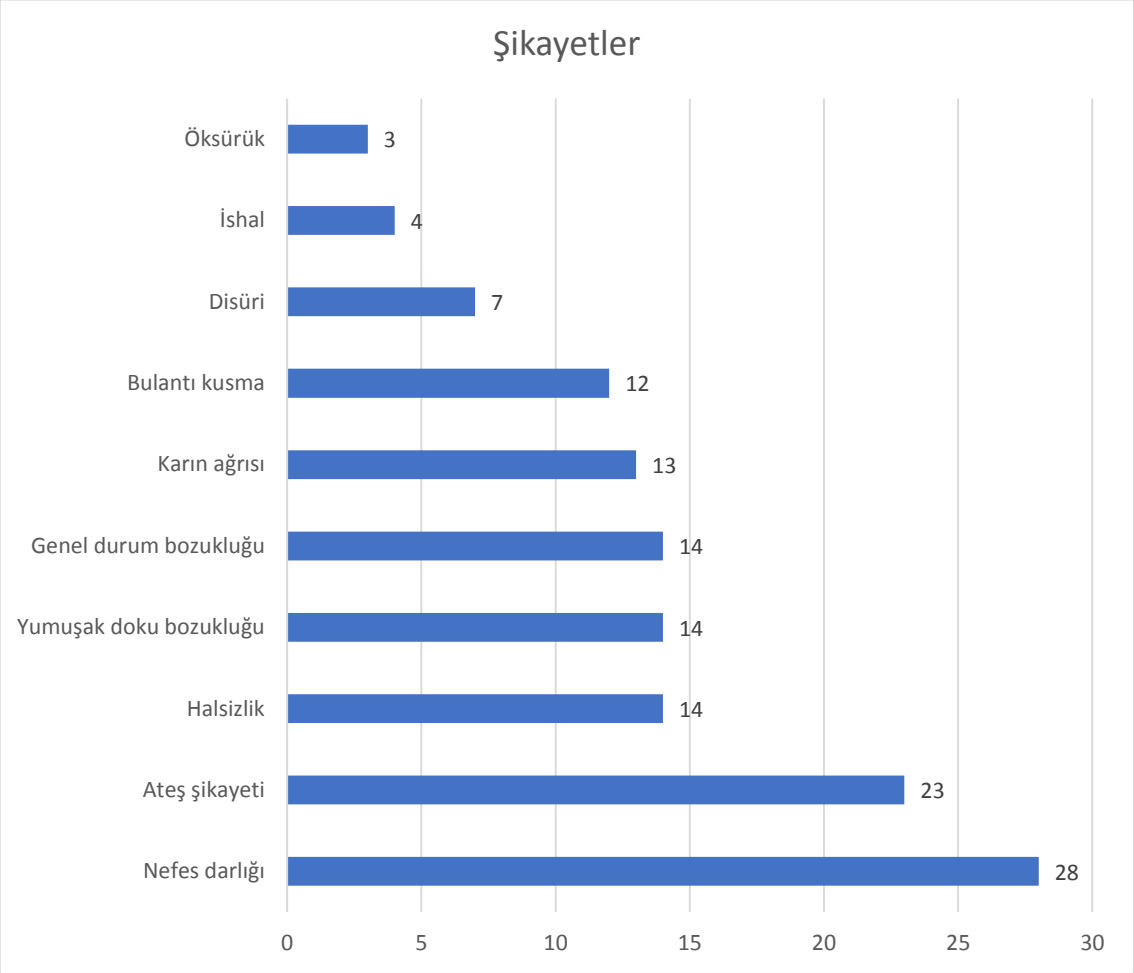
Çalışma sonucunda elde edilen verilerden kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum-maksimum değerleri gösterildi) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında, Ki Kare testi ya da Fisher testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar shapiro wilk testi ile kontrol edildi ve değişkenler normal dağılım göstermediğinde ikili gruplar Mann Whitney U testi ile; normal dağılım gösterdiğinde ise bağımsız gruplar T testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada kesim değeri için ROC analizine başvuruldu, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplanarak ve ROC eğrisi altında kalan alan değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler üzerinde etkili faktörlerin analizi amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

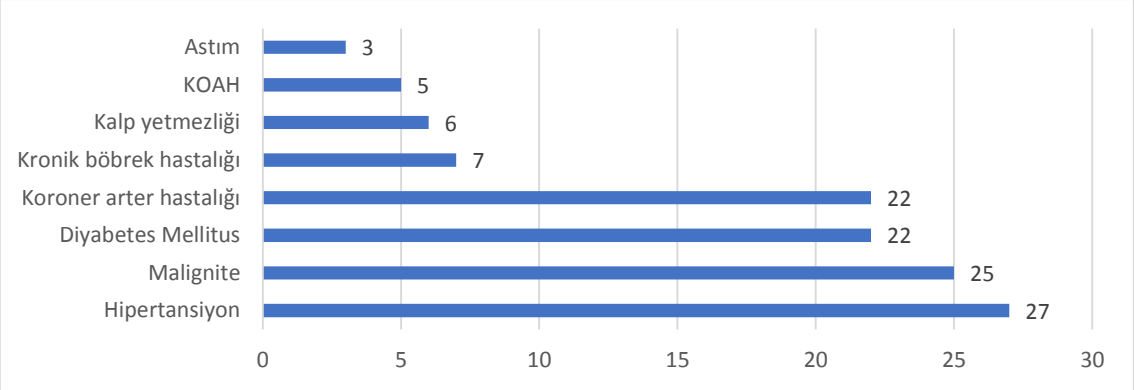
Çalışmamızda Acil Serviste sepsis ön tanısı alan 87 hastanın verileri analiz edildi. Kadın cinsiyetteki hastaların oranı % 52,9 (n=46) olarak tespit edildi. Tüm hastaların ortalama yaşı 61,2±16,3 (21-92) yıl olarak saptandı.

Hastaların Acil Servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık gözlenen şikayet nefes darlığıdır (n=28; % 32,2). Nefes darlığının ardından sonra ise sırasıyla ateş (n=23; % 26,4), halsizlik (n=14; % 16,1), yumuşak doku bozukluğu (n=14; % 16,1) ve genel durum bozukluğu (n=14; % 16,1) gelmektedir (Grafik 1).



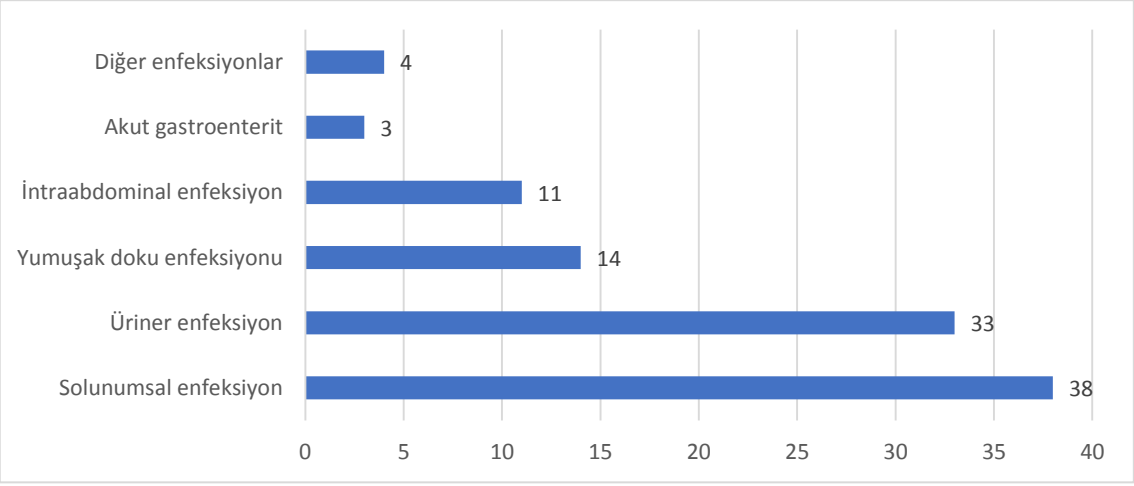
Grafik 1. Acil Servise başvuru şikayetlerinin dağılımı

Ek hastalığı olan hastaların oranı % 66,7 (n=58) olarak tespit edildi. En sık gözlenen ek hastalık hipertansiyon (n=27; % 31) olup sonrasında ise sırasıyla malignite (n=25; % 28,7), diyabetes mellitus (n=22; % 25,3) ve koroner arter hastalığı (n=22; % 25,3) gelmektedir (Grafik 2).



Grafik 2. Hastaların sahip oldukları ek hastalıkların dağılımı

Acil Serviste sepsis tanısı konulan hastaların primer enfeksiyon kaynakları değerlendirildiğinde en sık gözlenenler sırasıyla solunumsal enfeksiyonlar (n=38; % 43,7), üriner enfeksiyonlar (n=33; % 37,9) ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (n=14; % 16,1) (Grafik 3).



Grafik 3. Hastalara Acil Serviste konulan tanıların dağılımı

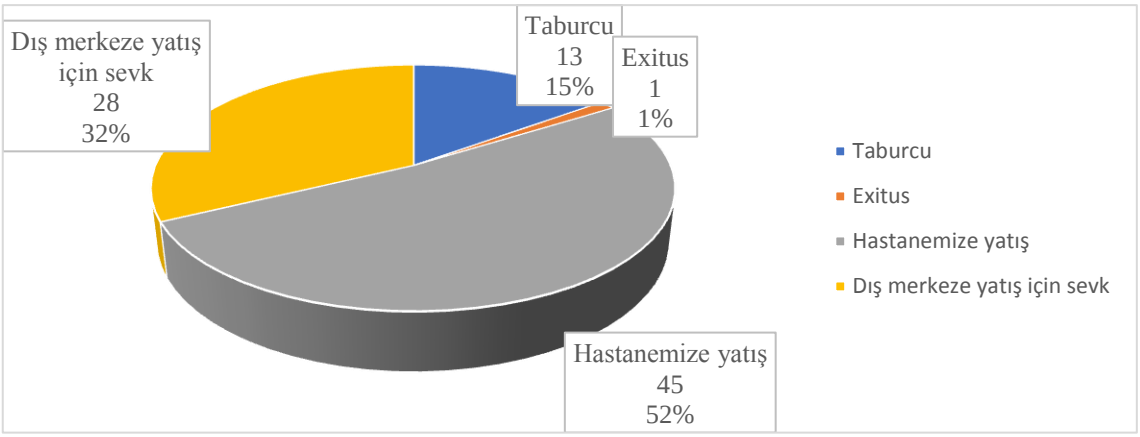
Tüm hastaların vital bulguları Tablo 8'de özetlendi. Hastaların ortalama nabız değeri 111,9±22,9 atım/dk olarak tespit edildi. Ortalama solunum sayıları ise 25,9±6,6 soluk/dk olarak saptandı.

Tablo 8. Hastaların vital bulgularının değerlendirilmesi

	Minimum	**Maximum**	**Ort±SS (n=87)**
GKS	3	15	14,5±1,7
Sistolik (mmHg)	59	208	120,6±30,0
Diyastolik (mmHg)	30	100	67,8±15,2
Nabız/dk	55	170	111,9±22,9
Solunum/dk	16	48	25,9±6,6
Ateş (C^o)	35	39,7	36,7±1,0
SpO_2 (%)	71	100	93,6±5,4

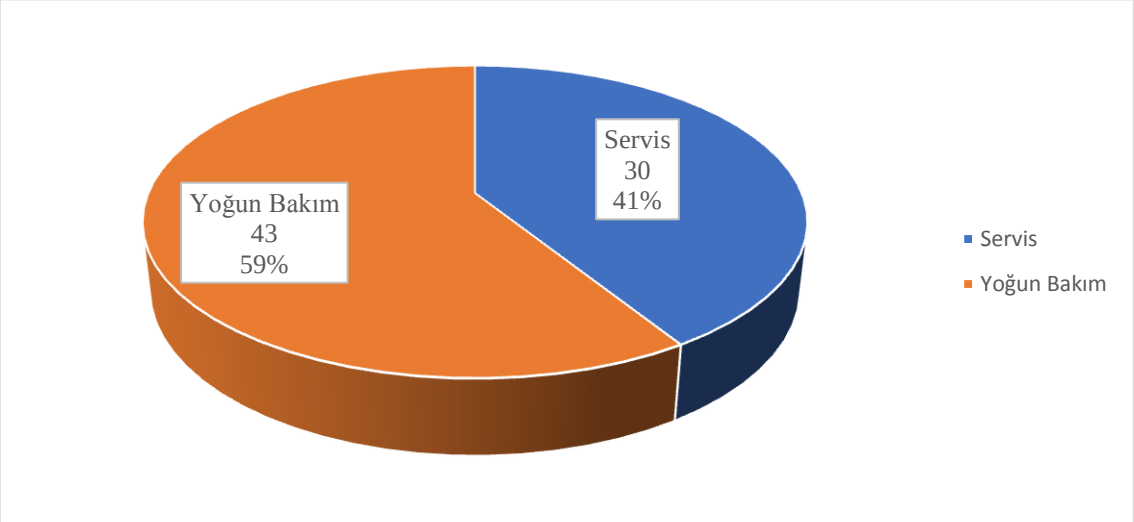
GKS: Glasgow Koma Skalası, SpO_2: Oksijen Saturasyonu, dk: Dakika, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma

Acil serviste sepsis tanısı konulan hastaların başvuru sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 45'inin (% 52) hastanemize yatırıldığı, 28 hastanın (% 32) diğer merkezlere sevk edildiği ve 13 hastanın (% 15) ise taburcu edildiği görüldü. Hastanemize yatırılan ve dış merkeze sevk edilen hastaların toplamı 73'tür. Bir hasta ise Acil Servis takibi sırasında hayatını kaybetti (Grafik 4).



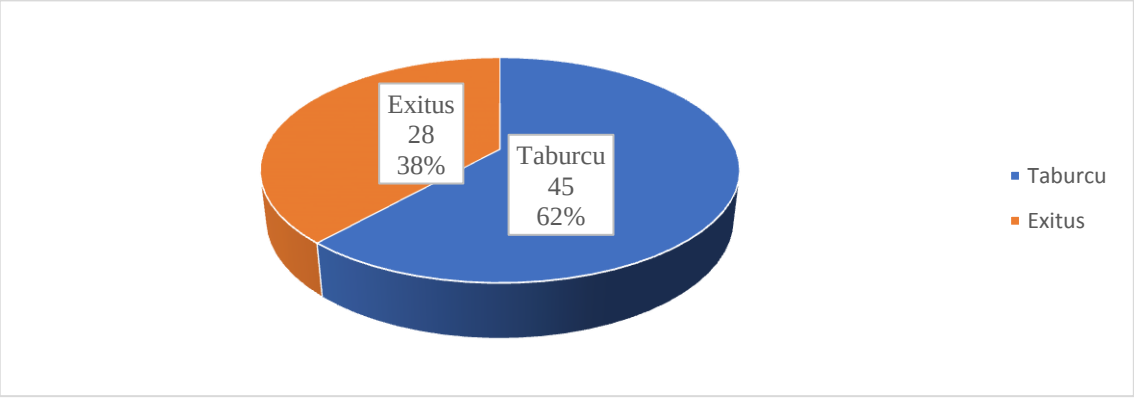
Grafik 4. Hastaların Acil Servis başvuru sonuçları

Hastanemize yatış yapılan ve dış merkeze yatış için sevk edilen 73 hastanın % 59'u (n=43) yoğun bakımlara yatırılırken % 41'i (n=30) ise servislere yatırıldı (Grafik 5).



Grafik 5. Hastaneye yatırılan hastaların yattıkları birime göre dağılımı

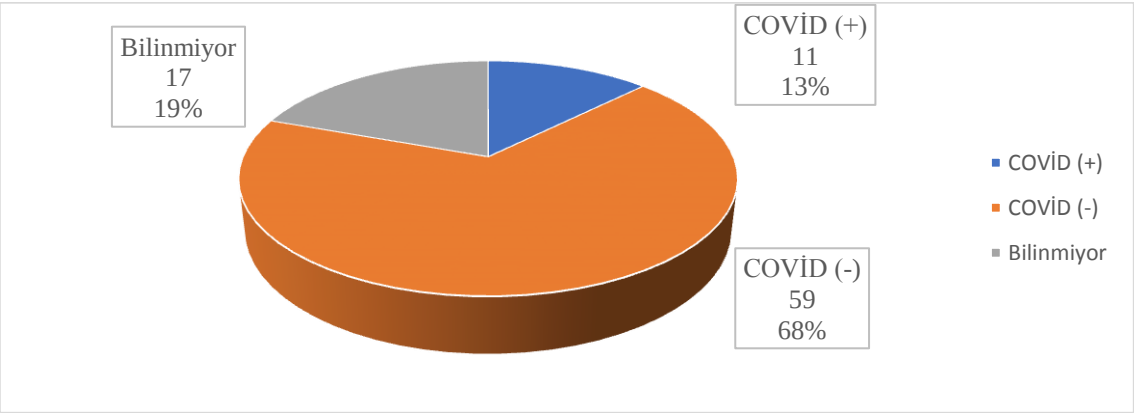
Hastaneye yatırılan hastaların yattıkları birimlerdeki son durumları incelendiğinde hastaların 28'inin (% 38) hayatını kaybettiği ve 45'inin (% 62) ise taburcu olduğu görüldü (Grafik 6).



Grafik 6. Hastaneye yatırılan hastaların yatış sonuçlarının dağılımı

Tüm hastalarda 30 günlük mortalite % 35,6 (n=31) olarak saptandı. Bir hasta acil serviste tetkik ve tedavi sırasında hayatını kaybetti. Yatırılan hastaların ise 28'i (% 32,2) yatışı sırasında hayatını kaybederken iki hastanın kendi istekleri ile taburcu olarak hastane dışında hayatını kaybettiği gözlendi. Toplam hayatını kaybeden hasta sayısı 31'dir.

COVİD-PCR testi yapılan 70 hastadan 11'inin (% 15,7) COVİD-PCR testi pozitif tespit edildi (Grafik 7).



Grafik 7. Hastaların COVİD-PCR sonuçlarının dağılımı

Acil Servis başvurusu sırasında vazopressör ihtiyacı olan hastaların oranı % 18,4 (n=16) olarak saptandı (Grafik 8).



Grafik 8. Hastaların vazopresör ihtiyaçlarına göre dağılımı

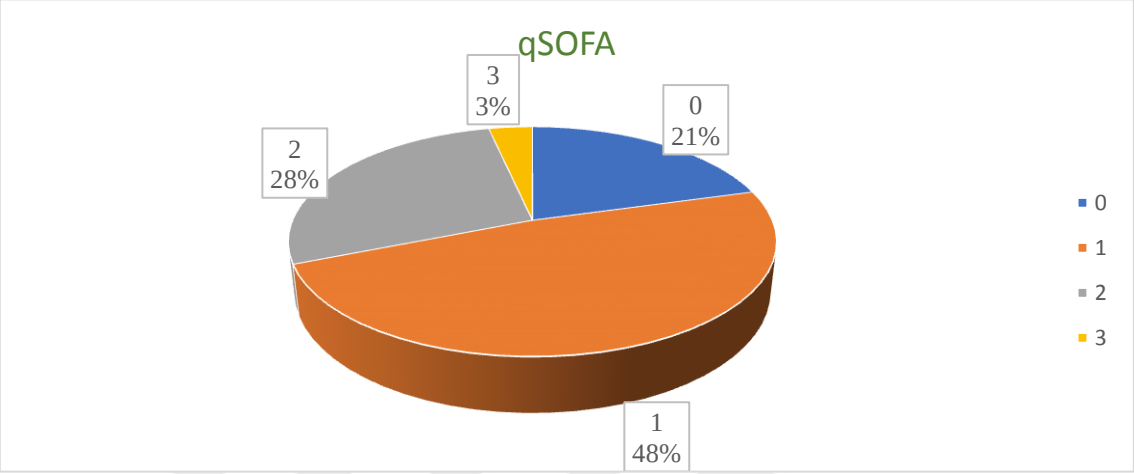
Acil Serviste sepsis tanısı konulan hastaların laboratuvar bulguları, kan gazı değerleri Tablo 9'de özetlendi.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar verileri

Değer	Minimum	Maksimum	Ort±SS (n=87)
WBC (10^3/µL)	0,2	45	14,4±8,9
HGB (g/dL)	4,6	15,6	11,1±2,4
PLT (10^3/µl)	4	817	260,8±154,9
Sedim (mm/saat)	1,3	110	40,6±24,3
CRP (mg/L)	1,1	649	177,4±148,7
Prokalsitonin (ng/ml)	0,01	101,5	9,1±22,3
Glukoz (mg/dL)	22	496	166,6±93
AST (U/L)	8	913	71,7±139,7
ALT (U/L)	2	895	54,6±127,6
Total bilirubin (mg/dL)	0,12	15	1,7±2,9
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,01	9,08	0,8±1,8
ALP (U/L)	20	1103	178,7±189,4
GGT (U/L)	8	729	100,7±150,1
Ferritin (mg/dL)	5	12625	777,2±1717,6
BUN (mg/dL)	4,1	146,5	30,6±25,3
Kreatinin (mg/dL)	0,21	8,6	1,4±1,6
Albumin (g/L)	12,9	49,8	32,1±7,8
Sodyum (mEq/L)	118	145	134,5±5,1
Potasyum (mEq/L)	2,5	6,5	4,4±0,7
Klor (mEq/L)	73	109	99,1±6,4
CKMB (ng/ml)	0,2	19	2,7±3,1
Troponin (ng/L)	0,8	1441	72,4±226,7
PTZ (sn)	10	30	13,2±2,9
INR	0,5	2,9	1,2±0,3
APTT (sn)	17,2	47	25,9±6,1
pH	7,18	7,53	7,37±0,07
pCO_2 (mmHg)	19,1	77	37,4±8,6
HCO_3 (mEq/L)	10	41	21,5±4,9
Laktat (mEq/L)	0,6	8	2,8±1,6
BE	-16	13,6	-3,2±4,8

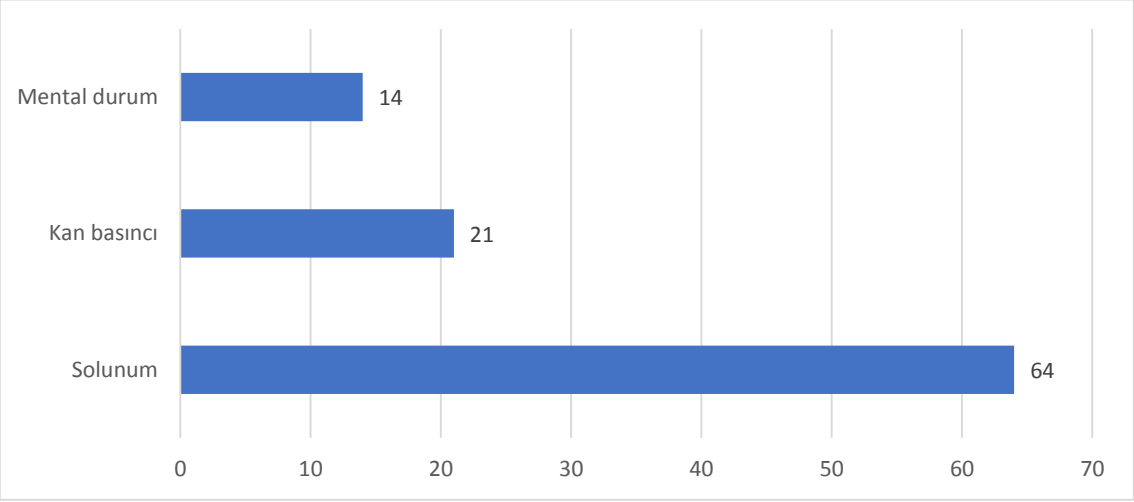
WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Böbrek üre azotu, CKMB: Kreatinin kinaz-MB, PTZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize katsayı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pCO_2: parsiyel CO_2 basıncı, HCO_3: Bikarbonat, BE: Baz açığı; Ort±SS: Ortalama±Standart sapma
*:Mann-Whitney U testi

Hastaların sahip oldukları qSOFA değerleri incelendiğinde hastaların % 21'inin 0 puan aldığı görüldü. İki ve üstünde qSOFA skoruna sahip olan hastaların oranı ise % 31 olarak tespit edildi. Ortalama qSOFA skoru 1,14±0,78 olarak tespit edildi (Grafik 9).



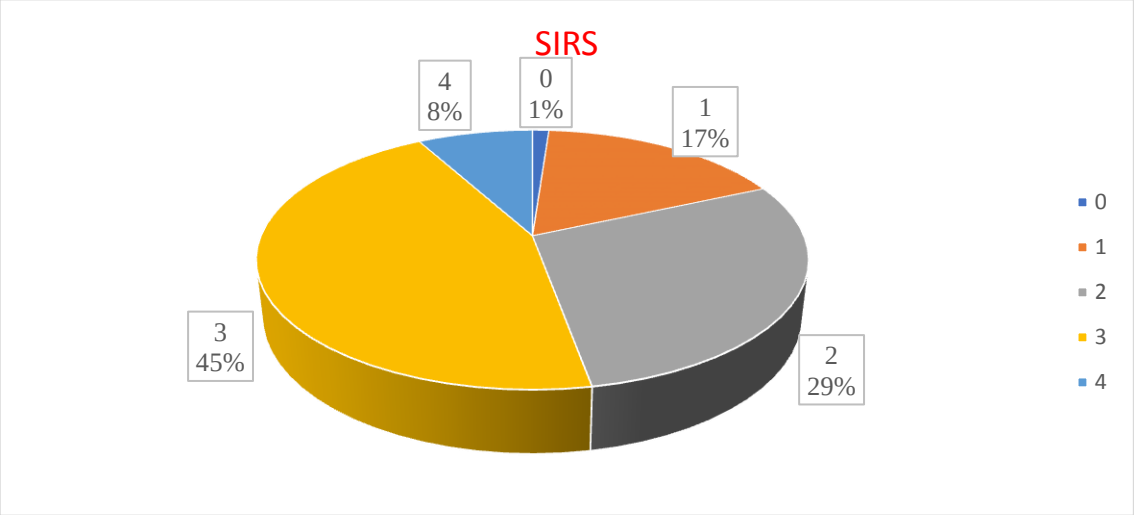
Grafik 9. Hastaların qSOFA skorlarının dağılımı

Hastaların sahip oldukları qSOFA puanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise hastaların 64'ünün (% 73,6) solunum sayısından puan aldığı, 21'inin (% 24,1) kan basıncından puan aldığı ve 14'ünün (% 16,1) ise mental durumdan puan aldığı görüldü (Grafik 10).



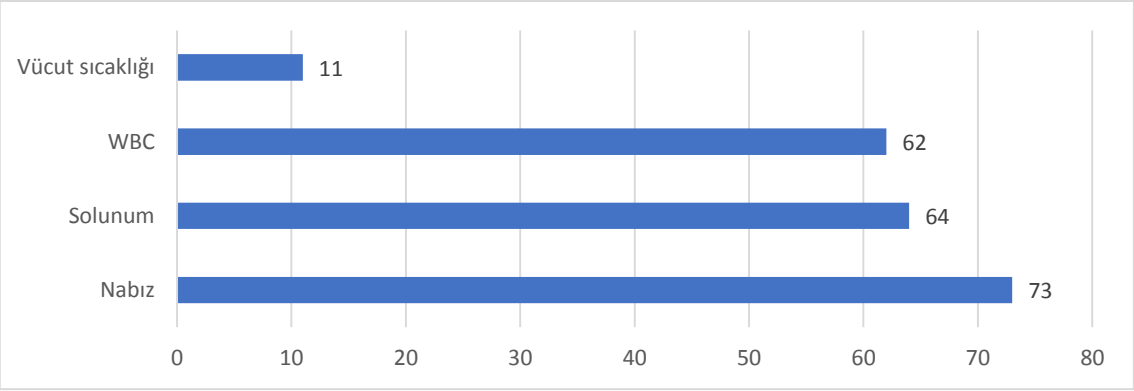
Grafik 10. Hastaların qSOFA alt puanlarına göre dağılımı

Hastaların ortalama SIRS skoru 2,41±0,91 olarak bulundu. Bir hastanın SIRS skoru 0 olarak tespit edildi. İki ve üstünde SIRS skoruna sahip hastaların oranı ise % 82 (n=71) olarak saptandı (Grafik 11).



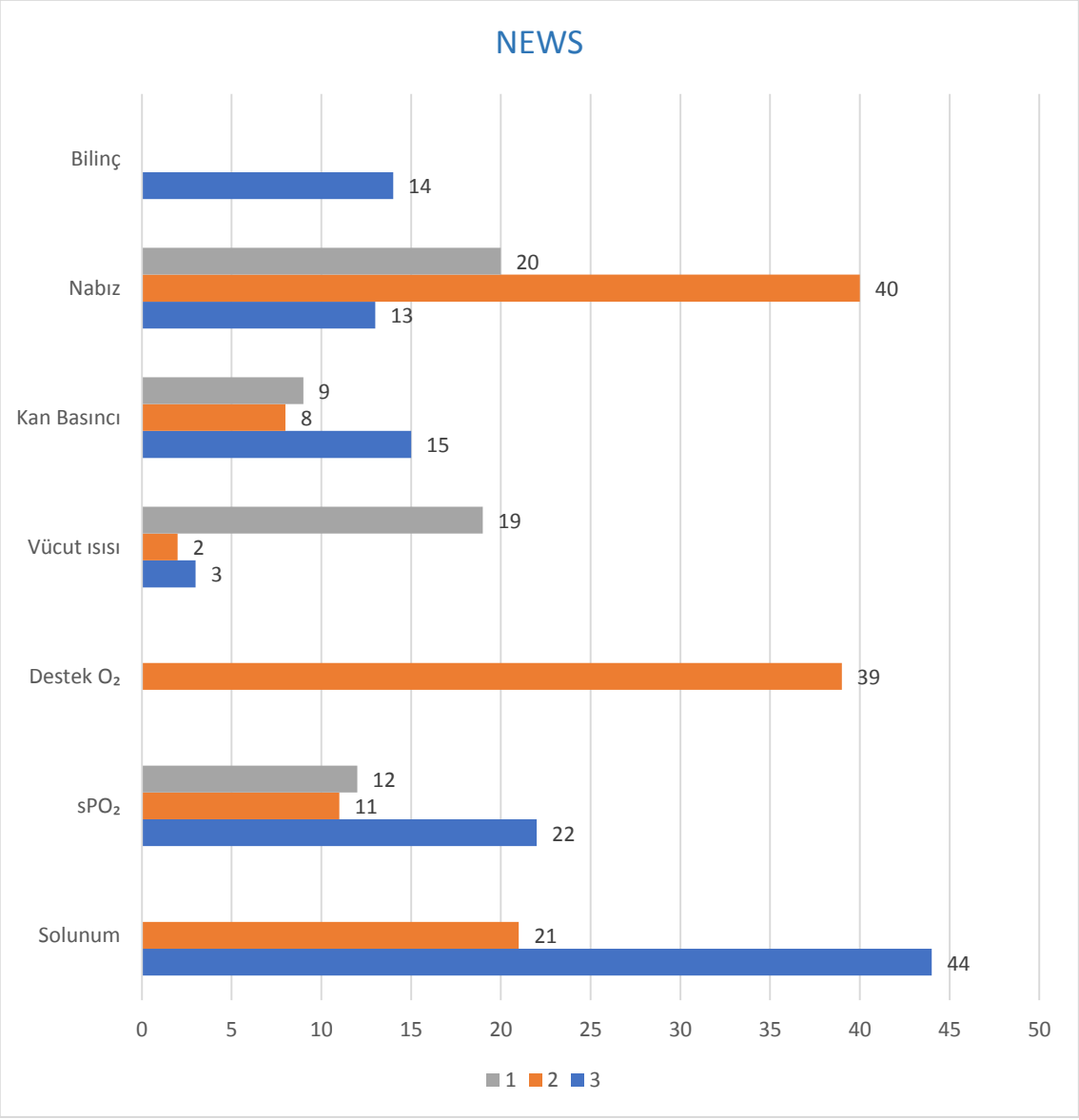
Grafik 11. Hastaların SIRS skorlarına göre dağılımı

Hastaların SIRS alt puanlarına göre dağılımına bakıldığında 73 hastanın (% 83,9) nabız nedeniyle puan aldığı, 64 hastanın (% 73,6) solunum nedeniyle puan aldığı, 62 hastanın (% 71,3) beyaz küre sayısı ile puan aldığı ve 11 hastanın (% 12,6) ise vücut sıcaklığı nedeniyle puan aldığı görüldü (Grafik 12).



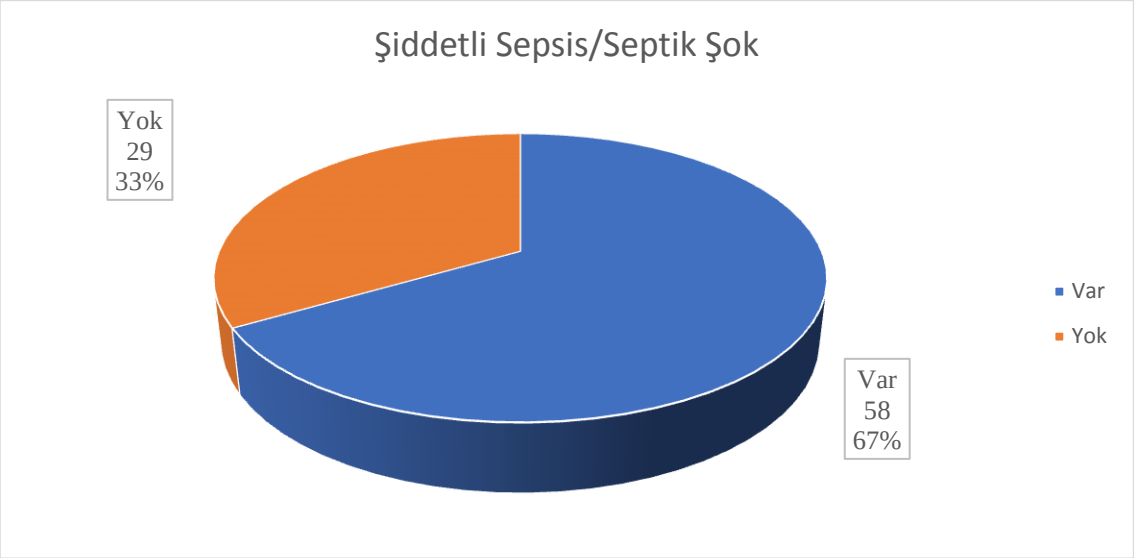
Grafik 12. Hastaların SIRS alt puanlarına göre dağılımı

Hastaların ortalama NEWS skorunun 7,28±3,78 olduğu gözlendi. NEWS alt puanlarına göre değerlendirme yapıldığında 44 hastanın (% 50,6) solunum nedeniyle üç puan aldığı görüldü. Nabız nedeniyle iki puan alan hastaların sayısı 40 (% 46), destek O_2 tedavisi nedeniyle iki puan alan hastaların sayısı ise 39 (% 44,8) olarak saptandı. NEWS skoru altının üstünde olanların oranı %59,8 (n=52) ve 10'un üstünde olanların oranı ise %19,5 (n=17) olarak bulundu. Tüm hastaların puan dağılımları Grafik 13'te özetlendi.



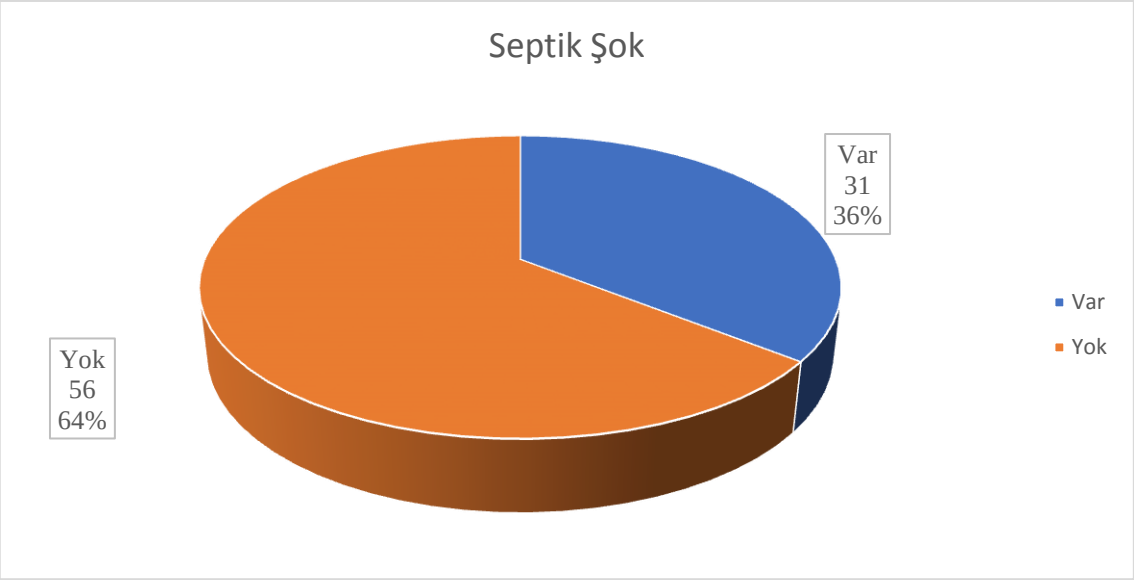
Grafik 13. Hastaların NEWS alt puanlarına göre dağılımı

Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların oranı % 66,7 olarak saptandı (Grafik 14).



Grafik 14. Hastaların şiddetli sepsis veya septik şok tanısına göre dağılımı

Hastaların septik şok varlığına göre dağılımı incelendiğinde hastaların % 35,6'sında (n=31) septik şok saptandı (Grafik 15).

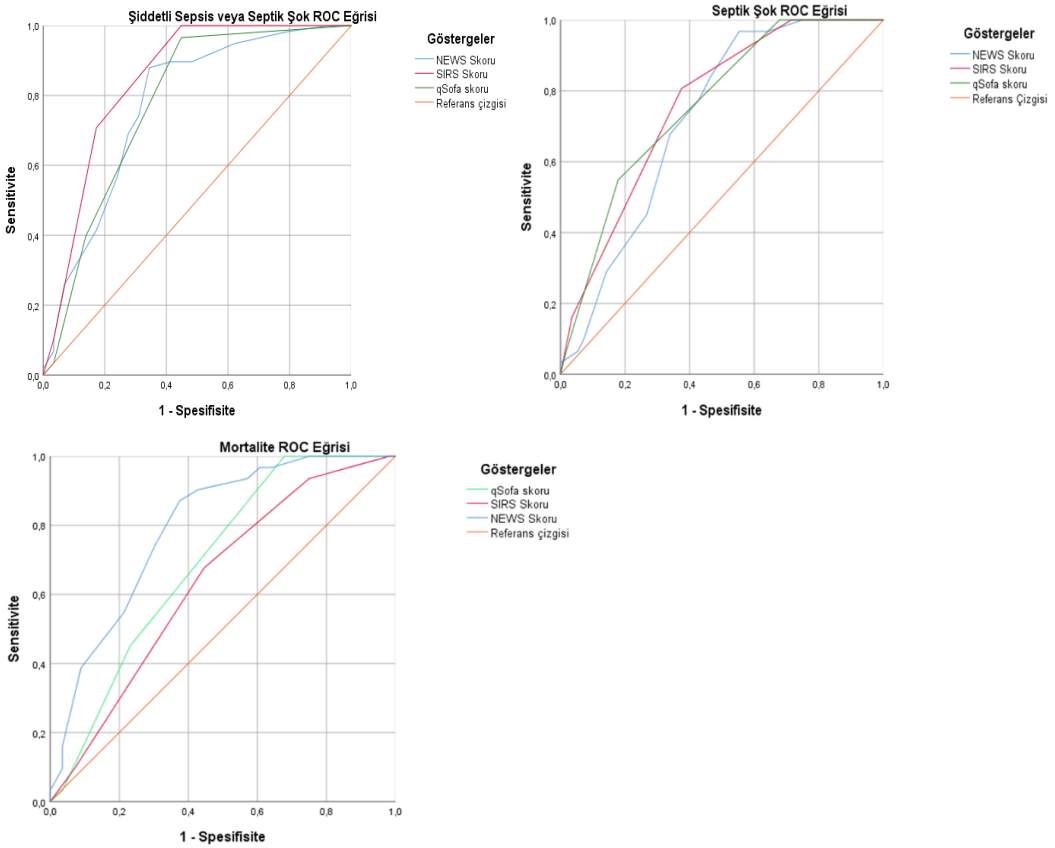


Grafik 15. Hastaların septik şok tanısına göre dağılımı

Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı olan hastaların qSOFA, SIRS ve NEWS skorlarına göre oluşan ROC eğrisi Grafik 16'da gösterilmiştir. Şiddetli sepsis ve septik şok tanısı koyabilmek için en duyarlı test SIRS olarak saptandı (Tablo 10) (Tablo 12).

Hastalara septik şok tanısı konma durumuna göre qSOFA, SIRS ve NEWS skorları açısından ROC analizi yapıldığında oluşan eğriler Grafik 16'da gösterildi. Septik şok açısından eğri altında kalan alanlar değerlendirildiğinde her üç skala benzer performansı göstermiştir (Tablo 10).

Hastaların 30 günlük mortalitelerine göre qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının ROC analizi yapıldığında oluşan eğri Grafik 16'de gösterildi. Mortalite için en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip skorlamanın NEWS olduğu görüldü (Tablo 10) (Tablo 13). Şiddetli sepsis, septik şok tanısı ve 30 günlük mortaliteyi değerlendiren her üç skalanın hastalık ciddiyeti arttıkça değerlendirme güçleri Grafik 16'da gösterildi.

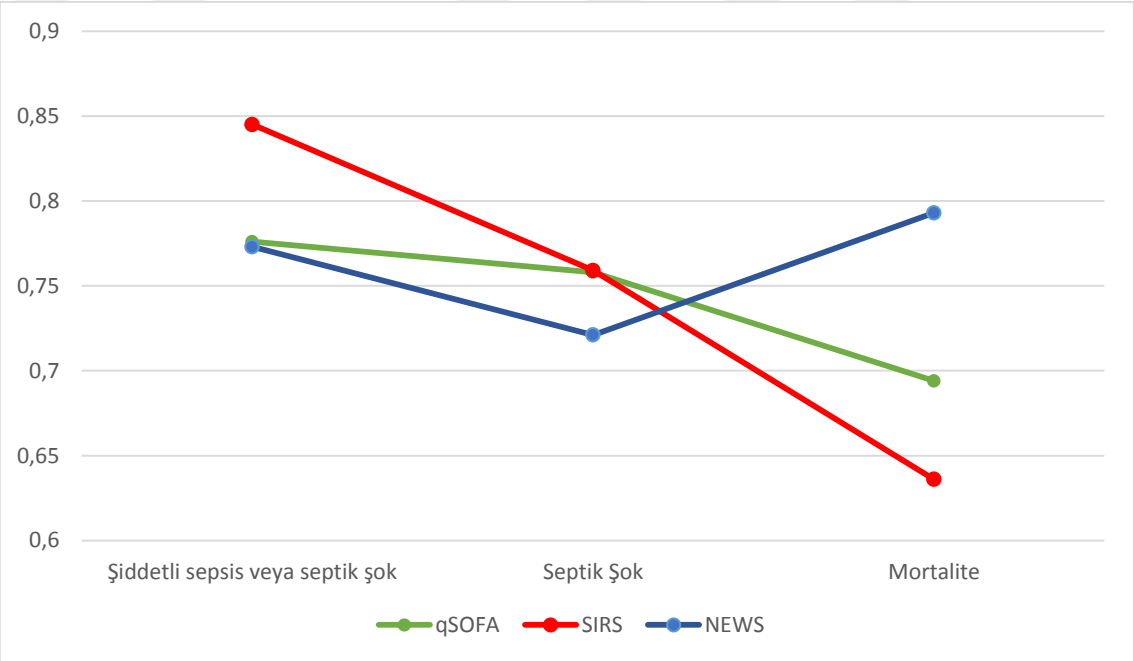


Grafik 16. Hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konma ve mortalite durumuna göre qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının ROC grafiği

Tablo 10. qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının ROC eğrisi altında kalan alanları

Skala	Eğri Altında Kalan Alan		
	ŞS/SŞ	Septik Şok	Mortalite
qSOFA	0,776**	0,758**	0,694**
SIRS	0,845**	0,759**	0,636*
NEWS	0,773**	0,721**	0,793**

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis/Septik şok, *: p<0,05, **: p<0,01



Grafik 17. qSOFA, SIRS ve NEWS skorlamalarının tahmini klinik sonuçlarının karşılaştırılması

Hastaların qSOFA skorlarının sensitivite ve spesifisite değerleri incelendiğinde qSOFA'nın iki skor ve üstünde olmasının sepsis hastalarında hastalık şiddetini ve 30 günlük mortaliteyi yüksek spesifitsite ile saptayabildiği görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. qSOFA skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri

qSOFA	ŞS/SŞ		Septik Şok		Mortalite	
Kesim ≥	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.
1	% 96,6	% 55,2	% 100,0	% 32,1	% 100,0	% 32,1
2	% 39,7	% 86,2	% 54,8	% 82,1	% 45,2	% 76,8
3	% 3,4	% 96,6	% 6,5	% 98,2	% 3,2	% 96,4

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis veya septik şok, Sen: Sensitivite, Spes: Spesifisite

Hastaların SIRS skorlarına göre şiddetli sepsis, septik şok ve mortalite tanısı konmasının sensitivite ve spesifisite değerleri incelendiğinde SIRS için kesim değeri olan 2'ye eşit veya 2'nin üstündeki değerler için yüksek sensitiviteye sahip olduğu gözlendi (Tablo 12).

Tablo 12. SIRS skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri

SIRS	ŞS/SŞ		Septik Şok		Mortalite	
Kesim ≥	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.
1	% 100,0	% 3,4	% 100,0	% 1,8	% 100,0	% 1,8
2	% 100,0	% 55,2	% 100,0	% 28,6	% 93,5	% 25,0
3	% 70,7	% 82,8	% 80,6	% 62,5	% 67,7	% 55,4
4	% 10,3	% 96,6	% 16,1	% 96,4	% 9,7	% 92,9

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis veya septik şok, Sen: Sensitivite, Spes: Spesifisite

Hastaların şiddetli sepsis, septik şok ve 30 günlük mortalite durumlarına göre NEWS skorlarının sensitivite spesifisite değerleri incelendiğinde hem SIRS gibi yüksek sensitiviteye hem de qSOFA gibi yüksek spesifisiteye sahip olduğu görüldü. Kesim değeri 6 olarak alındığında 30 günlük mortalite açısından SIRS ile benzer sensitiviteye sahip olduğu, kesim değeri 10 olarak alındığında ise 30 günlük mortalite açısından qSOFA ile benzer spesifisiteye sahip olduğu gözlendi. Mortalite açısından NEWS skoru

için kesim değeri 9 olarak alındığında ise 30 günlük mortalitenin % 74,2 sensitivite ve % 69,6 spesifisite ile tahmin edilebildiği saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. NEWS skorlarının şiddetli sepsis, septik şok veya mortalite durumlarına göre sensitivite ve spesifisite değerleri

NEWS	ŞS/SŞ		Septik Şok		Mortalite	
Kesim ≥	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.	Sen.	Spes.
1	% 100,0	% 6,9	% 100,0	% 3,6	% 100,0	% 3,6
2	% 98,3	% 20,7	% 100,0	% 12,5	% 100,0	% 12,5
3	% 94,8	% 37,9	% 100,0	% 25,0	% 100,0	% 25,0
4	% 89,7	% 51,7	% 96,8	% 35,7	% 96,8	% 35,7
5	% 89,7	% 58,6	% 96,8	% 39,3	% 96,8	% 39,3
6	% 87,9	% 65,5	% 96,8	% 44,6	% 93,5	% 42,9
7	% 74,1	% 69,0	% 83,9	% 53,6	% 90,3	% 57,1
8	% 69,0	% 72,4	% 77,4	% 57,1	% 87,1	% 62,5
9	% 56,9	% 75,9	% 67,7	% 66,1	% 74,2	% 69,6
10	% 41,4	% 82,8	% 45,2	% 73,2	% 54,8	% 78,6
11	% 25,9	% 93,1	% 29,0	% 85,7	% 38,7	% 91,1
12	% 10,3	% 96,6	% 9,7	% 92,9	% 16,1	% 96,4
13	% 6,9	% 96,6	% 6,5	% 94,6	% 9,7	% 96,4
14	% 6,9	% 96,6	% 6,5	% 94,6	% 9,7	% 96,4
15	% 1,7	% 100,0	% 3,2	% 100,0	% 3,2	% 100,0
16	% 0,0	% 100,0	% 0,0	% 100,0	% 0,0	% 100,0
17	% 0,0	% 100,0	% 0,0	% 100,0	% 0,0	% 100,0

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis veya septik şok, Sen: Sensitivite, Spes: Spesifisite

Şiddetli sepsis ve septik şok tanısı konulan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,039). Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Vital bulgular değerlendirildiğinde şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların dakikadaki nabız ve solunum sayıları diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,008; p=0,001). Diğer vital bulgular açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ek hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konduğu gösterildi (p=0,037). Hastaların yatırıldığı veya sevk edildiği bölümler değerlendirildiğinde ise yoğun bakıma yatırılan hastalarda şiddetli sepsis veya septik şok tanısı alma oranının yüksek olduğu gözlendi (p=0,001). Hastalardan alınan COVİD-PCR sonuçları ile hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda mortalitenin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,001) (Tablo 14).

Tablo 14. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	ŞS/ SŞ (n=58)	**Diğer Hastalar (n=29)**	**p**
Yaş, Ort±SS, yıl	63,9±14,3	55,6±18,7	**0,039****
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	28 (% 48,3)	13 (% 44,8)	0,761*
Kadın	30 (% 51,7)	16 (% 55,2)	
Vital bulgular, Ort±SS			
GKS	14,4±1,9	14,8±1	0,151**
Sistolik (mmHg)	119,4±34	122,9±20,4	0,543**
Diyastolik (mmHg)	67±16,3	69,4±12,9	0,438**
Nabız/dk	116,3±22,2	103,2±21,9	**0,008****
Ateş (°C)	36,7±1	36,7±0,9	0,765**
Solunum/dk	27,4±6,1	23,1±6,7	**0,001****
SpO_2 (%)	93±5,9	94,9±4	0,141**
Ek Hastalık, n, (%)			
Var	43 (% 74,1)	15 (% 51,7)	**0,037***
Yok	15 (% 25,9)	14 (% 48,3)	

Tablo 14-Devamı. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	ŞS/ SŞ (n=58)	Diğer Hastalar (n=29)	p
Yatıran bölüm, n, (%)			
Servis (n=30)	15 (% 28,8)	15 (% 71,4)	**0,001***
Yoğun Bakım (n=43)	37 (% 71,2)	6 (% 28,6)	
COVİD-PCR sonuç, n, (%)			
COVİD (+) (n=11)	6 (% 12,5)	5 (% 22,7)	0,275*
COVİD (-) (n=59)	42 (% 87,5)	17 (% 77,3)	
Mortalite, n, (%)			
Var	27 (% 46,6)	4 (% 13,8)	**0,003***
Yok	31 (% 53,4)	25 (% 86,2)	
Skalalar, Ort±SS			
qSOFA	1,4±0,6	0,6±0,8	**0,001****
SIRS	2,8±0,6	1,6±0,9	**0,001****
NEWS	8,53±3,1	4,8±3,8	**0,001****

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis veya septik şok, GKS: Glasgow Koma Skalası, SpO2: Oksijen saturasyonu, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, COVİD: Koronavirüs hastalığı 2019, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, qSOFA: Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skalası, SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, NEWS: Ulusal Erken Uyarı Sistemi
*: Ki kare testi
**: Mann-Whitney U testi

Hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulması ile laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda beyaz küre değeri (WBC), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, böbrek üre azotu (BUN), kreatinin, kreatinin kinaz-MB (CKMB), troponin, uluslararası normalize katsayı (INR) ve laktat değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,001, p=0,038, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,004, p=0,004, p=0,001, p=0,022 ve p=0,001). Bu hasta grubunda albumin, sodyum, klor, pH, HCO_3 ve baz açığı (BE) değerleri ise anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,048, p=0,018, p=0,004, p=0,021 ve p=0,013). Diğer laboratuvar bulgularında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). İki grup arasında laboratuvar bulguları açısından yapılan karşılaştrmalar Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Değer	ŞS/SŞ (n=58) Ort±SS	Diğer Hastalar (n=29) Ort±SS	p*
WBC (10^3/L)	16,7±9,5	10±5,7	**0,001**
HGB (g/dL)	10,9±2,3	11,4±2,6	0,198
PLT (10^3/µl)	254±163	274±139	0,46
Sedimantasyon (mm/saat)	41,33±26,29	39,27±20,1	0,825
CRP (mg/L)	197,59±147,02	137,08±146,37	**0,038**
Prokalsitonin (ng/ml)	13,07±26,31	1,28±4,88	**0,001**
Glukoz (mg/dL)	166±96	167±88	0,759
AST (U/L)	70±135	76±152	0,662
ALT (U/L)	51±121	62±142	0,491
Total bilirubin (mg/dL)	2,05±3,43	1,02±1,17	0,172
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,02±2,11	0,35±0,52	0,33
ALP (U/L)	208±223	120±57	0,14
GGT (U/L)	110±158	82±133	0,373
Ferritin (mg/dL)	1044±2051	244±239	**0,001**
BUN (mg/dL)	36,3±28,5	19,3±10,7	**0,001**
Kreatinin (mg/dL)	1,77±1,81	0,76±0,23	**0,004**
Albumin (g/L)	29,7±7	36,9±7,2	**0,001**
Sodyum (mEq/L)	134±5	136±5	**0,048**
Potasyum (mEq/L)	4,41±0,76	4,3±0,56	0,392
Klor (mEq/L)	98±7	102±4	**0,018**
CKMB (ng/ml)	3,2±3,5	1,7±1,7	**0,004**
Troponin (ng/L)	102,8±273,3	11,7±13	**0,001**
PTZ (sn)	13,5±3,2	12,6±1,9	0,203
INR	1,2±0,32	1,05±0,17	**0,022**
APTT (sn)	26±6,5	25,6±5,4	0,953
pH	7,36±0,07	7,4±0,06	**0,004**
pCO_2 (mmHg)	37,4±9,6	37,5±6,3	0,468
HCO_3 (mEq/L)	21±5,6	22,5±3	**0,021**
Laktat (mEq/L)	3,46±1,56	1,48±0,51	**0,001**
BE	-4,1±4,8	-1,4±4,6	**0,013**

ŞS/SŞ: Şiddetli sepsis veya septik şok, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Böbrek üre azotu, CKMB: Kreatinin kinaz-MB, PTZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize katsayı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pCO_2: parsiyel CO_2 basıncı, HCO_3: Bikarbonat, BE: Baz açığı
*:Mann-Whitney U testi

Septik şok tanısı konan hastalar ile diğer grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Septik şok tanısı konulan hastalarda sistolik ve diyastolik arteriyel basınç düzeyleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük gözlendi (sırasıyla p=0,001 ve p=0,001). Nabız ve solunum sayıları ise septik şok tanısı alan hastalarda anlamlı olarak yüksek gözlendi (sırasıyla p=0,015 ve p=0,001). Diğer vital bulgularda iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Ek hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda septik şok tanısı konduğu gözlendi (p=0,003). Septik şok tanısı konan hastalar çoğunlukla yoğun bakımlara yatırılmıştır (p=0,001). Hastaların COVİD-PCR souçları ile septik şok tanısı alması arasında bir ilişki gözlenmedi (p>0,05). Septik şok tanısı alan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptandı (p=0,001). Septik şok tanısı konulan hastaların her üç skalada da skorlamaları diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 16).

Tablo 16. Septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Septik Şok (n=31)	**Diğer Hastalar (n=56)**	**p**
Yaş, Ort±SS, yıl	65±13,6	59±17,4	0,103**
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	16 (% 51,6)	25 (% 44,6)	0,533*
Kadın	15 (% 48,4)	31 (% 55,4)	
Vital bulgular, Ort±SS			
GKS	14,3±2,3	14,6±1,2	0,791**
Sistolik (mmHg)	105,2±32,5	129,1±25	**0,001****
Diyastolik (mmHg)	59,6±14,6	72,3±13,6	**0,001****
Nabız/dk	118,1±23,6	108,5±21,9	**0,015****
Ateş (^{o}C)	36,8±1	36,7±0,9	0,577**
Solunum/dk	29,1±6,6	24,2±5,9	**0,001****
SpO_2 (%)	92,9±6,5	94±4,7	0,631**
Ek Hastalık, n, (%)			
Var	27 (% 87,1)	31 (% 55,4)	**0,003***
Yok	4 (% 12,9)	25 (% 44,6)	
Yatıran bölüm, n, (%)			
Servis (n=30)	4 (% 13,8)	26 (% 59,1)	**0,001***
Yoğun Bakım (n=43)	25 (% 86,2)	18 (% 40,9)	

Tablo 16-Devamı. Septik şok tanısı konulan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	Septik Şok (n=31)	**Diğer Hastalar (n=56)**	**p**
COVİD-PCR sonuç, n, (%)			
COVİD (+) (n=11)	4 (% 14,8)	7 (% 16,3)	0,870*
COVİD (-) (n=59)	23 (% 85,2)	36 (% 83,7)	
Mortalite, n, (%)			
Var	19 (% 61,3)	12 (% 21,4)	**0,001***
Yok	12 (% 38,7)	44 (% 78,6)	
Skalalar, Ort±SS			
qSOFA	1,6±0,6	0,9±0,7	**0,001****
SIRS	3,0±0,6	2,1±0,9	**0,001****
NEWS	9,2±2,5	6,2±4,0	**0,001****

GKS: Glasgow Koma Skalası, SpO_2: Oksijen saturasyonu, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, COVİD: Coronavirus Disease 19, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu qSOFA: Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skalası, SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, NEWS: Ulusal Erken Uyarı Sistemi
*: Ki kare testi
**: Mann-Whitney U testi

Septik şok tanısı alan hastalar ile septik şok tanısı almayan hastalar laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Hastaların laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması Tablo 17'da gösterilmiştir. Septik şok tanısı konan hastalarda C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, böbrek üre azotu (BUN), kreatinin, kreatinin kinaz-MB (CKMB), troponin, protrombin zamanı (PTZ), uluslararası normalize katsayı (INR) ve laktat değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,028, p=0,001, p=0,001, p=0,004, p=0,027, p=0,016, p=0,005, p=0,015, p=0,003 ve p=0,001). Bu hasta grubunda albumin, sodyum, klor, pH, pCO_2, HCO3 ve baz açığı (BE) değerleri ise anlamlı olarak düşük saptandı sırasıyla p=0,001, p=0,039, p=0,042, p=0,049, p=0,019, p=0,008 ve p=0,004) (Tablo 17).

Tablo 17. Septik şok tanısı konulan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değer	Septik Şok (n=31) Ort±SS	Diğer Hastalar (n=56) Ort±SS	p*
WBC (10^3/µL)	16,6±10,4	13,3±7,9	0,071
HGB (g/dL)	10,7±2,3	11,3±2,4	0,312
PLT (10^3/µl)	267±183	258±139	0,651
Sedimantasyon (mm/saat)	42,35±24,33	39,7±24,45	0,544
CRP (mg/L)	227,35±167,38	149,79±130,88	**0,028**
Prokalsitonin (ng/ml)	20,5±33,04	2,85±8,34	**0,001**
Glukoz (mg/dL)	155±80	173±100	0,577
AST (U/L)	92±179	61±112	0,648
ALT (U/L)	64±163	50±104	0,567
Total bilirubin (mg/dL)	2,59±4,09	1,22±1,86	0,225
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,32±2,53	0,51±1,09	0,845
ALP (U/L)	216±245	158±149	0,481
GGT (U/L)	123±183	88±129	0,989
Ferritin (mg/dL)	1272±2297	503±1233	**0,001**
BUN (mg/dL)	40,9±31,4	25±19,3	**0,004**
Kreatinin (mg/dL)	1,92±1,78	1,16±1,35	**0,027**
Albumin (g/L)	27,9±6,8	34,4±7,4	**0,001**
Sodyum (mEq/L)	133±6	135±4	**0,039**
Potasyum (mEq/L)	4,35±0,85	4,38±0,61	0,638
Klor (mEq/L)	97±8	100±5	**0,042**
CKMB (ng/ml)	3,6±4	2,2±2,4	**0,016**
Troponin (ng/L)	164,2±363	21,6±33,9	**0,005**
PTZ (sn)	14±2,8	12,8±2,8	**0,015**
INR	1,25±0,27	1,1±0,28	**0,003**
APTT (sn)	26,3±6,1	25,6±6,2	0,464
pH	7,35±0,08	7,38±0,07	**0,049**
pCO_2 (mmHg)	35,6±10,3	38,5±7,4	**0,019**
HCO_3 (mEq/L)	20,1±5,7	22,3±4,3	**0,008**
Laktat (mEq/L)	4,3±1,58	1,97±0,84	**0,001**
BE	-5,3±4,3	-2,1±4,8	**0,004**

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Böbrek üre azotu, CKMB: Kreatinin kinaz-MB, PTZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize katsayı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pCO_2: parsiyel CO_2 basıncı, HCO_3: Bikarbonat, BE: Baz açığı

*:Mann-Whitney U testi

Hastaların 30 günlük mortalite durumları ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastaların Acil Serviste ölçülen SpO_2 değerleri sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,001). Solunum sayıları ise hayatını kaybeden hastalarda yüksek saptandı (p=0,001). Diğer vital bulgularda iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Ek hastalık mevcudiyetinin ve COVİD-PCR test sonucunun pozitif olması ile 30 günlük mortalite arasında bir ilişki gözlenmedi (p>0,05). Mortalitelerine göre değerlendirildiğinde hayatını kaybeden hastaların qSOFA, SIRS ve NEWS skorları hayatta kalan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,001, p=0,026 ve p=0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların verilerinin 30 günlük mortalite durumları ile karşılaştırılması

	Hayatta (n=56)	**Exitus (n=31)**	**p**
Yaş, Ort±SS, yıl	59,3±16,1	64,5±16,4	0,122**
Cinsiyet, n, (%)			
Erkek	24 (% 42,9)	17 (% 54,8)	0,284*
Kadın	32 (% 57,1)	14 (% 45,2)	
Vital bulgular, Ort±SS			
GKS	14,6±1,3	14,3±2,2	0,395**
Sistolik (mmHg)	122,3±26,6	117,5±35,6	0,329**
Diyastolik (mmHg)	68,8±15,3	66±15	0,453**
Nabız/dk	110,3±22,3	114,8±24	0,314**
Ateş (^oC)	36,8±1	36,5±0,9	0,1**
Solunum/dk	24,3±6,1	28,9±6,4	**0,001****
SpO_2 (%)	95,2±3,6	90,7±6,8	**0,001****

Tablo 18-Devamı. Hastaların verilerinin 30 günlük mortalite durumları ile karşılaştırılması

	Hayatta (n=56)	**Exitus (n=31)**	**p**
Ek Hastalık, n, (%)			
Var	35 (% 62,5)	23 (% 74,2)	0,268*
Yok	21 (% 37,5)	8 (% 25,8)	
Yatıran bölüm, n, (%)			
Servis (n=30)	27 (% 60)	3 (% 10,7)	**0,001***
Yoğun Bakım (n=43)	18 (% 40)	25 (% 89,3)	
COVİD-PCR sonuç, n, (%)			
COVİD (+) (n=11)	6 (% 13,3)	5 (% 20)	0,463*
COVİD (-) (n=59)	39 (% 86,7)	20 (% 80)	
Skalalar, Ort±SS			
qSOFA	0,9±0,8	1,5±0,6	**0,001****
SIRS	2,3±1,0	2,7±0,7	**0,026****
NEWS	5,9±3,7	9,7±2,5	**0,001****

GKS: Glasgow Koma Skalası, SpO_2: Oksijen saturasyonu, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, COVİD: Coronavirus Disease 19, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu qSOFA: Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skalası, SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu, NEWS: Ulusal Erken Uyarı Sistemi

*: Ki kare testi

**: Mann-Whitney U testi

Hayatını kaybeden ve sağ kalan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ve bu karşılaştırmaya ait veriler Tablo 19'de gösterildi.

Tablo 19. Hastaların 30 günlük mortalite durumlarına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değer	Hayatta (n=56) Ort±SS	Exitus (n=31) Ort±SS	p*
WBC (10^3/µL)	12,9±8	17,2±10	**0,045**
HGB (g/dL)	11,2±2,3	10,8±2,5	0,394
PLT (10^3/µl)	275±162	236±139	0,240
Sedimantasyon (mm/saat)	39,57±24,99	42,59±23,28	0,575
CRP (mg/L)	158,25±146,88	212,06±148,14	0,109
Prokalsitonin (ng/ml)	8,29±20,85	10,68±25,02	0,653
Glukoz (mg/dL)	185±104	133±56	**0,003**
AST (U/L)	62±122	90±168	0,417
ALT (U/L)	60±154	45±55	0,511
Total bilirubin (mg/dL)	0,98±1,22	3,02±4,34	**0,015**
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,35±0,7	1,61±2,66	**0,015**
ALP (U/L)	133±93	262±276	**0,016**
GGT (U/L)	81±123	137±186	0,137
Ferritin (mg/dL)	289±334	1659±2646	**0,001**
BUN (mg/dL)	27,4±24	36,5±27,1	0,125
Kreatinin (mg/dL)	1,36±1,61	1,55±1,47	0,578
Albumin (g/L)	34,6±7,4	27,5±6,4	**0,001**
Sodyum (mEq/L)	135±4	135±6	0,999
Potasyum (mEq/L)	4,43±0,67	4,26±0,74	0,293
Klor (mEq/L)	99±6	98±8	0,488
CKMB (ng/ml)	1,8±1,9	4,2±4,2	**0,006**
Troponin (ng/L)	31,7±93,4	146,1±350,3	0,084
PTZ (sn)	12,3±1,9	14,8±3,6	**0,001**
INR	1,06±0,17	1,32±0,37	**0,001**
APTT (sn)	24,8±5,3	27,7±7	0,055
pH	7,37±0,07	7,37±0,08	0,951
pCO_2 (mmHg)	38,1±8,3	36,2±9,1	0,336
HCO_3 (mEq/L)	21,6±4,4	21,2±5,8	0,728
Laktat (mEq/L)	2,36±1,57	3,59±1,37	**0,001**
BE	-2,9±4,9	-3,8±4,7	0,404

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Böbrek üre azotu, CKMB: Kreatinin kinaz-MB, PTZ: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize katsayı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pCO_2: parsiyel CO_2 basıncı, HCO_3: Bikarbonat, BE: Baz açığı

*:Mann-Whitney U testi

Hastaların 30 günlük mortalitesi üzerine etkili laboratuvar değerlerinin anlaşılabilmesi adına yapılan lojistik regresyon analizinde mortalite üzerine tek etkili laboratuvar değerinin serum ferritin düzeyi olduğu gözlenmiştir. Ferritin ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olup ferritin düzeyinin yükselmesi ile beraber mortalite artmaktadır (p=0,001). Oluşturulan model mortaliteyi % 84 (R^2=0,841) oranında açıklamaktadır. Oluşturulan bu model yüksek düzeyde anlamlıdır (p=0,01) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların 30 günlük mortalite durumları üzerine etkili laboratuvar verilerinin lojistik regresyon analizi

Değer	B	p	Katsayı
WBC (10^3/µL)	0,151	0,176	1,163
HGB (g/dL)	0,249	0,431	1,283
PLT (10^3/µl)	-0,003	0,581	0,997
Sedimantasyon (mm/saat)	0,016	0,687	1,016
CRP (mg/L)	-0,005	0,58	0,995
Prokalsitonin (ng/ml)	-0,223	0,052	0,8
Glukoz (mg/dL)	-0,004	0,652	0,996
AST (U/L)	0,079	0,06	1,082
ALT (U/L)	-0,092	0,055	0,912
Total bilirubin (mg/dL)	4,193	0,088	66,252
Direkt Bilirubin (mg/dL)	-5,436	0,182	0,004
ALP (U/L)	0,001	0,92	1,001
GGT (U/L)	-0,002	0,862	0,998
Ferritin (mg/dL)	0,008	**0,011**	1,008
BUN (mg/dL)	0,131	0,050	1,14
Kreatinin (mg/dL)	-2,039	0,137	0,13
Albumin (g/L)	-0,186	0,198	0,831
Sodyum (mEq/L)	0,088	0,726	1,092
Potasyum (mEq/L)	-1,312	0,255	0,269
Klor (mEq/L)	0,024	0,899	1,024
CKMB (ng/ml)	0,282	0,33	1,326
Troponin (ng/L)	0,024	0,2	1,024
p	**0,001**		
R^2	0,841		

WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Böbrek üre azotu, CKMB: Kreatinin kinaz-MB

Ferritin düzeyleri ile hastada şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konması ve 30 günlük mortalite değerleri karşılaştırıldığında ferritinin özellikle mortaliteyi tahmin edebildiği gösterildi. Yüksek sensitivite ve spesifisite ile serum ferritin düzeyinin 428,5 mg/dL'nin üzerinde olması 30 günlük mortaliteyi % 85'in üzerinde tahmin edebilmektedir (Tablo 21).

Tablo 21. Ferritin düzeyleri ile hastanın sepsis durumlarının ve mortalitenin karşılaştırılması

	Durum	**Ferritin (mg/dL) Ort±SS**	**p***	**Kesim Değeri (mg/dL)**	**Sensitivite (%) Spesifisite (%)**
Şiddetli Sepsis/ Septik Şok	Var (n=58)	1044±2050	**0,005**	>296,5	% 67,2
	Yok (n=29)	243±239			% 65,5
Septik Şok	Var (n=31)	1271±2296	0,091	>403,5	% 71
	Yok (n=56)	503±1233			% 71,4
Mortalite	Var (n=31)	1659±2646	**0,001**	>428,5	% 87,1
	Yok (n=56)	289±334			% 85,7

5. TARTIŞMA

Sepsisin erken tanınması ve hasta prognozunun tahmin edilmesi amacıyla birçok skorlama sistemi kullanılmaktadır. Önceleri 1991 yılında ve 2001 yılında yapılan sepsis tanımlamalarında kullanılan SIRS kriterleri kullanılmaktaydı. Ancak 2016 yılında yapılan Sepsis-3 tanımlamasıyla beraber SOFA değerlendirme skalasının kullanımı önerilmektedir. Laboratuvar bulguları elde edilmeden önce özellikle Acil Serviste ilk başvuru anında triyaj amacıyla qSOFA skalasının kullanılması önerilmektedir. Ulusal erken uyarı sistemi (NEWS) ise erken uyarı sistemi skalalarının modifiye varyasyonlarından birisidir. Kritik hastaları değerlendirmek amacıyla kullanılmakta olan bir skaladır ve aynı zamanda kısa sürede elde edilebilecek verilerle kullanılan bir skala olduğundan Acil Serviste sepsis hastalarını hızlı bir şekilde değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır. Çalışmamızda Acil Servislerde sepsis hastalarını değerlendirmek amacıyla kullanılan qSOFA, SIRS ve NEWS skalalarının tanı, prognoz ve mortalite üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Literatürde qSOFA, SIRS ve NEWS skalalarını karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Acil Serviste sepsis hastalarını erken tanıyabilmek için ABD'de yapılan bir çalışmada[92] Acil Servislere yapılan 130.000'in üstünde başvuru değerlendirilmiştir. Usman ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada şiddetli sepsis ve septik şok tanısı konulan 930 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada hastalık ciddiyeti ve mortaliteyi tahmin edebilmek adına qSOFA, SIRS ve NEWS skalaları karşılaştırılmıştır. Brink ve arkadaşları Acil Serviste sepsisin mortalitesini belirleyebilmek adına qSOFA, SIRS ve NEWS skalalarının kullanımını retrospektif ve kohort bir çalışmayla değerlendirmişlerdir.[141] Acil servislere yapılan 120.000'in üstünde yapılan başvuru arasında çalışma kriterlerini karşılayan 8.204 sepsis hastasını çalışma kapsamında incelemişlerdir. Çalışma kapsamında sepsis hastaları 10 günlük ve 30 günlük sağ kalımlarına göre ayrılmışlardır. Tayland'da yapılan bir çalışmada[142] ise Acil Servise başvuran hastaların mortalite oranları qSOFA, SIRS ve NEWS skalası kullanılarak tahmin edilmeye çalışılmıştır. Çalışmada Acil Servise başvuran 1622 sepsis hastası değerlendirilmiştir. Hayatını kaybeden ve sağ kalan hastalar karşılaştırılmıştır. Ülkemizde Oduncu ve arkadaşları Acil Serviste sepsisin teşhisi, takibi ve mortalite

tahmini açısından qSOFA, SIRS ve NEWS skalalarını karşılaştırmışlardır.[143] Bu çalışmada Acil Serviste sepsis teşhisi konulan 287 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Graham ve arkadaşları Hong Kong'ta Acil Servise başvuran sepsis hastalarının 30 günlük m90ortalitelerini qSOFA, SIRS ve NEWS skalaları ile değerlendirmişlerdir.[144] Çalışmada sepsis tanısı konulan 1253 hasta değerlendirmeye alınmıştır. İngiltere'de ise Goulden ve arkadaşları sepsis hastalarının mortalitelerini ve yoğun bakımlara yatışlarını qSOFA, SIRS ve NEWS skalalarını kullanarak değerlendirmişlerdir.[145] Wattanasit ve arkadaşları erken uyarı sistemlerini qSOFA ve SIRS kriterleri ile karşılaştırmak amacıyla Acil Servise başvuran 706 sepsis hastasının verilerini incelemişlerdir.[146]

Usman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[92] şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların yaş ortalaması 63 yıl olarak saptanmıştır. Sepsis hastalarının yaş ortalaması Acil Servise yapılan tüm başvuruların yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,001). Brink ve arkadaşlarının çalışmasında[141] sepsis tanısı konulan hastaların ortalama yaşı 57 yıl olarak saptanmıştır. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması ise 67 yıl olarak saptanmış olup diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ruangsomboon ve arkadaşlarının Tayland'da yaptıkları çalışmada[142] ortalama yaş 72,6 yıl olarak bulunmuştur. Hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama yaş 74,4 yıl olarak saptanmıştır. Oduncu ve arkadaşları sepsis hastalarının yaş ortalamalarını 68 yıl olarak saptamışlardır.[143] Hayatını kaybeden hastalarda ise yaş ortalamasının 70 yıl olduğu gözlenmiştir. Hong Kong'ta yapılan çalışmada[144] hastaların yaş ortalaması 72 yıl bulunmuştur. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması ise 79 yıl olup anlamlı olarak yüksektir (p=0,001). Goulden ve arkadaşlarının çalışmasında[145] tüm hastaların yaş ortalaması 68 yıl ve hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması 78 yıl olarak saptanmıştır. Wattanasit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[146] ortalama yaş 66 yıl olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 61,2 yıl olarak saptandı. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların ortalama yaşı 63 olup diğer hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,039). Yalnızca septik şok tanısı konulan hastalar ile diğer grup arasında anlamı bir fark gözlemlenmedi (p=0,103). Mortalite açısından bakıldığında hayatını kaybeden hastalar ile sağ kalan hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,122). Literatürün geneli incelendiğinde sepsis hastalarının sıklıkla yaşlı bireylerde görüldüğü saptanmıştır. Acil

servise yapılan tüm başvurulara göre sepsis hastalarının yaş ortalamasının yüksek olması bu durumun bir göstergesidir. Genellikle hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması sağ kalanlara göre daha yüksek olmasına rağmen birçok çalışmada bu fark bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir seviyede değildir. Bizim çalışmamızda da hayatını kaybeden hastalar ile diğer grup arasında 5 yıla yakın bir yaş farkı olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda yaş ile ilgili elde ettiğimiz veriler genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Usman ve arkadaşlarının çalışmasında[92] erkek ve kadın cinsiyettekilerin oranı birbirine benzer bulunsa da tüm acil başvurularına kıyasla erkek hastaların oranı yüksek tespit edilmiştir. Bu durum erkeklerde, diğer hastalıklara kıyasla sepsisin daha sık gözlendiğini düşündürmüştür. Hollanda'da yapılan çalışmada[141] sepsis hastalarının % 55'ini erkekler oluşturmaktaydı ancak hayatını kaybeden hastalarda bu oran % 65,5 olarak saptanmıştır. Erkeklerde ölüm oranı anlamlı olarak yüksektir. Ruangsomboon ve arkadaşlarının çalışmasında kadın cinsiyettekilerin oranı % 51,1 olup mortaliteye göre değişiklik göstermemektedir. Oduncu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada[143] erkek cinsiyet oranının % 62,4 olduğunu gözlemişlerdir. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastalarda ise yine benzer şekilde erkek cinsiyettekilerin oranı % 61,9'dur. Graham ve arkadaşlarının çalışmasında[144] erkek cinsiyettekilerin oranı tüm sepsis hastalarında % 50,9 iken hayatını kaybeden hastalarda ise bu oran % 54,9'dur. Cinsiyete göre mortalitenin anlamlı olarak değişmediği gösterilmiştir (p=0,49). İngiltere'de yapılan çalışmada[145] erkek cinsiyet oranı % 51 iken hayatını kaybeden hastalarda % 52'dir. Wattanasit ve arkadaşları sepsis hastalarında erkek cinsiyet oranını % 54,1 olarak saptamışlardır.[146]

Çalışmamızda cinsiyet verileri incelendiğinde kadın cinsiyetin oranının % 52,9 olduğu saptandı. Gerek şiddetli sepsis olsun gerek septik şok olsun gerekse mortalite oranları olsun sepsisin ciddiyeti ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tüm sepsis hastalarının yarısından fazlasının kadın olmasına rağmen hayatını kaybeden hastaların % 54,8'ini erkek cinsiyetteki hastalar oluşturmaktaydı. Bu durum erkek cinsiyetteki hastaların hayatını kaybetme oranlarının kadınlara göre daha yüksek olduğunu bize göstermektedir ancak yine de bu fark anlamlı değildir (p=0,284). Literatüre bakıldığında ise genellikle birçok çalışmada erkek ve kadın cinsiyetin oranı birbirine yakın bulunmuştur. Ölen hastalar arasında hemen hemen tüm çalışmalarda

erkek oranının arttığı gösterilmiştir ancak hiçbir çalışmada cinsiyetin ölüm oranı üzerine etkisi gösterilmemiştir. Bu durum bize erkek cinsiyetteki hastaların sepsisten hayatını kaybetmeye daha yatkın olduklarını göstermektedir ancak henüz bu konuda bilimsel bir kanıt mevcut değildir. Erkeklerde pnömoni gelişme insidansı kadınlara göre daha yüksektir[44]. Solunumsal nedenlerle sepsis gelişen hastaların mortalitesinin diğer hasta gruplarına göre yüksek olması ise beklenen bir bulgudur.[145,147] Bu nedenlerle erkeklerin mortalitesinin bir miktar yüksek saptanmış olabileceği düşünülmektedir.

Usman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[92] şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının ortalama nabzı 112 atım/dakika olarak tespit edilmiştir ve tüm acil servis başvurularına göre anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001). Ortalama Solunum sayısı ise 21,5 soluk/dakika olarak bulunmuş olup yine anlamlı seviyede diğer başvurulara göre yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,001). Şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının ortalama vücut sıcaklıkları 37 °C olarak saptanmıştır. Şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının sistolik kan basınçları ortalama 111,5 mmHg, diyastolik kan basınçları ortalama 66,1 mmHg ve ortalama arteriyel basınçları ise 79,8 mmHg olarak bulunmuş olup diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktür (p=0,001). Oksijen saturasyonlarına bakıldığında ise şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının ortalama oksijen saturasyonu % 95,6 olarak tespit edilmiştir. Brink ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmada sepsis hastalarının ortalama nabzı 97,9 atım/dakika saptanmış olup otuz gün içinde hayatını kaybeden hastalarda bu değer ortalama 104,9 atım/dakika olarak saptanmıştır. Solunum sayısı, sepsis tanısı konulan tüm hastalarda ortalama 21,3 soluk/dakikadır. Hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama solunum sayısı 24,5 soluk/dakika olarak bulunmuştur. Sepsis tanısı konulan hastalarda ortalama vücut sıcaklığı 37,6 °C olarak gözlenmiştir. Hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama vücut sıcaklığı 37,2 °C'dir. Aradaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Sistolik kan basıncı ortalama 131,7 mmHg saptanmış olup hayatını kaybeden hastalarda sistolik kan basıncı ortalama 104,9 mmHg olarak bulunmuştur. Ortalama kan oksijen saturasyonu ise sepsis hastalarında % 96 olarak bulunmuştur. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastalarda ortalama kan oksijen saturasyonu ise % 93,9 olarak saptanmıştır. Ruangsomboon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[142] sepsis hastalarının vital bulguları da değerlendirilmiştir. Sepsis hastalarının ortalama vücut sıcaklığı 37,9 °C bulunmuş olup mortaliteyle ilişkisi tespit edilmemiştir (p=0,40). Nabız değerlendirildiğinde ise

ortalama nabız 102,6 atım/dakika olarak saptanmış olup aynı şekilde mortaliteyle ilişkisiz olduğu görülmüştür (p=0,8). Sepsis hastalarının ortalama solunum sayıları 31,1 soluk/dakika olup hayatını kaybeden hastalarda bu sayı 32 soluk/dakika olarak tespit edilmiştir ve aradaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Sepsis tanısı alan hastaların ortalama sistolik kan basınçları 125,4 mmHg, ortalama diyastolik kan basınçları 71,3 mmHg ve ortalama arteriyel basınçları ise 89,3 mmHg'dir. Hayatını kaybeden hastalarda ortalama arteriyel basınç 86,4 mmHg olarak saptanmış olup diğer gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,004). Tüm hastaların ortalama oksijen satürasyonları % 91,9 iken hayatını kaybeden hastalarda ortalama oksijen saturasyonu % 89,9'dur ve bu fark anlamlıdır (p=0,001). Graham ve arkadaşları[144] vital bulguları değerlendirdiklerinde sepsis hastalarının ortalama nabzını 85 atım/dakika olarak saptamışlardır.[144] Hayatını kaybeden hastaların ortalama nabız ise 96 atım/dakikadır ve aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (p=0.001). Tüm hastaların ortalama arteriyel basınçları 77 mmHg iken otuz gün içerisinde hayatını kaybeden hastaların ortalama arteriyel basınçları 73 mmHg olarak saptanmıştır. Sağ kalan ve hayatını kaybeden iki grup arasında ortalama arteriyel basınç açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,1). Solunum sayısına bakıldığında ise tüm hastaların dakikadaki solunum sayısı ortalama 16 soluk olduğu ve hayatını kaybeden hastalarda bu değerin 20 soluk olduğu bulunmuştur. Solunum sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,001). Vücut sıcaklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ortalama sistolik kan basıncı 120 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 68 mmHg olarak saptandı. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda diğer gruba göre bir miktar düşüklük saptansa da beklenenin aksine istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,543 ve p=0,438). İzole septik şok hastaları değerlendirildiğinde ise septik şok grubundaki hastaların ortalama sistolik kan basıncı 105,2 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 59,6 mmHg olarak saptanmıştır. Diğer gruptaki hastalara göre ise anlamlı seviyede düşük bulunmuştur (p=0,001). Bu bulgu beklenen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır çünkü hastalara septik şok diyebilmek için belirlenen kriterler sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınca dayanmaktadır. Mortalite değerlendirildiğinde ise sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncının mortalite üzerine bir etkisi saptanmadı (sırasıyla

p=0,329 ve p=0,453). Literatürde mevcut olan çalışmaların çoğunluğunda sepsisten hayatını kaybeden hastaların diğer hastalara göre ortalama sistolik kan basınçları veya ortalama arteriyel basınçları sağ kalan hastalara göre düşük bulunmuştur ancak bizim çalışmamızda böyle bir etki saptanmamıştır. Acil serviste değerlendirdiğimiz sepsis hastalarının nabız değerlerine bakıldığında ortalama nabzın 112 atım/dakika olduğu görüldü. Hem izole septik şok hastalarında hem de şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hasta grubunda ortalama nabzın diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Hayatını kaybeden ve sağ kalan hastalar arasında ise nabız açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Literatür verilerine göre nabız değerlendirildiğinde tüm acil servis hastalarına kıyasla sepsis hastalarının ortalama nabzının yüksek olduğu görülmektedir. Nabız değerleri ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki bulan çalışmalar olduğu gibi aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi herhangi bir ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Hastaların solunum sayılarına bakıldığında tüm sepsis hastalarının ortalama solunum sayıları 26 soluk/dakika olarak bulundu. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların soluk sayılarının diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Aynı şekilde hayatını kaybeden hastalarda da solunum sayısının daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Literatüre bakıldığında sepsiste hastalık ciddiyetinin yüksek olduğu durumlarda solunum sayısının arttığı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda bu fark anlamlı olmasa da birçok çalışmada anlamlı seviyede bir yükseklik tespit edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda vücut sıcaklığı ile sepsis arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$). Literatürde vücut sıcaklığı ile ilgili çok değişken veriler bulunmaktadır. Hayatını kaybeden hastalarda ortalama vücut sıcaklığının anlamlı olarak düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Acil servis başvurusu sırasında ölçülen kan oksijen satürasyonunun şiddetli sepsis veya septik şok ile bir ilişkisi gösterilmese de hayatını kaybeden hastalarda yüksek anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,001$). Literatürde hayatını kaybeden hastalarda kan oksijen satürasyonunun düşük olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Genel olarak vital bulgular ile ilgili literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Sepsis hastalarında nabzın ve solunumun yüksek olması veya saturasyonun düşük olması gibi tüm literatürde ortak olarak rastlanabilen verilerle bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler paralellik göstermektedir.

Ruangsomboon ve arkadaşlarının çalışmasında[142] enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde en sık gözlenen neden solunumsal enfeksiyonlardır (% 60,5). Solunumsal enfeksiyonların ardından ise üriner enfeksiyonlar sıklıkla (% 12,2) gözlenmiştir. Oduncu ve arkadaşları, hastalarda en sık gözlenen enfeksiyon odağının solunumsal (% 48,7) olduğunu, solunumsal enfeksiyonların ardından ise sırasıyla abdominal (% 16,7) ve üriner enfeksiyonların (% 14,2) gözlendiğini göstermişlerdir.[143] Goulden ve arkadaşlarının çalışmasında[145] Acil Servise başvuran sepsis hastalarının primer enfeksiyon kaynakları da değerlendirilmiştir. En sık karşılaşılan enfeksiyon kaynağı solunumsal (% 29), ardından ise sırasıyla üriner enfeksiyonlar (% 11) ve intraabdominal enfeksiyonlar (% 5) gelmektedir. Yumuşak doku enfeksiyonları hastaların % 4'ünde gözlenmiştir. Wattanasit ve arkadaşları sepsis hastalarının enfeksiyon kaynaklarını incelediklerinde en sık gözlenen nedeni primer bakteriyemi (% 31,3) olarak bulmuşlardır.[146] Primer bakteriyemiyi % 22,5 ile solunumsal enfeksiyonlar ve % 20,7 ile üriner enfeksiyonlar takip etmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyon odaklarını değerlendirdiğimizde en sık gözlenen odağın solunumsal enfeksiyonlar (% 43,7) olduğu ve bunun ardından ise üriner enfeksiyonların (% 37,9) geldiği gözlendi. Üçüncü gözlenen en sık primer enfeksiyon kaynağı ise yaklaşık %16 ile yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Acil servise sepsis hastalarının yaptıkları başvuruları inceleyen birçok çalışmada ilk iki sırada gelen nedenler çalışmamızda olduğu gibi solunumsal enfeksiyonlar ve üriner enfeksiyonlardır. Bu yönüyle çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda saptadığımız yumuşak doku enfeksiyonu oranı literatürde incelenen önceki çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durumun özellikle COVİD döneminde hastaların sağlık sistemine ulaşmasındaki zorluklardan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Tayland'da yapılan çalışmada sepsis hastalarının ek hastalıkları da değerlendirilmiştir. Diyabet tanılı hastaların oranı % 31,6 ve hipertansiyon tanılı hastaların oranı ise % 54,7 olarak saptanmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda diyabet görülme oranı benzer bulunmuşken hipertansiyon görülme oranı daha düşüktür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre sepsis hastalarında en sık gözlenen ek hastalık hipertansiyon (% 31) olup ardından malignite (% 28,7) ve diyabetes mellitus

(% 25,3) gelmektedir. Acil servise yapılan sepsis hastalarını inceleyen çalışmalarda diyabet, hipertansiyon ve malignite gibi ek hastalıklara sık rastlanmaktadır. Ek hastalıkların sepsisin mortalitesini artırdığı daha önceden yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir.[148] Ancak bizim çalışmamızda ek hastalık mevcudiyetinin hastalık şiddeti üzerine etkisi görülse de mortalite üzerine bir etkisi gösterilememiştir. Çalışmamız bu yönüyle literatürden ayrılmaktadır.

Sepsis değerlendirme skalalarının Acil Servisteki kullanımlarını karşılaştıran Usman ve arkadaşlarının çalışmasına[92] göre destek olarak oksijen tedavisi alanların oranının % 55 olduğu gözlenmiştir. Bu oran tüm Acil Servis başvurularına (% 9,6) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,001). Hollanda'da yapılan kohort çalışmasında[141] destek O_2 tedavisi alan hastaların oranı % 30,1'dir. Hayatını kaybeden hastalarda ise bu oranın % 69 olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda oksijen destek tedavisi alanların oranı % 44,8 olarak saptandı. Bu oran literatürde % 30 ila % 70 arasında değişmektedir. Elde ettiğimiz bulgu bu aralıkta yer almaktadır.

Usman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[92] şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının ortalama Glasgow koma skalası (GKS) skorları 13,5'tir. Şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının GKS skorları tüm acil servis başvurularının ortalama GKS değerine göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (p=0,001). Ruangsomboon ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama GKS skorları 12,5 iken hayatını kaybedenlerin GKS skorları 11,2 olarak bulunmuştur. Hayatını kaybeden hastaların Acil Servise başvuru anındaki GKS skorları sağ kalanlara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,001). Çalışmamızda elde ettiğimiz ortalama GKS skoru 14,5'tir (3-15). Hastalığın ciddiyeti ve mortalite açısından GKS skorları karşılaştırıldığında GKS skorunun hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkisi saptanmadı. GKS skorları hayatını kaybeden hastalarda bir miktar düşük bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Literatürde Acil Servise başvuru anında bakılan GKS skorları hayatını kaybeden hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu yönüyle çalışmamız literatürden ayrılmaktadır.

Sepsis hastalarının Acil Servis Başvurularını ve değerlendirme skalalarını değerlendiren Usman ve arkadaşları, çalışmalarında[92] şiddetli sepsis veya septik şok hastalarının ortalama WBC değerini 14,6 10^9/L olarak saptamışlardır. Kan laktik asit

seviyeleri ise ortalama 3,5 mmol/L olarak saptanmıştır. Brink ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[141] ortalama WBC değerleri tüm sepsis hastalarında 11,84 iken hayatını kaybeden hastalarda 15,37'dir. Tayland'da yapılan ve Acil Servisteki sepsis hastalarını değerlendiren çalışmada[142] hastaların ortalama WBC değerlerinin 12,8 10^9/L olduğu saptanmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda sağ kalan hastalar arasında WBC açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,08).

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre hem septik şok hastalarında hem de hayatını kaybeden hastalarda diğer gruba göre bazı laboratuvar bulgularında farklılıklar saptanmıştır. Özellikle şiddetli sepsis veya septik şok hastalarında ve hayatını kaybeden hastalarda diğer gruba göre WBC değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Bu durum literatür ile benzerlik göstermektedir. Laboratuvar bulgularının mortalite üzerine etkisini analiz etmek amacıyla yapılan regresyon analizinde yüksek anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (p=0,001). Bu sonuçlara göre otuz günlük mortalite üzerinde etkili tek laboratuvar parametresi kan ferritin düzeyidir. Acil Servisler ve Yoğun bakımlar için 2012 yılında yapılan yıllık güncellemede kan Ferritin düzeylerinin önemine dikkat çekilmiştir.[149] Sepsis hastalarında makrofaj aktivasyon sendromu görülmektedir. Bu sendromun kriterlerinden biri de ferritin seviyelerinin yükselmesidir.[149] Ferritin düzeylerinin sepsis hastalarında artmasının nedeni karaciğer Kupffer hücreleri tarafından aşırı IL-1β üretiminin, hepatositler tarafından aşırı ferritin üretimine yol açmasıdır.[149] Literatüre bakıldığında kan ferritin seviyelerinin sepsisin prognoz tahmininde kullanılabilecek bir parametre olabileceği yönünde görüş bildiren çalışmalar mevcuttur.[150] Çocuklarda yapılan bir çalışmada sepsis nedeniyle takip edilen 33 hastanın verileri derlenmiştir.[151] Çalışma sonucunda hayatını kaybeden hastaların ortalama ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmada belirlenen cut-off değeri 500 ng/ml olarak belirlenmiş olup bu değer çalışma tasarımı sırasında belirlenmiş bir değerdir. Hayatını kaybeden hastaların %58,3'ünün ferritin değerinin 500 ng/ml'nin üstünde olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda ferritin düzeyinin 500 ng/ml'nin üstünde olmasının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir.[151] Ferritin düzeyi hastalığın şiddetini gösterme konusunda zayıf kalsa da 428,5 mg/dL'nin üstündeki değerlerde % 87 sensitivite ve % 86 spesifisite ile mortaliteyi tahmin edebilmektedir. Bu sonuç oldukça dikkat çekicidir çünkü tek başına ferritin düzeyi, 30 günlük mortaliteyi tüm skalalardan daha yüksek sensitivite ve spesifisite ile tahmin

edebilmektedir. Çalışmamızda hastaların COVİD-PCR sonuçları ile hastalık ciddiyeti ve mortalite arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Literatürde yapılan çalışmalarda COVİD-19 ile ferritinin mortalite açısından ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[152] Ancak bizim çalışmamızda COVİD-19 PCR testi pozitif olan hastalarda sepsisten ölenler ve hayatta kalanlar karşılaştırıldığında kan ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Brink ve arkadaşlarının çalışmasında[141] hastaların % 74,6'sı hastaneye yatırılmıştır. Usman ve arkadaşlarının çalışmasında[92] ise hastaneye yatış oranı şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konan hastalarda % 98,5 olarak tespit edilmiştir. Ruangsomboon ve arkadaşlarının çalışmasında[142] sadece yoğun bakım yatış oranları gösterilmiş olup hastaların % 51'i yoğun bakımlara yatırılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların % 64'ü servislere veya yoğun bakımlara yatırılmıştır. Yatışı yapılan hastalar arasında ise hastaların % 59'u yoğun bakımlara yatırılmıştır. Hastaların yattıkları bölümlere göre otuz günlük mortaliteleri değerlendirildiğinde yoğun bakımlara yatırılan hastaların mortalitesi daha yüksek bulunmuştur (p=0,001). Yatış oranları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ruangsomboon ve arkadaşları hastaların vazopresör ihtiyacına baktıklarında hastaların % 21'inin Acil Servis başvurusu sırasında vazopresör ihtiyacı duyduğunu belirlemişlerdir.[142] Wattanasit ve arkadaşlarının çalışmasına[146] göre vazopresör ihtiyacı olan sepsis hastalarının oranı % 2,7'dir. Bizim çalışmamızda vazopresör ihtiyacı olan hastaların oranı % 18'dir. Bu hastaların tamamı septik şok olarak değerlendirilmiştir. Literatürde değişken veriler bulunmakla beraber çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur.

Brink ve arkadaşlarının çalışmasında[141] 10 günlük mortalite % 3,5 ve 30 günlük mortalite ise % 6,0 olarak bulunmuştur. Tayland'da yapılan çalışmada[142] ölüm oranı % 28,2 olarak saptanmıştır. Oduncu ve arkadaşlarının çalışmasında[143] sepsis tanısı konulan hastalar arasında mortalite oranı % 27,1 olarak tespit edilmiştir. Goulden ve arkadaşlarının çalışmasında Acil Servise başvuran sepsis hastalarının mortalitesi % 15 olarak bulunmuştur. Wattanasit ve arkadaşları sepsis hastalarının mortalitesini % 4,9 olarak tespit etmişlerdir.[146] Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre sepsis nedeniyle Acil Servise başvuran hastaların % 35,6'sının 30 gün içinde hayatını kaybettiği

gözlenmiştir. Literatürde acil servislerde yapılan çalışmalarda ölüm oranları % 6 ila % 28 arasında değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz mortalite oranları literatüre göre yüksek bulunmuştur. Hayatını kaybeden hastaların beşi COVİD-19 PCR testi pozitif olan hastaydı. Ancak COVİD-19 hastalarının ölüm oranları ile COVİD-19 olmayan hastaların ölüm oranları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Literatürde yapılmış çalışmalarda Acil Serviste kullanılan değerlendirme skalalarının karşılaştırılmasına baktığımız zaman, Usman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[92] şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların ortalama SIRS skorları 2,5, ortalama qSOFA skorları 1,1 ve ortalama NEWS skorları ise 7,1 olarak saptanmıştır. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanı en yüksek olan değerlendirme skalası NEWS (AUROC=0,91) olarak saptanmıştır. ROC analizine göre sepsisin tüm hastalık şiddetlerinde hastalık ciddiyetini en iyi tahmin edilen skala NEWS olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastalık şiddeti arttıkça NEWS skalasının hastalığın ciddiyetini tahmin etme oranı artmaktadır. Çalışma kapsamında incelenen qSOFA, SIRS ve NEWS skalaları arasında mortaliteyi en doğru oranda tahmin edilen skala yine NEWS skalası olarak bulunmuştur. NEWS skalasının hem SIRS kadar yüksek sensitiviteye hem de qSOFA kadar yüksek spesifisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. NEWS'in kesim değeri 4 olarak alındığında SIRS ile benzer sensitiviteye sahip olduğu; kesim değeri 8 alındığında ise qSOFA ile benzer spesifisiteye sahip olduğu saptanmıştır. Bu nedenlerle bu çalışmada Acil Serviste hem tanı aşamasında, hem hasta takibinde hem de mortalite tahmininde NEWS'in kullanılması önerilmektedir. Brink ve arkadaşlarının sepsis hastalarını değerlendirmek amacıyla skalaları karşılaştırdıkları kohort çalışmada[141] SIRS'ın 2'den yüksek olduğu hastaların oranı % 67, qSOFA'nın 2 den yüksek olduğu hastaların oranı % 4,5 ve NEWS skorunun 7'nin üstünde olduğu hastaların oranı ise % 44,7 olarak saptanmıştır. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hastalarda ise bu oranlar sırasıyla % 78,6, % 17,8 ve % 70 olarak tespit edilmiştir. On günlük mortaliteyi tahmin etmesi açısından yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanlar NEWS için 0,837, qSOFA için 0,744 ve SIRS için ise 0,646 olarak bulunmuştur. Otuz günlük mortaliteyi tahmin etme açısından eğri altında kalan alanlara bakıldığında NEWS için 0,77 qSOFA için 0,69 ve SIRS için ise 0,65 değerlerine ulaşılmıştır. Mortaliteyi tahmin etme açısından NEWS, diğer skalalara göre mortaliteyi tahmin etme açısından üstün bulunmuştur. Tayland'da yapılan

çalışmada[142] tüm hastaların ortalama SIRS skorları 2,4 olup mortaliteyle ilişkisi saptanmamıştır (p=0,08). Hastaların ortalama qSOFA skorları 1,38 ve NEWS skorları ise 8,05 olarak saptanmıştır. Hayatını kaybedenlerde ise qSOFA skoru 1,52 iken NEWS skoru 8,05 olarak tespit edilmiştir. Hayatını kaybedenler ve sağ kalanlar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Skalaların mortaliteyi tahmin etme gücü değerlendirildiğinde ise qSOFA'nın eğri altında kalan alanı 0,58, SIRS'ın eğri altında kalan alanı 0,52 ve NEWS'in eğri altında kalan alanı ise 0,61 idi. Bu üç skala arasında mortaliteyi tahmin etme gücü en yüksek olan skalanın NEWS olduğu bulunmuştur. Oduncu ve arkadaşları[143] NEWS için kesim değerini 5 olarak kabul etmiş olup bu değerin üstündeki hastaların oranını tüm sepsis hastalarında % 57,1 olarak bulmuşlardır.[143] Hayatını kaybeden hastalarda ise bu oranın % 77,3 olduğunu tespit etmişlerdir. qSOFA'nın 2'nin üstünde olduğu hastaların oranı tüm sepsis hastalarında ve ölen hastalarda sırasıyla % 22,6 ve % 39,3; SIRS'ın 2'nin üstünde olduğu hastalar için ise sırasıyla % 76,6 ve % 82,1 olarak saptanmıştır. Sepsis teşhisinde qSOFA'nın eğri altında kalan alanı 0,728, SIRS'ın eğri altında kalan alanı 0,570 ve NEWS için eğri altında kalan alan ise 0,731'dir. Mortaliteyi tahmin etme gücü açısından bakıldığında ise qSOFA'nın eğri altında kalan alanı 0,758, SIRS'ın eğri altında kalan alanı 0,542 ve NEWS'in eğri altında kalan alanı 0,772 olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda mortaliteyi tahmin etme açısından NEWS'in SIRS ile benzer sensitivite gösterdiği ve mortaliteyi en doğru tahmin eden test olduğu gösterilmiştir. Graham ve arkadaşlarının Hong Kong'ta yaptıkları çalışmaya[144] skalalar açısından bakıldığında qSOFA'nın 2'nin üstünde olduğu hastaların oranı tüm hastalarda ve hayatını kaybeden hastalarda sırasıyla % 1,4 ve % 11,2 olarak saptanmıştır. SIRS için ise aynı oranlar sırasıyla % 22 ve % 39,4 olarak tespit edilmiştir. News için iki farklı kesim değeri alınmıştır. NEWS skoru 5 ve üstünde olan hastaların oranı tüm sepsis hastalarında ve hayatını kaybedenlerde sırasıyla % 14 ve % 33,8; NEWS skoru 8 ve üstünde olan hastaların oranı ise sırasıyla % 3 ve % 12,7'dir. Testlerin 30 günlük mortaliteyi tahmin etme güçlerini değerlendirmek için ROC analizi yapıldığında qSOFA için eğri altında kalan alan 0,56, SIRS için 0,61 ve NEWS için ise 0,61'dir. NEWS'in 5 ve üzerinde olmasının mortaliteyi qSOFA'dan daha iyi gösterdiği saptanmıştır. İngiltere'de yapılan çalışmada[145] qSOFA skorunun 2'nin üstünde olduğu hastaların oranı % 23 iken bu oran hayatını kaybeden hastalarda % 37 olarak bulunmuştur. SIRS için ise bu oranlar

sırasıyla % 79 ve % 80 olarak saptanmıştır. NEWS değerlendirmesinde kesim değeri 5 alınmış olup 5 ve üstünde skora sahip hastaların oranı tüm sepsis hastaları için % 59 ve hayatını kaybeden hastalar için ise % 74 olarak gözlenmiştir. Mortalite açısından değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde ise qSOFA için eğri altında kalan alan 0,62, SIRS için eğri altında kalan alan 0,49 ve NEWS için eğri altında kalan alan 0,65'tir. Mortaliteyi en doğru gösteren skalanın NEWS olduğu gösterilmiştir. NEWS'in sensitivitesinin SIRS ile benzer olduğu ancak spesifisitesinin qSOFA'dan düşük olduğu bulunmuştur. Wattanasit ve arkadaşlarının çalışmasında[146] ortalama qSOFA skorunun 1, ortalama SIRS skorunun 3 ve ortalama NEWS skorunun 6 olduğu gözlenmiştir. Çalışmaların sepsis mortalitesini tahmin etme performansları değerlendirildiğinde qSOFA'nın eğri altında kalan alanı 0,733, SIRS'ın eğri altında kalan alanı 0,557 ve NEWS'in eğri altında kalan alanı ise 0,781 olarak tespit edilmiştir. Tüm skorlamalar arasında (EWS varyasyonları dahil) sepsisi tahmin etme gücü en yüksek skalanın NEWS olduğu saptanmıştır. NEWS skalasının kesim değeri 7 alındığında sensitivitesinin SIRS kadar yüksek olduğu spesifisitesinin ise qSOFA'nın altında olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda katılan hastalar sepsis değerlendirme skalalarına göre değerlendirildiğinde ise qSOFA'nın ortalama skorunun 1,14 olduğu ve 2'ye eşit veya üstünde qSOFA skoruna sahip hastaların oranının ise % 31 olduğu saptanmıştır. qSOFA puanları incelendiğinde ise hastaların çoğunluğunun (% 73,6) solunum nedeniyle qSOFA skoruna sahip oldukları gözlenmiştir. SIRS'ın ortalama değeri 2,41 olarak saptanmıştır ve 2 veya üstünde SIRS skoruna sahip hastaların oranı % 82'dir. Hastaların SIRS alt puanlarına göre dağılımına bakıldığında 73 hastanın (% 83,9) nabız nedeniyle puan aldığı ve 64 hastanın (% 73,6) solunum nedeniyle puan aldığı gözlendi. Hastaların ortalama NEWS skorunun 7,3 olduğu gözlendi. Beş ve üstünde NEWS skoruna sahip hastaların oranının ise % 73,6 olduğu görüldü. Hem hastalığın ciddiyetine hem de mortalite oranlarına göre qSOFA, SIRS ve NEWS skalaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu ve şiddetli hastalığı olanlarda/hayatını kaybedenlerde skorların daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konması açısından skalaların performansları incelendiğinde eğri altında kalan alan qSOFA için 0,776, SIRS için 0,845 ve NEWS için ise 0,773 olarak saptandı. Şiddetli sepsis ve septik şok tanısı açısından en değerli skalanın SIRS kriterleri olduğu

tespit edildi. İzole septik şok hastalarında ise qSOFA ve SIRS'ın eğri altında kalan alanları 0,759 olup benzer performansı göstermişlerdir. Mortalite açısından değerlendirildiğinde ise ROC analizinde eğri altında kalan alanlar qSOFA için 0,694, SIRS için 0,636 ve NEWS için ise 0,793 olarak saptandı. Otuz günlük mortaliteyi tahmin etme açısından en değerli skalanın NEWS olduğu saptandı. Ayrıca NEWS'in qSOFA gibi yüksek spesifisiteye ve SIRS gibi yüksek sensitiviteye sahip olduğu gözlendi. Mortaliteyi tahmin etme açısından kesim değeri 6 alındığında SIRS ile benzer sensitiviteye ve 10 alındığında ise qSOFA ile benzer spesifisiteye sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, sepsis değerlendirme skalaları ile ilgili elde ettiğimiz veriler bütüncül olarak değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu sonuçların elde edildiği görülmüştür. Literatürde NEWS skoru genellikle qSOFA ve SIRS'a daha üstün bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu bulguları desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi tek merkezli yapılmış bir çalışma olmasıdır. Çalışmada elde ettiğimiz veriler analiz edilerek sepsis hastalarının tanı aşamasında, takibinde ve mortalite tahmininde kullanılabilecek skalalar çok yönlü olarak değerlendirilmiştir ve çalışmamız amacına ulaşmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvurmuş ve sepsis tanısı almış 87 hastanın verileri derlenmiştir.
2. Hastaların % 52,9'u (n=46) kadın cinsiyetteydi ve tüm hastaların ortalama yaşı 61,2 yıl olarak bulundu.
3. Hastaların en sık başvuru şikayeti nefes darlığıdır (n=28; % 32,2). En fazla görülen ek hastalık ise hipertansiyondur (n=27; % 31).
4. Hastalara primer enfeksiyon kaynaklarına bakıldığında en sık gözlenen primer enfeksiyon kaynağı solunumsal enfeksiyonlardır (n=38; % 43,7). Solunumsal enfeksiyonlardan sonra üriner enfeksiyonlar (n=33; % 37,9) ve yumuşak doku enfeksiyonları (n=14; % 16,1) gelmektedir.
5. Sepsis tanısı konulan hastaların 13'ü (% 15) taburcu edilirken, 45'i (% 52) ilgili servislere yatırıldı ve 28'i (% 32) sevk edildi. Yalnızca bir hasta acil servis başvurusu sırasında hayatını kaybetti. Yatış yapılan ve sevk edilen hastaların 28'i (% 32,2) yatış sırasında hayatını kaybetti ve iki hasta taburculuk sonrası hayatını kaybetti. Acil servis takibi sırasında 1 hasta hayatını kaybetti. Otuz gün içinde hayatını kaybeden hasta sayısı ise 31 (% 35,6) olarak bulundu.
6. Vazopresör ihtiyacı olan hastaların oranı % 18 (n=16) olarak gözlendi.
7. Hastaların ortalama qSOFA skoru 1,14 olup hastaların yarısına yakını (n=42; % 48) 1 qSOFA skoruna sahipti. Hastaların 64'ü (% 73,6) solunum nedeniyle qSOFA puanı aldığı gözlendi.
8. Ortalama SIRS skoru 2,41 olup hastaların % 45'inde (n=39) SIRS skoru 3 ve % 29'unda (n=25) SIRS skoru 2 olarak tespit edildi. Toplamda 73 hastanın (% 83,9) nabız nedeniyle ve 64 hastanın (% 73,6) ise solunum nedeniyle SIRS skoru aldığı saptandı.
9. Tüm hastaların ortalama NEWS skorunun 7,28 olduğu bulundu.

10. qSOFA skoru ikinin üstünde olan hastaların oranı % 31 (n=27), SIRS skoru ikinin üstünde olan hastaların oranı % 81,6 (n=71), NEWS skoru altının üstünde olan hastaların oranı % 59,8 (n=52) ve NEWS skoru 10'un üstünde olan hastaların oranı ise % 19,5 (n=18) oalrak bulundu.
11. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların oranı % 67'dir (n=58). Sadece septik şok tanısı konulan hastaların oranı ise % 36'dır (n=31).
12. Hastalara şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulurken her üç skalanın birbirine benzer performans gösterdiği gözlendi. Otuz günlük mortaliteyi tahmin etme açısından ise NEWS skorlamasının diğerlerine göre daha üstün performans gösterdiği belirlendi.
13. qSOFA skoru hem hastalık tanısı konmasında hem de mortaliteyi göstermede yüksek spesifisiteye sahip iken SIRS skoru ise yüksek sensitiviteye sahiptir. NEWS skorlaması ise hem qSOFA gibi yüksek spesifisite hem de SIRS gibi yüksek sensitiviteye sahiptir.
14. NEWS skorunun 9 ve üzerinde olması durumunda 30 günlük mortalite % 74,2 sensitivite ve % 69,6 spesifisite ile tahmin edilebilmektedir. Skorun 10'un üstüne çıkması durumunda spesifisite % 91,1 olmaktadır.
15. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı alan hastaların her üç skoru birden şiddetli sepsis veya septik şok tanısı almayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Aynı zamanda şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastaların 30 günlük mortalite oranları (% 46,6) da diğer gruba göre (% 13,8) daha yüksek olarak tespit edildi (p=0,003).
16. COVİD-19 hastalığına sahip hastalar ile sepsis prognozu ve mortalitesi arasında hiçbir anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).
17. Şiddetli sepsis veya septik şok tanısı konulan hastalarda beyaz küre değeri (WBC), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, böbrek üre azotu (BUN), kreatinin, kreatinin kinaz-MB (CKMB), troponin, uluslararası normalize katsayı (INR) ve laktat değerli anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,001, p=0,038, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,004, p=0,004, p=0,001, p=0,022 ve p=0,001). Bu hasta grubunda

albumin, sodyum, klor, pH, HCO3 ve baz açığı (BE) değerleri ise anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,048, p=0,018, p=0,004, p=0,021 ve p=0,013). Diğer laboratuvar bulgularında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

18. Sadece septik şok tanısı konulan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında her üç skor da septik şok grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Mortalite oranları da septik şok tanısı konulan hasta grubunda diğer gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla % 61,3 ve % 21,4) (p=0,003).

19. Septik şok tanısı konulan hastalarda C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, böbrek üre azotu (BUN), kreatinin, kreatinin kinaz-MB (CKMB), troponin, protrombin zamanı (PTZ), uluslararası normalize katsayı (INR) ve laktat değerli anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,028, p=0,001, p=0,001, p=0,004, p=0,027, p=0,016, p=0,005, p=0,015, p=0,003 ve p=0,001). Bu hasta grubunda albumin, sodyum, klor, pH, pCO2, HCO3 ve baz açığı (BE) değerleri ise anlamlı olarak düşük saptandı sırasıyla p=0,001, p=0,039, p=0,042, p=0,049, p=0,019, p=0,008 ve p=0,004).

20. Hastaların 30 günlük mortalitesi üzerine etkili faktörler incelendiğinde 30 gün içinde hayatını kaybedenlerde solunum sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu ve kan oksijen düzeyinin düşük olduğu bulundu (p=0,001). Septik şok ve şiddetli sepsiste de olduğu gibi hayatını kaybeden hastaların her üç skoru da hayatta kalanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (SIRS için p=0,026 ve diğerleri için p=0,001)

21. Hastaların 30 günlük mortalitesi üzerine etkili laboratuvar verileri ile lojistik regresyon analizi uygulandığında mortalitenin en etkili göstergesinin kan ferritin düzeyi olduğu saptandı. Ferritin düzeyinin 428 mg/dL'nin üstüne çıkması durumunda % 87 sensitivite ve % 85 spesifisite ile mortalitenin tahmin edilebildiği gösterildi. Bu değerler her üç skorlamadan elde edilen sensitivite ve spesifisite değerlerinden daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre hastalığın tanısının konmasında ve takibinde qSOFA yüksek spesifisite ve SIRS yüksek sensitivite göstermektedir. NEWS skalası ise tanı ve takipte qSOFA ve SIRS kadar performans göstermese de qSOFA gibi

yüksek spesifisite ve SIRS gibi yüksek sensitiviteye sahip olabilmektedir. Hastaların 30 günlük mortalitesini değerlendirmek için ise açık ara en yüksek performansı gösteren skala NEWS'tir. Hızlı tanı koyabilmenin oldukça önemli olduğu ve erken hedefe yönelik tedavinin ilk bir saat içerisinde başlanması gereken sepsiste, Acil Servis şartlarında laboratuvar tetkikine gerek olmadan yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olan NEWS'in kullanımının qSOFA ve SIRS'a göre daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. Sepsiste mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan en duyarlı laboratuvar değerinin ferritin olduğu saptandı. Bu nedenle acil serviste sepsis hasta tanı ve prognoz belirlemesinde NEWS değerlendirmesinin uygulanmasını ve serum ferritin düzeyi bakılmasını önermekteyiz. İleride kohort şeklinde dizayn edilmiş çok merkezli çalışmalarda daha yüksek hasta sayılarına ulaşılması durumunda daha kesin sonuçlar elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR**. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine.* **2001**;29(7):1303-1310.

2. **Hotchkiss RS, Karl IE**. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine.* **2003**;348(2):138-150.

3. **Gullo A, Bianco N, Berlot G**. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Critical care clinics.* **2006**;22(3):489-501, ix.

4. **Lever A, Mackenzie I**. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ (Clinical research ed).* **2007**;335(7625):879-883.

5. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine.* **2006**;34(6):1589-1596.

6. **Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL**. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *Journal of critical care.* **2008**;23(4):455-460.

7. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* **2016**;315(8):801-810.

8. **Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al.** Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* **2016**;315(8):775-787.

9. **Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al.** Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* **2016**;315(8):762-774.

10. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* **1992**;101(6):1644-1655.

11. **Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine.* **2003**;31(4):1250-1256.

12. **Peach BC**. Implications of the new sepsis definition on research and practice. *Journal of critical care.* **2017**;38:259-262.

13. **Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A**. Sepsis and septic shock: a history. *Critical care clinics.* **2009**;25(1):83-101.

14. **Geroulanos S, Douka ET**. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive care medicine.* **2006**;32(12):2077.

15. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M**. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine.* **2003**;348(16):1546-1554.

16. **Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al.** Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* **2011**;140(5):1223-1231.

17. **Lindenauer PK, Lagu T, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB**. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. *Jama.* **2012**;307(13):1405-1413.

18. **Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA**. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical care (London, England).* **2013**;17(2):R81.

19. **Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al.** Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Critical care medicine.* **2010**;38(2):668-678.

20. **Angus DC, van der Poll T**. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine.* **2013**;369(9):840-851.

21. **Miller RR, 3rd, Dong L, Nelson NC, et al.** Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2013**;188(1):77-82.

22. **Urtecho J, Snapp M, Sperling M, et al.** Hospital mortality in primary admissions of septic patients with status epilepticus in the United States*. *Critical care medicine.* **2013**;41(8):1853-1862.

23. **Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen SS, Pedersen C, Lassen AT**. Short-and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scandinavian journal of infectious diseases.* **2013**;45(8):577-583.

24. **Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG**. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Critical care medicine.* **2000**;28(5):1316-1321.

25. **van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA**. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical care (London, England).* **2004**;8(4):R153-162.

26. **Linde-Zwirble WT, Angus DC**. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical care (London, England).* **2004**;8(4):222-226.

27. **Angus DC, Pereira CA, Silva E**. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets.* **2006**;6(2):207-212.

28. **Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al.** Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Critical care medicine.* **2007**;35(5):1284-1289.

29. **Angus DC, Sirio CA, Clermont G, Bion J**. International comparisons of critical care outcome and resource consumption. *Critical care clinics.* **1997**;13(2):389-407.

30. **Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J**. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive care medicine.* **2004**;30(4):589-596.

31. **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine.* **2006**;34(2):344-353.

32. **Friedman G, Silva E, Vincent JL**. Has the mortality of septic shock changed with time. *Critical care medicine.* **1998**;26(12):2078-2086.

33. **Reacher MH, Shah A, Livermore DM, et al.** Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ (Clinical research ed).* **2000**;320(7229):213-216.

34. **Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A**. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Current opinion in infectious diseases.* **2004**;17(4):309-316.

35. **Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al.** Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *The Journal of infection.* **2003**;47(4):307-316.

36. **García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M**. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of Acinetobacter in critically ill patients. *Critical care medicine.* **1999**;27(9):1794-1799.

37. **Gleason TG, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al.** Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* **1999**;134(10):1033-1040.

38. **Abubakar, II, Tillmann T, Banerjee A**. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* **2015**;385(9963):117-171.

39. **Vos T, Barber RM, Bell B, et al.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet.* **2015**;386(9995):743-800.

40. **Schultz MJ, Dünser MW, Dondorp AM, et al.** Current Challenges in the Management of Sepsis in ICUs in Resource-Poor Settings and Suggestions for the Future. In: Dondorp AM, Dünser MW, Schultz MJ, eds. *Sepsis Management in Resource-limited Settings.* Cham: Springer International Publishing; **2019**:1-24.

41. **Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al.** International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* **2009**;302(21):2323-2329.

42. **Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S**. New method of classifying infections in critically ill patients. *Critical care medicine.* **2004**;32(7):1510-1526.

43. **Rangel-Frausto MS**. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infectious disease clinics of North America.* **1999**;13(2):299-312, vii.

44. **Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS**. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical care medicine.* **2006**;34(10):2576-2582.

45. **Moss M**. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* **2005**;41 Suppl 7:S490-497.

46. **Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, et al.** Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *Jama.* **2010**;303(24):2495-2503.

47. **Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW**. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *The New England journal of medicine.* **1988**;318(12):727-732.

48. **Waterer GW, Bruns AHW**. Genetic risk of acute pulmonary infections and sepsis. *Expert review of respiratory medicine.* **2010**;4(2):229-238.

49. **Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, et al.** TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* **2007**;104(42):16645-16650.

50. **Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, et al.** Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Critical care medicine.* **2009**;37(1):192-201, e191-193.

51. **Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K**. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Critical care medicine.* **2003**;31(9):2332-2338.

52. **Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS**. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical care medicine.* **2007**;35(2):410-415.

53. **Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al.** Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical care (London, England).* **2004**;8(5):R291-298.

54. **Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, et al.** Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique.* **2012**;103(2):147-151.

55. **Falagas ME, Kompoti M**. Obesity and infection. *The Lancet Infectious diseases.* **2006**;6(7):438-446.

56. **Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al.** The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Critical care (London, England).* **2013**;17(2):R50.

57. **van Eijk LT, Dorresteijn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P**. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. *Critical care medicine.* **2007**;35(6):1464-1469.

58. **Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PG**. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Critical care medicine.* **2003**;31(7):1901-1907.

59. **Eachempati SR, Hydo L, Shou J, Barie PS**. Sex differences in creation of do-not-resuscitate orders for critically ill elderly patients following emergency surgery. *The Journal of trauma.* **2006**;60(1):193-197; discussion 197-198.

60. **Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC**. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2008**;177(3):279-284.

61. **Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL**. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Critical care medicine.* **2007**;35(3):763-768.

62. **Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine.* **1996**;22(7):707-710.

63. **Remick DG**. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology.* **2007**;170(5):1435-1444.

64. **van der Poll T, Opal SM**. Host-pathogen interactions in sepsis. *The Lancet Infectious diseases.* **2008**;8(1):32-43.

65. **Esmon CT**. The interactions between inflammation and coagulation. *British journal of haematology.* **2005**;131(4):417-430.

66. **Taylor FB, Jr., Chang A, Ruf W, et al.** Lethal E. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circulatory shock.* **1991**;33(3):127-134.

67. **Eckle I, Seitz R, Egbring R, Kolb G, Havemann K**. Protein C degradation in vitro by neutrophil elastase. *Biological chemistry Hoppe-Seyler.* **1991**;372(11):1007-1013.

68. **Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, et al.** Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clinical science (London, England : 1979).* **1995**;88(5):587-594.

69. **Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al.** Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* **2001**;166(11):6952-6963.

70. **Heagy W, Hansen C, Nieman K, et al.** Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify "septic" intensive care unit patients. *Shock (Augusta, Ga).* **2000**;14(3):271-276; discussion 276-277.

71. **Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA**. Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surgical infections.* **2003**;4(2):171-180.

72. **Jones AE, Puskarich MA**. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Critical care nursing clinics of North America.* **2011**;23(1):115-125.

73. **Vieillard-Baron A**. Septic cardiomyopathy. *Annals of intensive care.* **2011**;1(1):6.

74. **Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA**. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive care medicine.* **1997**;23(5):553-560.

75. **Jardin F, Fourme T, Page B, et al.** Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* **1999**;116(5):1354-1359.

76. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine.* **1992**;20(6):864-874.

77. **Mayr FB, Yende S, Angus DC**. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* **2014**;5(1):4-11.

78. **Chakraborty RK, Burns B.** *Systemic Inflammatory Response Syndrome.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); **2020**.

79. **Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R**. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine.* **2015**;372(17):1629-1638.

80. **Whippy A, Skeath M, Crawford B, et al.** Kaiser Permanente's performance improvement system, part 3: multisite improvements in care for patients with sepsis. *Joint Commission journal on quality and patient safety.* **2011**;37(11):483-493.

81. **Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP**. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2015**;192(8):958-964.

82. **Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsi C, Vincent J-L, Giamarellos-Bourboulis EJ**. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Critical Care.* **2019**;23(1):387.

83. **Morgan R, Williams F, Wright MJCIC**. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. **1997**;8(2):100.

84. **National Institute for H, Care E.** *Sepsis: recognition, diagnosis and early management.* National Institute for Health and Care Excellence (NICE); **2017**.

85. **Mason M**. 'The NCEPOD Method'–How the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death designs and delivers national clinical outcome review programmes. *Journal of Patient Safety and Risk Management.* **2018**;23(1):35-45.

86. **National Institute for Clinical E**. Acutely ill adults in hospital: recognising and responding to deterioration. *NICE Guidelines no July.* **2007**:1-30.

87. **McGinley A, Pearse RM.** A national early warning score for acutely ill patients. In: British Medical Journal Publishing Group; 2012.

88. **National Ambulance Service Medical D.** Future National Clinical Priorities for Ambulance Services in England. In: NASMeD London; 2014.

89. **Jarvis S, Kovacs C, Briggs J, et al.** Aggregate National Early Warning Score (NEWS) values are more important than high scores for a single vital signs parameter for discriminating the risk of adverse outcomes. **2015**;87:75-80.

90. **Gardner-Thorpe J, Love N, Wrightson J, Walsh S, Keeling N**. The value of Modified Early Warning Score (MEWS) in surgical in-patients: a prospective observational study. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* **2006**;88(6):571-575.

91. **Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L**. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Qjm.* **2001**;94(10):521-526.

92. **Usman OA, Usman AA, Ward MA**. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *The American journal of emergency medicine.* **2019**;37(8):1490-1497.

93. **Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, et al.** Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Critical care (London, England).* **2016**;20(1):160.

94. **Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH**. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* **1973**;106(5):630-636.

95. **Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.** A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *The New England journal of medicine.* **1995**;333(16):1025-1032.

96. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS**. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* **1988**;94(6):1176-1186.

97. **Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D**. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *The New England journal of medicine.* **1994**;330(24):1717-1722.

98. **Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA**. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Critical care medicine.* **1993**;21(6):830-838.

99. **Beal AL, Cerra FB**. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Jama.* **1994**;271(3):226-233.

100. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine.* **2001**;345(19):1368-1377.

101. **Zhang L, Zhu G, Han L, Fu P**. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC medicine.* **2015**;13:71.

102. **Opal SM, Cross AS**. Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes. *Infectious disease clinics of North America.* **1999**;13(2):285-297, vii.

103. **Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine.* **2004**;32(3):858-873.

104. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive care medicine.* **2008**;34(1):17-60.

105. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.** Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine.* **2013**;41(2):580-637.

106. [The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center, prospective, randomized, controlled study]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue.* **2010**;22(6):331-334.

107. **Park SK, Shin SR, Hur M, Kim WH, Oh EA, Lee SH**. The effect of early goal-directed therapy for treatment of severe sepsis or septic shock: A systemic review and meta-analysis. *Journal of critical care.* **2017**;38:115-122.

108. **Marik PE**. Surviving sepsis. *Critical care medicine.* **2013**;41(10):e292-293.

109. **Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al.** A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine.* **2014**;370(18):1683-1693.

110. **Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ**. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Critical care medicine.* **2014**;42(3):625-631.

111. **Khan P, Divatia JV**. Severe sepsis bundles. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* **2010**;14(1):8-13.

112. **Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL**. Implementing sepsis bundles. *Annals of translational medicine.* **2016**;4(17):332.

113. **Levy MM, Evans LE, Rhodes A**. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine.* **2018**;44(6):925-928.

114. **Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine.* **2017**;43(3):304-377.

115. **Dellinger RP**. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleveland Clinic journal of medicine.* **2015**;82(4):237-244.

116. **Avila AA, Kinberg EC, Sherwin NK, Taylor RD**. The Use of Fluids in Sepsis. *Cureus.* **2016**;8(3):e528.

117. **Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al.** Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine.* **2014**;40(12):1795-1815.

118. **Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al.** Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine.* **2012**;367(2):124-134.

119. **Perel P, Roberts I, Ker K**. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews.* **2013**(2):Cd000567.

120. **Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al.** Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine.* **2012**;367(20):1901-1911.

121. **Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine.* **2008**;358(2):125-139.

122. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R**. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine.* **2004**;350(22):2247-2256.

123. **Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S**. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine.* **2011**;39(2):386-391.

124. **Annane D, Siami S, Jaber S, et al.** Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama.* **2013**;310(17):1809-1817.

125. **Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al.** Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *The New England journal of medicine.* **2014**;370(15):1412-1421.

126. **Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al.** Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive care medicine.* **2016**;42(4):542-550.

127. **De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.** Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine.* **2010**;362(9):779-789.

128. **De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL**. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Critical care medicine.* **2012**;40(3):725-730.

129. **Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A**. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one.* **2015**;10(8):e0129305.

130. **Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al.** High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *The New England journal of medicine.* **2014**;370(17):1583-1593.

131. **Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al.** Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine.* **2005**;45(5):524-528.

132. **Marik PE, Bellomo R, Demla V**. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care.* **2013**;1(1):3.

133. **Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al.** Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine.* **2004**;32(8):1637-1642.

134. **Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al.** Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine.* **2009**;37(5):1670-1677.

135. **Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al.** Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive care medicine.* **2007**;33(6):970-977.

136. **Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al.** Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock (Augusta, Ga).* **2009**;32(1):35-39.

137. **Marshall JC, Vincent JL, Sibbald WJ**. Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. *Berlin: Springer-Verlag.* **1995**:122-138.

138. **Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP**. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Critical care medicine.* **2004**;32(11 Suppl):S513-526.

139. **Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC**. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *The American surgeon.* **1998**;64(5):397-400; discussion 400-391.

140. **Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L**. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta chirurgica Belgica.* **1996**;96(5):197-200.

141. **Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, et al.** Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PloS one.* **2019**;14(1):e0211133.

142. **Ruangsomboon O, Boonmee P, Limsuwat C, Chakorn T, Monsomboon A**. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC emergency medicine.* **2021**;21(1):1-13.

143. **Oduncu AF, Kıyan GS, Yalçınlı S**. Comparison of qSOFA, SIRS, and NEWS scoring systems for diagnosis, mortality, and morbidity of sepsis in emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine.* **2021**;48:54-59.

144. **Graham CA, Leung LY, Lo RSL, Yeung CY, Chan SY, Hung KKC**. NEWS and qSIRS superior to qSOFA in the prediction of 30-day mortality in emergency department patients in Hong Kong. *Annals of Medicine.* **2020**;52(7):403-412.

145. **Goulden R, Hoyle M-C, Monis J, et al.** qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emergency Medicine Journal.* **2018**;35(6):345-349.

146. **Wattanasit P, Khwannimit B**. Comparison the accuracy of early warning scores with qSOFA and SIRS for predicting sepsis in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine.* **2020**.

147. **Çıldır E, Bulut M, Akalın H, Kocabaş E, Ocakoğlu G, Aydın ŞA**. Evaluation of the modified MEDS, MEWS score and Charlson comorbidity index in patients with community acquired sepsis in the emergency department. *Internal and emergency medicine.* **2013**;8(3):255-260.

148. **Macdonald SPJ, Arendts G, Fatovich DM, Brown SGA**. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Academic Emergency Medicine.* **2014**;21(11):1257-1263.

149. **Vincent J-L.** *Annual update in intensive care and emergency medicine 2012.* Springer Science & Business Media; **2012**.

150. **Branco RG, Garcia PCR**. Ferritin and C-reactive protein as markers of systemic inflammation in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine.* **2017**;18(2):194-196.

151. **Garcia PCR, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC**. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta paediatrica.* **2007**;96(12):1829-1831.

152. **Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, et al.** Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? **2021**;93(3):1672-1677.

8. EKLER

Ek-1.Veri toplama formu

Adı Soyadı		Yaş		Tarih	
Protokol		Cinsiyet		Telefon	

Şikayet:

Mevcut hastalıklar:

Kullanılan ilaçlar:

Vital bulgular :

GKS :

Tansiyon:

Nabız:

Ateş:

Solunum:

sPO2:

Fizik Muayene Bulguları :

Görüntüleme :

Laboratuvar:

wbc:

hb:

plt:

laktat:

sedim:

crp:

Prokalsitonin:

Glukoz:

AST/ALT :

Total/direkt bilirubin:

ALP/GGT:

Ferritin:

BUN/CR:

Albümin:

Sodyum:

Potasyum:

Klor:

CK-MB/Troponin:

PTZ/INR:

Tam İdrar Tetkiki:

Kan gazı:

Vazopressör ihtiyacı : var ( ) yok ( )

Kültür (alındıysa) :

qSOFA :

Solunum sayısı >= 22/dk	1
Bozulmuş mental durum GKS<= 13	1
Sistolik kan basıncı <=100mm Hg	1

Toplam puan :

SIRS :

Vücut sıcaklığı >38.3°C veya <36°C	1
Nabız >90/dk	1
Solunum sayısı >20/dk veya pCO2<32mmHg	1
Wbc >12.000 hücre/mm3, <4.000 hücre/mm3 veya >% 10 band formu	1

Toplam puan :

NEWS :

PARAMETRE	3	2	1	0	1	2	3
Solunum	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
sPO2	≤91	92-93	94-95	≥96			
Destek O2		evet		hayır			
Vücut ısısı	≤35		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	
Sistolik KB	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Nabız	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç				U			S,A,Y

O2: oksijen, Spo2: oksijen saturasyonu, KB: kan basıncı, U: uyanık, S: sözlü uyarana yanıt , A: ağrılı uyarana yanıt, Y: yanıtsız

Toplam puan:

SONUÇ	**(tarih ve saat)**
Taburcu:	( )
Eksitus:	( )
Servis yatış:	( )
Yoğun bakım yatış:	( )
Sevk:	( )