



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI
HASTALARDA NT-proBNP’NİN KARDİYOVASKÜLER
YETMEZLİK VE MORTALİTE ÜZERİNDEKİ PREDİKTİF
DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper NAYMAN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan YÜCEL**

MALATYA 2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANILI
HASTALARDA NT-proBNP’NİN KARDİYOVASKÜLER
YETMEZLİK VE MORTALİTE ÜZERİNDEKİ PREDİKTİF
DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Alper NAYMAN
ORCID ID: 0000-0001-9879-1813**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan YÜCEL**

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sepsis.....	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Sepsis Epidemiyolojisi	7
2.1.3. Sepsis Patogenezi	8
2.1.4. Sepsis Risk Faktörleri.....	14
2.1.5. Sepsis Kliniği ve Laboratuvar Bulguları	14
2.1.6. Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)	16
2.1.7. Sepsis Tanı Yöntemleri	22
2.1.8. Sepsis tedavisi	26
2.2. Brain natriüretik peptid (BNP).....	30
2.2.1. BNP klinik kullanımı.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Olgu Seçimi.....	34
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	34
3.3. Verilerin toplanması.....	35
3.4. İstatistiksel Verilerin Analizi	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	93
EK-1. Etik Kurul Karar Formu	93

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimlik sanatının ve acil tıbbın temel ilkelerini öğrendiğim, verdiği tavsiyeler ve nasihatlerle ufkumu genişleten, bana yeni kapılar açan, verdiği görev ve sorumluluklarla hekimliğe bakış açımı yeniden şekillendiren öncelikle tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Neslihan YÜCEL'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Muhammet Gökhan TURTAY, Doç. Dr. Ediz SARIHAN ve Doç. Dr. Şükrü GÜRBÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tez çalışma sürecinde desteğini eksik etmeyen değerli arkadaşım Dr. İlham GÜLÇEK'e teşekkür ederim.

Her zaman, her hayalimde beni destekleyen, varlıklarından her zaman onur ve gurur duyduğum annem ve babam 'a, hayatıma girdiği andan itibaren her anımda yanımda olan, hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Zeynep NAYMAN'a ve biricik oğlum Çınar ASAF NAYMAN'a teşekkür ederim.

Sevgi ve Saygılarımla

Dr. Alper NAYMAN

MALATYA-2022

ÖZET

Acil Servise Başvuran Sepsis ve Septik Şok Tanılı Hastalarda NT-proBNP'nin Kardiyovasküler Yetmezlik ve Mortalite Üzerindeki Prediktif Değerinin Araştırılması

Giriş ve amaç: Bu çalışmada acil servise başvuran sepsis tanılı hastalarda NT-proBNP'nin mortaliteyi ve sepsise bağlı kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini öngörmeye kullanılması yararlı olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmanın sepsisli hastaların tanınmasında ve erken tedavi planlanmasında acil servis çalışanlarına faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada 01 Temmuz 2021 ile 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 18 yaş üstü sepsis ve septik şok tanısı alan kalp yetmezliği bulunmayan 175 hasta prospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan sepsis ve septik şoklu hastaların 28. gün mortalitesi %35 (60 vaka) ve hastane içi mortaliteleri %42 (73 vaka) oranında bulundu. Sepsisli hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için yapılan, acile başvuru sırasındaki ortalama NT-proBNP seviyesinin ROC eğrisi analizine göre cut off değeri >4049 pg/ml olarak hesaplanmıştır. Yine kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini tahmin etmek için yapılan acile başvuru sırasındaki ortalama NT-proBNP seviyesinin ROC curve analizine göre cut off değeri >4049 pg/ml olarak bulunmuştur. Kaplan Meier sağkalım analiz sonucuna göre NT-proBNP değeri ≥ 4049 olan hastaların ortalama hastane sağ kalım süreleri ve 28 günlük sağ kalım sürelerinin NT-proBNP değeri <4049 olan hastalardan daha kısa olduğu tespit edildi. Hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite üzerine etki eden Cox regresyon analizinde NT-proBNP varlığının hastane içi mortaliteyi 2.67 kat arttırdığı, NT-proBNP yüksekliğinin ise 28 günlük mortalite riskini 2.78 kat arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç: Sepsis ve septik şok hastalarında NT-proBNP farklı düzeyler arttığı gözlenmiştir. NT-proBNP'nin kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve ölen hastalarda düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite riskini artırdığı tespit edilmiştir. NT-proBNP sepsise bağlı kalp yetmezliğinin bir öngörücüsü ve sepsisin kötü prognostik göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak sepsis hastalarının erken tanı ve prognozunda NT-proBNP'nin rolünü araştırmak geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, NT-proBNP, kardiyovasküler yetmezlik, mortalite

ABSTRACT

Investigation of the Predictive Value of NT-proBNP on Cardiovascular Failure and Mortality in Patients With Sepsis and Septic Shock Admitting to the Emergency Department

Introduction and aim: In this study, we investigated whether the use of NT-proBNP in patients with a diagnosis of sepsis admitted to the emergency department is useful in predicting mortality and the development of sepsis-related cardiovascular failure. We think that this study will be beneficial for emergency service workers in the diagnosis of sepsis patients and early treatment planning.

Material and methods: In this study, 175 patients without heart failure who were diagnosed with sepsis and septic shock over the age of 18 in the Emergency Medicine Department of İnönü University Faculty of Medicine between 1st July 2021 and 31st July 2022 were prospectively investigated.

Results: The 28th day mortality rate of the patients with sepsis and septic shock included in the study was 35% (60 cases) and their in-hospital mortality was 42% (73 cases). The cut-off value was calculated as >4049 pg/ml, according to the ROC curve analysis of the mean NT-proBNP level at the time of admission to the emergency department to predict mortality in patients with sepsis. Again, the cut-off value of the mean NT-proBNP level at the time of admission to the emergency department to predict the development of cardiovascular failure was found to be >4049 pg/ml according to the ROC curve analysis. According to Kaplan Meier survival analysis results, it was determined that patients with NT-proBNP value ≥ 4049 had shorter mean hospital survival and 28-day survival times than patients with NT-proBNP value <4049 . In the Cox regression analysis, which affects hospital mortality and 28-day mortality, it was determined that the presence of NT-proBNP increased the in-hospital mortality 2.67 times, while high NT-proBNP increased the risk of 28-day mortality 2.78 times.

Conclusion: Different levels of NT-proBNP have been observed to increase in patients with sepsis and septic shock. The level of NT-proBNP was found to be high in patients who developed cardiovascular failure and died. It has also been found to increase the risk of hospital mortality and 28-day mortality. NT-proBNP can be used as a predictor of heart failure due to sepsis and as a poor prognostic indicator of sepsis.

However, extensive prospective studies are needed to investigate the role of NT-proBNP in the early diagnosis and prognosis of sepsis patients.

Keywords: Emergency department, NT-proBNP, cardiovascular failure, mortality



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACCP	: Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
AKI	: Akut Böbrek Hasarı
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BK	: Beyaz Küre
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CK	: Kreatin Kinaz
CO	: Kardiyak Output
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
GKS	: Glaskow Koma Skoru
GM-CSF	: Granulosit-Monosit-Koloni-Stimulan Faktör
HIV	: Human İmmün Yetmezlik Virüsü
IL-1	: İnterlökin 1
INR	: İnternational Normalized Ratio
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LODS	: Logistic Organ Dysfunction Score

MEDS	: Mortality in Emergency Department Sepsis Score
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu
MR-proADM	: Pro-Adrenomedullin
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilokokkus Aureus
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NEWS	: National Early Warning Score
NK	: Natural Killer
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
NT-proBNP	: N-Terminal-Probrain Natriüretik Peptid
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
PAF	: Trombositleri Aktive Eden Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PCWP	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
qSOFA	: Quick SOFA
SBP	: Sistolik Kan Basıncı
SCCM	: Amerikan Yoğun Bakım Derneği
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. NT-proBNP ile hastane mortalitesi ROC eğrisi	47
Şekil 4.2. NT-proBNP ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların ROC eğrisi	47
Şekil 4.3. NT-pro BNP ile hastane sağkalım eğrisi	48
Şekil 4.4. NT-pro BNP ile 28 günlük sağkalım eğrisi	48



TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. SOFA skoru	5
Tablo 2.2. qSOFA skoru	6
Tablo 2.3. Sepsis Risk Faktörleri	14
Tablo 4.1. Yaşayan ve ölen hastaların demografik verileri ve univariate analizleri.....	38
Tablo 4.2. Ölen ve yaşayan hastaların acile başvuru sırasındaki şikayetleri	39
Tablo 4.3. Yaşayan ve ölen hastaların acil servise başvuru sırasındaki ilk vital bulguları, laboratuvar verileri ve univariate analiz sonuçları	40
Tablo 4.4. Yaşayan ve ölen hastaların enfeksiyon kaynağı ve univariate analiz sonuçları.....	41
Tablo 4.5. Hastaların kültür sonuçları.....	42
Tablo 4.6. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik verileri ve univariate analiz sonuçları	43
Tablo 4.7. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri.....	44
Tablo 4.8. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların geliş şikayetleri ve univariate analiz sonuçları	45
Tablo 4.9. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların olası enfeksiyon kaynakları.....	46
Tablo 4.10. Hastane mortalitesi ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların NT-proBNP'nin ROC eğrisi analizi.....	46
Tablo 4.11. Hastane mortalitesini tahmin etmede hesaplanan NT-proBNP'nin cut off değerine göre hastane mortalite ve 28 günlük mortalitenin Kaplan Meier sağkalım analizi	48
Tablo 4.12. Cox regresyon analizine göre hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite üzerine etki eden risk faktörleri	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyona bağlı ölümlerin büyük bir kısmını oluşturan sepsis günümüzde acil servislere başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Sepsis enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtının neden olduğu organ disfonksiyonu ile karakterize hayatı tehdit eden ciddi bir durum olup acil servis hekimleri için yönetimi son derece önemlidir (1). Sepsiste mortalite oranı %25-30 iken septik şokta bu oran %40-70 arasında değişmektedir (2).

Enfeksiyona bağlı ölümlerim ilk sırasında sepsis bulunur ve tıbbi bir acildir. Sepsis geliştikten sonraki ilk saatlerde erken tanı konulması ve erken resüsitasyona başlanması bu hastaların sonlanımlarının iyi olması için gereklidir. Bu hastaların çoğunun kritik saatlerde ilk başvuru yeri acil servisler olduğundan morbidite ve mortalite sonuçlarını değiştirmek için acil servislerde erken tanı ve tedavinin iyi yönetimi sayesinde mümkün olabilmektedir (3).

Sepsiste erken tedavinin mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (4,5,6). Acil servis, sepsisli hastaların çoğunun ilk kabul edildiği yer olup bu hastaların tanınması ve tedavisinde kritik öneme sahiptir (7,8,9). Hastalığın erken evrelerinde sağlanması gereken müdahalenin gecikmesi, olumsuz klinik sonuçların ve daha yüksek bakım maliyetlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (10,11). Yaşlı hasta popülasyonun giderek artması, sepsis tanısının konulmasında ki artan farkındalık, teşhis ve tedavi de kullanılan invaziv prosedürler ile karşılaşılan dirençli mikroorganizmaların sayısı sepsis insidansında sorumlu potansiyel faktörler olarak sayılabilir (12).

Günümüzde sepsis hastalarının tanınması ve mortalitesinin tahmin edilmesinde çok çeşitli skorlamalar ve biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bunların başında sequential organ failure assessment score (SOFA), mortality in emergency department sepsis score (MEDS), national early warning score (NEWS), quick SOFA (qSOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), prokalsitonin, brain natriüretik peptid (BNP), n-terminal-probrain natriüretik peptid (NT-proBNP), laktat, albümin, IL-6 gibi skarlama ve biyobelirteçler gelmektedir. Bu parametreler tek başlarına spesifite ve sensitiviteyi düşük olduğundan sepsisi tanıma ve mortaliteyi tahmin etmede faydaları kısıtlıdır. Skarlama ve biyobelirteçlerin kombine edilerek kullanılması

özellikle mortalitenin tahmin edilmesinde daha yüksek fayda sağladığı görülmektedir (13,14,15).

Sepsis kardiyovasküler ve renal sistemlerin hasarlanması ve disfonksiyonu başta olmak üzere çoklu organ disfonksiyon sendromu ile ilişkilidir (1). Sepsisli hastalarda kardiyak disfonksiyon, dolaşım yetmezliği, septik kardiyomiyopati, miyokard hasarı ve dirençli şokun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (16,17). Hassas laboratuvar teknolojisinin gelişmesiyle sepsis ve septik şoklu hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken tanı ve hedefe yönelik tedavisi için troponin I, troponin T ve BNP'nin kullanımına yeniden ilgi artmıştır (16,18). NT-proBNP, brain natriüretik peptidin inaktif parçasıdır. BNP ve NT-proBNP atrium ve ventriküllerinde oluşan stres ve basınca yanıt olarak kardiyak miyositler tarafından kan dolaşımına salınır. Genellikle sepsisten muzdarip hastalar kalp yetmezliği belirtileri gösterirler (19). Gerçekten de sepsis sırasında meydana gelen yıkıcı sistemik inflamatuvar yanıt ve sepsis sırasında uygulanan yoğun resüsitasyon miyokard hasarı da dahil olmak üzere organ yetmezliğine neden olur (20). Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında endotoksinler ve sitokinlerin BNP gen ekspresyonunu doğrudan artırdığını göstermişlerdir (21). Artan kanıtlar NT-proBNP'nin septik hastalarda yararlı bir prognostik biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (22,23). Natriüretik peptid hormonların artmış plazma düzeyleri konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve septik şok dahil olmak üzere birçok kritik bakım durumunda kardiyak disfonksiyon ve ölümün belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (24,25).

Biz bu çalışmada acil servise başvuran sepsis tanılı hastalarda NT- proBNP'nin mortaliteyi ve sepsise bağlı kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini öngörmede kullanılmasının yararlı olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmanın sepsisli hastaların tanınmasında ve erken tedavi planlanmasında acil servis çalışanlarına faydalı olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

Sepsis kelimesi, organic maddenin çürümesi anlamına gelen Yunanca “sepo” kelimesinden türemiştir ve yaklaşık 2700 yıldır benzer anlamlarda kullanılmıştır (26). Sepsis ile ilgili bilinen ilk tanım M.Ö. 1600 yıllarında eski Mısır’da yapılırken, sepsise bağlı mortalitenin önlenmesi ve tedavisine yönelik büyük ilerlemeler 19. yüzyıla kadar, gerçekleşmemiştir. Sepsis farkındalığı ise obstetrik bir koğuştaki hekimin el yıkaması ile puerperal sepsis insidansını azalttığı gözlenmesiyle başlamıştır (27).

2.1.1. Tanımlar

Hastalık yapıcı (patojen) özellikte bir mikroorganizmanın insan vücuduna girip herhangi bir dokuda veya organda yaşaması ve çoğalmasına karşı vücut savunmasının cevabı ile ortaya çıkan klinik tablo enfeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Bakteriemi ise kanda bakterilerin bulunmasıdır.

1990’ların başında sepsis ve septik şok tanıları geliştirilmiştir. 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği (ACCP) ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM) tarafından düzenlenen konsensusta enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) sepsis olarak tanımlanmıştır (28). 2001 yılında sepsis ve septik şok tanıları organ hasarı için eşik değerleri içerecek şekilde revize edildi (29). Bu kılavuzda sepsis için tanısal kriterler belirlendi, SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımı yapıldı. Şiddetli sepsis akut organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile komplike sepsis olarak tanımlandı. Septik şok tanımı ise yeterli sıvı resütasyonuna ve diğer hipotansiyon nedenlerinin bulunmamasına rağmen, sürekli arteriyel kan basıncı düşüklüğü (ortalama arter basıncı 60 mm/Hg'den az veya 90 mm/Hg'den az sistolik basınç) ile belirgin olan akut dolaşım yetmezliği olarak yapıldı.

İlk sepsis konferanslarında SIRS ve ağır sepsis tanımları geliştirilmiştir, daha sonra gerçekleşen toplantılarda ise bu tanımlamaların genel kullanımda yararlı olduğu, ancak hastaların enfeksiyona yanıtının evrenmesi ve prognozun belirlenmesinde yetersiz olduğu da ortaya konulmuştur. Özellikle SIRS kriterlerinin yüksek duyarlılıkta olduğu ama düşük özgüllük gösterdiği kararı verilmiş ve Sepsis 3.0 raporunda SIRS ve ağır sepsis tanımlarından vazgeçilmiştir (1,3,29,30).

Günümüzde sepsis ve septik şok tanımları kullanılmaktadır. Bu tanımlar 2016 yılında gerçekleşen Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis 3.0) kılavuzunda ortaya konmuştur (1). Buna göre sepsis enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Yine bu kılavuzda daha önceki konsensularda sepsis tanı kriteri olarak kullanılan SIRS ve ağır sepsis tanımı genel kullanımda yararlı olduğu ancak hastaların enfeksiyona yanıtını değerlendirmede ve prognozu belirlemede yetersiz olduğuna karar verilerek kullanımdan kaldırılmıştır. Ayrıca bu kılavuzda sepsis tanısını koyduracak spesifik kriterler bulunmamaktadır (1).

Organ fonksiyon bozukluğu Sequential Organ Failure skorunda (SOFA) 2 veya daha fazla puan artışı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca SOFA skoru mortalite ile ilişkili olup SOFA skorunun ≥ 2 olması enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yaklaşık %10'luk bir genel ölüm riskini yansıtır. Ancak SOFA skoru sepsis tanısını koydurucu değildir; sadece enfeksiyona bağlı organ disfonksiyonunu tanımlar ve enfeksiyona bağlı ölüm riskinin yüksek olduğu hastaları belirlemede yardımcıdır. SOFA kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (31).

Tablo 2.1. SOFA skoru

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Solumum					
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg	≥400	<400	<300	<200 Solunum desteği ile	<100 Solunum desteği ile
Koagülasyon					
Trombosit (10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin <5 veya Herhangi bir dozda dobutamin*	Dopamin 5.1-15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin ≤0.1*	Dopamin >15 veya Adrenalin >0.1 veya Noradrenalin >0.1*
Santral sinir sistemi					
Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	> 5
İdrar ıkışı (ml/gün)				< 500	< 200

PaO₂: parsiyel oksijen basıncı; FIO₂: Fraksiyone oksijen, OAB: Ortalama arter basıncı; *Saatte bir verilen katekolamin dozları μg/kg/min şeklinde verilir.

Yine bu kılavuzda acil serviste olası enfeksiyonu ve/veya enfeksiyon şüphesi olan hastalarda sepsis tanısı için quick SOFA (qSOFA) skoru kullanılması önerildi (1). Yatak başında hızlı değerlendirilebilecek 3 segmentten oluşan bu skorlama sisteminde de 2 ve üzeri puan sepsis düşündürür. qSOFA skoru Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. qSOFA skoru

	Değer	Puan
Glasgow koma skoru	14	1
Sistolik kan basıncı	≤100 mmHg	1
Solunum sayısı	≥22/dakika	1

Bir distribütif şok tipi olan septik şok geçmişte sepsisin indüklediği ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Sepsis-3’te bu tanım değiştirildi ve belirgin dolaşım, hücrel ve metabolik anormallikler ile ilişkili sepsis alt grubu olarak yeniden tanımlandı (2). Buna göre septik şok yeterli sıvı tedavisine rağmen, OAB 65 mmHg’nin altında veya üstünde tutmak için vazopressöre gereksinim duyulması veya hipovolemi olmadığı durumda serum laktat seviyesinin 2 mmol/L’nin üzerinde olması olarak tanımlandı. Bu hastaların hastane içi mortaliteleri %40’ın üzerinde bildirilmiştir (1).

Sepsis tanımlamaları dışında sepsis tedavisi içinde ‘‘Sepsis Kurtarma Çalışmaları (SCC)’’ adı altında konsensüs toplanmış sepsiste ilk üç saatte ve altı saatte yapılması gerekenler önerilmiş (22). Bu konsensüs en son 2018 toplanmış ve ilk 1 saatte yapılması gerekenler olarak değiştirilmiştir (33). İlk 1 saat demetinde ilk 1 saatte kan kültürü alınması, ilk 1 saatte geniş spektrumlu antibiyoterapi verilmesi, laktat düzeyinin ölçülmesi, eğer hastada hipotansiyon var veya laktat düzeyi 4 mmol/dL üzerinde ise 30 ml/kg’dan kristaloid verilmesi ve sıvı resüsitasyonu sırasında veya sıvı resüsitasyonundan sonra OAB ≥65 mmHg değilse vazopresör başlanması yer almaktadır (33).

Özellikle son 30 senedir sepsis ve septik şok ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte her yıl milyonlarca insanı etkileyen major halk sağlık problemlerinden birisidir. Sepsis ve septik şokla ilişkili mortalite oranı %40’lara kadar varmaktadır (30,34,35). Sepsis, görülme ve tanı konulma sıklığı giderek artmakta olsa da mortalitesi yüksek ve tedavisi güç klinik bir tablodur. Günümüzde belirlenmiş altın

standart bir tanı testi olmayıp, enfeksiyon şüphesi olan hastaların klinik bulguları ve semptomlarıyla tanı konulmaktadır (1).

2.1.2. Sepsis Epidemiyolojisi

İnsidansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi, ırk ve hasta yaşına bağlı değişmekle birlikte dünya çapında, yılda 20 ila 30 milyon sepsis vakasının olduğu ve bu sayının her geçen gün arttığı bilinmektedir (36). Bunun muhtemel nedenleri ise ortalama yaşam süresinin uzaması, immünsüpresyon ve birçok ilaca dirençli enfeksiyonlardır (13,14). Aynı zamanda sepsise yönelik eğitimlerin artması ve elde edilen bilgilerle sepsis tanısının daha erken konulması da insidansın artış sebeplerinden biri olarak düşünülmektedir.

Sepsis vakalarının yaklaşık yarısı yoğun bakım ünitelerinin dışında gerçekleşir. Sepsis yüksek mortalite ve morbidite sahiptir. Sepsis ve septik şokun mortalitesi verilerin nasıl toplandığına bağlı olarak %10 ile %50 arasında değişmektedir (37,38,39,40,41). Uygun antimikrobiyallerin uygulanmasındaki her saatlik gecikme sepsis ve septik şoklu hastalarda ölüm oranında ölçülebilir bir artış ile ilişkilidir (43,44). Gelişmiş ülkelerde sepsis insidansının artmış olmasına rağmen sepsis ilişkili mortalitenin destekleyici bakım ve tedavideki önemli gelişmeler sayesinde azaldığı bildirilmektedir (2,45).

Zaman içerisinde sepsise neden olan organizmalar evrimleşmiştir. Başlangıçta sepsis gram-negatif bakterilerle ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve hastane enfeksiyonlarının ana nedeniydi (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram-pozitif bakterilerin son 25 yılda sepsisin en yaygın nedeni haline geldiğini ortaya koymaktadır (46). Ayrıca sepsisin herhangi bir bakteriden olduğu kadar mantar ve viral organizmalardan da oluşabileceğini artık biliyoruz. Bakteriyel sepsisten daha düşük olan fungal sepsis insidansı son yıllarda artmıştır (2). Sepsis vakalarının yaklaşık yarısında bir organizma (kültür negatif sepsis) tanımlanamamıştır (47). Virüslerin neden olduğu sepsis, dünya çapında teşhis edilememektedir. Sepsise neden olabilen virüsler arasında influenza A ve B, respiratuar sinsityal virüs, koronavirüs, insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü tip 1 ila 3, adenovirüs, enterovirüsler ve rinovirüs bulunur. Yaygın olarak tespit edilen virüslerin yanı sıra, ortaya çıkan yeni virüs enfeksiyonları (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) da sepsis ile sonuçlanabilmektedir (48).

Sepsis, belirli ve sebat eden kaynaklardan ortaya çıkma eğilimindedir. Solunum yolu enfeksiyonları sepsis, ağır sepsis ve septik şokun en yaygın nedenidir (2,49,50). Genel olarak, solunum yolu enfeksiyonları tüm sepsis vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur. Sırasıyla sonraki en yaygın nedenler genitoüriner, abdominal ve kaynağı bilinmeyen enfeksiyonlardır.

2.1.3. Sepsis Patogenezi

Enfeksiyona karşı konağın normal yanıtı hem hasarlı doku onarımı hem de bakteri invazyonunu lokalize ve kontrol eden karmaşık bir süreçtir. Dolaşımdaki ve sabit fagositik hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin salınımını içerir. Bir enfeksiyona karşı konak yanıtı doğuştan gelen doğal immünite hücreleri (özellikle makrofajlar) mikrobiyal bileşenleri tanıdığı ve bunlara bağlandığında başlatılır.

Adezyon, kemotaksis ve hasarlı doku fagositozu dahil olmak üzere enflamatuvar süreçleri proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin dengesi düzenler. Eğer proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler birbirini dengeler ve enfeksiyonun üstesinden gelirse, homeostaz sağlanır ve doku iyileşmesi ile sonuçlanır (51).

Enfeksiyona inflamatuvar yanıt yaygın olduğunda diğer bir deyişle hasar enfeksiyon bölgesinin dışında normal dokuları içerdiğinde sepsis ortaya çıkar. Yani bir enfeksiyona yanıt olarak salınan proinflamatuvar mediyatörler lokal ortamın sınırlarını aştığında ve daha yaygın bir yanıtı neden olduğunda sepsis ortaya çıkar. Sepsisin patofizyolojisi, mikrobiyal patojenleri ve bu patojenlere karşı inflamatuvar yanıtı içerir. Yapılan araştırmalar, enfeksiyon ve dokularda travmatik hasarlar sonucunda vücuttaki hümmoral sistemin aktive olduğunu ve çeşitli sitokinlerin salındığını göstermiştir. Sonuç, sistemik inflamatuvar yanıt, organ hasarı ve hemostatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (52).

Sepsis malign intravasküler inflamasyon olarak da tanımlanabilir (53).

- Kontrol edilemeyen, düzensiz ve kendi yaşamını idame ettiren bir döngüye sahip olduğundan maligndir.
- Kan genellikle interstisyel boşlukta hücre-hücre etkileşimleri ile sınırlı olan mediyatörleri yaydığından intravaskülerdir.

- Septik yanıtın tüm karakteristikleri normal inflamatuvar yanıtın abartılı şekli olduğundan inflamatuardır.

Lokal immün yanıtın neden bazen bu ortamın ötesine yayıldığı ve sepsise yol açtığı net olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisinde birçok faktör rol oynar. Mikroorganizmaların toksik ürünlerinin doğrudan etkileri, büyük miktarlarda proinflamatuvar mediatörlerin salınımı ve kompleman aktivasyonu temel mekanizmalardır. Bunlara ilaveten, bazı bireyler genetik olarak sepsis gelişimine yatkın olabilir.

Lokal bir enfeksiyonun sepsise progresyonuna bakteriyel hücre duvarı bileşenleri (endotoksin, peptidoglikan, muramil dipeptit ve lipoteikoik asit) ve bakteri ürünleri (stafilokokal enterotoksin B, toksik şok sendromu toksin-1, pseudomonas ekzotoksin A ve M, hemolitik grup A streptokok M proteini) katkıda bulunur (54,55). Endotoksinler ile yapılan çalışmalarda kompleman aktivasyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktive olması ile mikrovasküler tromboz ve bradikinin gibi vazoaktif ürünlerin salındığı gösterilmiştir (56,57).

Bakteriyel hücre duvarı ve bakteri ürünleri gibi antijenik yapı ve toksinler konaktaki mononükleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarırlar. Monositlerden tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4 ve granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar (58,59). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanır. TNF α lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırır.

Sepsisli hastalarda büyük miktarlarda salınan proinflamatuvar sitokinlerin kan dolaşımına katılması lokal bir enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkıda bulunur. Bu proinflamatuvar sitokinler plazma seviyeleri erken pik yapan ve sonuçta saptanamayan seviyelere TNF- α ve interlökin 1'dir. Her iki sitokinde ateş, hipotansiyon, lökositoz, akut faz protein yanıtı, IL-6 ve IL-8 salınımının uyarılması, stres hormonlarının salınımı, koagülasyon ve fibrinolizin aynı anda aktivasyonuna neden olabilir. Ayrıca, TNF- α

artmış glukoneogenez ve lipoliz, nötrofil degranülasyonu, artmış antijen yanıtı ve endotel geçirgenliğinde artışa neden olur.

Endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile prostoglandin, tromboksan, ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınır ve bunlar kapiller permeabilite artışına yol açar. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır.

Sepsiste kompleman sistemi de aktive olur. Organizmadan patojenleri temizlemeye yardımcı olan kompleman sistemi bir protein kaskadıdır (60,61). Kompleman kaskadının inhibisyonunun inflamasyonu azalttığı ve mortaliteyi artırdığı rapor edilmiştir Aktive edilen kompleman sisteminin C3a ve C5a salgılanır. Bunlar bazofil ve mast hücrelerini uyararak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (62).

Bazı bireylerde genetik yatkınlık olabilir. Bu bireylerde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genetik varyasyonun en yaygın şeklidir. SNP'ler genetik belirteç olarak kullanılır (63). Bazı SNP'ler kötü sonuçlar ve enfeksiyona karşı aşırı duyarlılık ile ilişkilidir.

Sepsisin sistemik etkileri: Yaygın hücrel hasar immün yanıt jeneralize olduğunda görülür. Hücrel hasar organ fonksiyon bozukluğunun öncüsüdür. Hücrel hasarın kesin mekanizması anlaşılmamakla birlikte otopsi çalışmaları yaygın endotelial ve parankimal hücre hasarını işaret etmektedir. Hücrel hasar gelişmesinde öne sürülen mekanizmalar; doku iskemisi (yetersiz oksijen sunumu), sitopatik hasar (proinflamatuvar mediyatörler ve/veya diğer inflamasyon ürünleri tarafından doğrudan hücre hasarı) ve apoptoz (programlanmış hücre ölümü) hızının değişmesidir.

- Doku iskemisi

Sepsiste doku oksijen ihtiyacına karşın dokuya sunulan oksijen uyumu olan metabolik oteregülasyon bozular. Ek olarak, mikrovasküler dolaşımda ve endotelde hasar gelişir. Bunun sonucunda oksijen değişimi için gerekli yüzey alanı azalır, oksijenasyon bozular, iskemiye ve hücrel hasara neden olur (64). Eritrositlerin

sistemik mikrosirkülasyonda elastikiyetini kaybetmesi ve mikrosirkülasyondaki aşırı heterojenite iskemiye katkıda bulunan diğer bir nedendir (65,66).

- Sitopatik hasar

Solunum enzim komplekslerinin doğrudan inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA yıkımı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla proinflamatuvar mediatörler ve/veya diğer inflamasyon ürünleri sepsis kaynaklı mitokondriyal disfonksiyona (örneğin bozulmuş mitokondriyal elektron transportu) neden olabilir (67). Bu tür mitokondriyal hasar sitotoksositeye yol açar.

- Hücre ölüm yolları

Sepsis sırasında nekroz, apoptoz, nekroptozis, piroptoz ve otofajinin neden olduğu hücre ölümü dahil olmak üzere çeşitli hücre ölüm yolları aktive edilebilir. Bu hücre ölüm yollarının çoğu, ya sepsisin patofizyolojisinin ve ilişkili inflamasyonun doğrudan bir sonucu olarak ya da patojenlerle doğrudan etkileşim yoluyla sepsis sırasında değiştirilir.

- İmmünsüpresyon

Klinik ve deneysel çalışmalarda sepsiste aşırı inflamasyonu immün süpresyonun takip ettiğini öne sürmüşlerdir (52,68,69).

- Koagülasyon sistem ve vasküler endotelial hücre aktivasyonu

Sepsiste organ disfonksiyonu gelişmesinde intravasküler koagülasyon ve endotelial hücre aktivasyonu kritik rol oynar. Tipik olarak, sepsis ilişkili dissemine intravasküler koagülasyon organ disfonksiyonuna öncülük eden sistemik inflamasyon ile birlikte fibrinolizisin süpresyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile karakterizedir (70).

Sepsisin organa spesifik etkileri: Hücresel hasar, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin salınması sonucunda genellikle organlarda işlev bozukluğuna doğru ilerler ve hiçbir organ sepsisin sonuçlarından korunmaz. Bu hastalarda çoklu organ yetmezliği yaygındır.

- Dolaşım sistemi

Sepsiste dolaşım fonksiyon bozukluğunun en şiddetli hali yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Bu durum, muhtemelen uygun vazodilatasyona yaparak

metabolik otheregölasyonu iyileştirmek amacıyla salınan vazoaaktif mediatörlerin (prostasiklin ve nitrik oksit) istenmeyen bir sonucudur. Nitrik oksit (NO)'in septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır (71). Sepsite vazodilatasyonun devam etmesine katkıda bulunan diğer bir faktör ise kompensatuar antidiüretik hormon (vazopressin) salınımının bozukluğudur (72). Bu teori, vazopressinin hemodinamiyi düzelttiğini ve diğer vazopressörlerin kullanımını azalttığını gösteren çalışmalar tarafından da desteklenmiştir (72,73).

Sepsiste hipotansiyon gelişmesinde tek mekanizma vazodilatasyon değildir. Ayrıca intravasküler sıvının yeniden dağılımından da hipotansiyon gelişebilir. Artmış endotel geçirgenliği ve azalmış arteriyel vasküler tonusun bir sonucu olarak kapiller basınç artar. Sonuç intravasküler sıvının dağılımı değişir.

Sepsisin dolaşım üzerindeki sistemik etkilerinin yanısıra lokal etkileride vardır. Erken dönemde sistemik dolaşımda, miyokardiyal depresan maddelerin salınmasına bağlı olarak azalmış sistolik ve diyastolik ventriküler performans görülür (74,75). Bölgesel dolaşımda (organlara giden ve organlar içindeki damarlarda) vasküler yanıtızlık (uygun şekilde vazokonstrüksiyon yapılamaması) sistemik kan akışının organ sistemleri arasında uygun bir şekilde dağıtılamamasına yol açar (75). Sepsiste en önemli hedef mikrosirkülasyondur. Sepsis fonksiyonel kapillerlerin sayısındaki azalma ile ilişkilidir. Fonksiyonel kapillerler sayısındaki azalma oksijenin dokuya tam alınamamasına neden olur (76,77).

Sepsis, endotel düzeyinde hücrelerde fenotipik değişikliklere neden olur. Bu hücrelerdeki fenotipik değişiklik endotel hücreleriyle bakteri duvarının bileşenleri arasındaki doğrudan ve dolaylı etkileşimler yoluyla gerçekleşir. Bu fenotipik değişiklikler lökosit azalması, koagölasyon anormallikleri, eritrosit elastikiyet bozukluğu, trombosit ve lökosit adezyonu, adezyon moleküllerinin up-regölasyonu ve glikokaliks yapısının bozulması ile ilişkili endotelyal disfonksiyona neden olabilir (78). Sonuç olarak yaygın endotel disfonksiyon protein açısından zengin yaygın doku ödeminin gelişmesine neden olur.

- Akciğer

Pulmoner damarlardaki vasküler endotel hasar kapiller kan akımını bozar ve mikrovasküler geçirgenliği artırır. Bunun sonucunda da interstisyel ve alveoler pulmoner ödem gelişir (79,80). Akciğerin mikrosirkülasyonundaki nötrofil sıkışması,

alveolokapiller membran hasarını başlatır veya başlamış membran hasarını artırır. Pulmoner ödem ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu oluşturan ve hipoksemiye yol açar. Sepsiste, bu etkiler kendini akut solunum sıkıntısı sendromu olarak kendini gösterir.

- Gastrointestinal yol

Sepsisin tipik dolaşım anormallikleri, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak bakterilerin ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma (muhtemelen lenfatikler yoluyla) translokasyonuna izin vererek ve septik yanıtı uzatır (81,82).

- Karaciğer

Bağırsaktan portal sisteme giren bakteri ve bakteri ürünlerini temizlemede retiküloendotelial sistemin ilk savunma hattı olarak karaciğer görev yapar. Karaciğer disfonksiyonu, lokal sitokin yanıtını önleyen ve potansiyel olarak zararlı olan enterik türevli endotoksin ve bakteri ürünlerinin sistemik dolaşıma doğrudan yayılmasına izin verir (79,80).

- Böbrek

Sepsise sıklıkla akut böbrek yetmezliği (ABY) eşlik eder. Sepsis ve endotokseminin akut böbrek yetmezliğine yol açtığı mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Öne sürülen bir mekanizma; hipoperfüzyon veya hipoksemiye bağlı akut tübüler nekrozdur. Bununla birlikte, sistemik hipotansiyon, direkt renal 12 vazokonstriksiyon ve sitokin salınımı da böbrek hasarına katkıda bulunabilir (83,84).

- Sinir sistemi

Septik hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonları sıktır ve genellikle diğer organ yetmezliklerinden önce ortaya çıkar. En sık görülen MSS komplikasyonu değişmiş mental durumdur (ensefalopati). MSS disfonksiyonu, enflamatuvar mediyatörlere bağlı olarak metabolizmadaki ve hücre sinyalindeki değişikliklere bağlanmıştır. Kan beyin bariyerinin bozukluğu lökosit infiltrasyonunun artmasına neden olarak toksik araçılara maruz kalınmasına ve sitokinlerin bariyer boyunca aktif taşınmasına katkıda bulunur (85).

2.1.4. Sepsis Risk Faktörleri

Sepsis insidansı, hastaya özgü çeşitli faktörlerden etkilenir. Diabet, kronik böbrek, ya da karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalığı olanlar, 65 yaş üzeri veya 1 yaş altı çocuklar, immün yetmezliği olanlar, önceden antibiyotik kullananlar, yoğun bakım ya da uzun süreli hastane yatışı olanlar, genetik faktörler, travma, yanık, daha önce sepsis geçirenler ve invazif girişim yapılan bireylerde sepsis ve septik şok gelişme riski yüksektir (2,38,49,50). Sepsis risk faktörleri Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Sepsis Risk Faktörleri

Demografik faktörler
İleri yaş (≥ 65 yaş)
Erkek cinsiyet
Siyahi ırk
Beslenme
Genetik altyapı
Aşılama durumu
Hastane kaynaklı faktörler
Hastanede kalış süresi
Antibiyotik direnci
Ameliyat komplikasyonları
Kateterler
Ek hastalıklar
Dişabet
Kronik böbrek yetmezliği
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kanser
Kronik karaciğer hastalığı
İmmüsupresyon
Çevresel faktörler
Düşük sosyoekonomik düzey
Salgınlar
Mevsimsel değişim
Seyahat

2.1.5. Sepsis Kliniği ve Laboratuvar Bulguları

Sepsis belirti ve bulguları sepsise özgü değildir. Farklı birçok klinik durum benzer şekilde ortaya çıkabilir. Sepsiste belirti ve bulgular enfeksiyonun kaynağı ve hasta da şok veya organ disfonksiyonu gelişmesine göre değişiklik gösterebilir. Tanıda enfeksiyon bulgu ve belirtilerinden kaynaklanan şüphenin yanı sıra laboratuvar,

radyolojik ve mikrobiyolojik verilerde kullanılmaktadır. Ancak bu hastalarda sıklıkla görülen belirti ve bulgular şu şekildedir (86);

- Bir enfeksiyon kaynağına özgü belirti ve bulgular
- Hipotansiyon [sistolik kan basıncının (SBP) <90 mmHg veya OAB <65 mmHg veya SBP'de 40 mmHg düşüş olması veya yaş için normalin altında 2 standart sapmadan daha az olması]
- Vücut sıcaklığı (ateş>38.3 °C veya <36 °C)
- Kalp atım hızının >90 atım/dk veya yaş için normalin 2 standart sapma üzerinde olması
- Taşipne (solunum sayısının >22 soluk/dakika olması)
- End-organ perfüzyon bulguları ise cilt nemli ve soğuk, kapiller geri dolum uzar, mottling lekeleri (beneklenme), siyanoz, barsak seslerinde azalma ve ileus, oligüri veya anüri, mental durum değişikliği, ajitasyon ve huzursuzluktur
- Bu bulgular hastanın altta yatan hastalıkları ve kullandığı ilaçlara bağlı değişkenlik göstermektedir (4)

Aynı sepsis klinik bulgu ve belirtilerinde olduğu gibi laboratuvar bulguları da nonspesifiktir ve altta yatan neden, hipoperfüzyon ve organ disfonksiyon bulgularına göre değişiklik göstermektedir. Sepsiste laboratuvar bulguları (86);

- Lökositoz (beyaz küre sayısı >12,000 μ l/ml) veya lökopeni (beyaz küre sayısı <4000 μ l/ml) veya %10 olgunlaşmamış hücre
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (>140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)
- Plazma C-reaktif proteinin normal değerden 2 standart sapma daha yüksek olması
- Arteriyel hipoksemi [Parsiyel O₂ basıncı (PaO₂)/inspiratuar oksijen fraksiyonu (FiO₂) <300]
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen en az iki saat boyunca idrar çıkışı 0.5 mg/dL veya 44.2 micromol/L)
- Kreatinin artışı (>0.5 mg/dL veya 44.2 μ m/L)

- Koagülasyon bozukluğu (uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)>1.5 veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) >60 saniye).
- Trombositopeni (<100.000 µl/ml)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin> 4 mg/dL veya 70 µmol/L)
- Adrenal yetmezlik (Hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hasta sendromu da görülebilir
- Hiperlaktatemi (serum laktat yüksekliği >2 mmol/L), organ hipoperfüzyonunun bir göstergesidir ve ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. Laktat yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir (87,88,89)
- Plazma prokalsitonin değerinin normal değerinden 2 standart sapmadan yüksek olmasıdır. Yüksek serum prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir (4,90)
- Pro-adrenomedullin (MR-proADM), kritik hastalarda gelişen organ yetmezliğini ve klinik kötüleşmeyi tahmin etmek için kullanılmıştır. Yine tartışmalı olmakla birlikte, MR-proADM seviyelerinin izlenmesi bakteriyel enfeksiyonun tanısını desteklemek, prognoz ve antibiyotik tedavisinin etkinliğine tahmin etmede kullanılabilir (91)

Enfeksiyon kaynağını göstermek dışında sepsise özgü bir radyolojik bulgu yoktur. Sepsis düşünülen hastalarda kültürde mikroorganizmanın tanımlanması sepsis tanısını büyük ölçüde destekler ve etkene yönelik uygun antibiyoterapi seçimlerine katkı sağlar.

2.1.6. Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)

Multiple organ disfonksiyon sendromu tek tek organlarda artan derecelerde fizyolojik bozulmadır ve süreklidir. Bu tek bir olaydan ziyade devam eden bir süreçtir. Organ fonksiyonundaki değişiklikler, hafif derecede organ disfonksiyonundan tamamen geri dönüşümsüz organ yetmezliğine kadar geniş ölçüde değişebilmektedir. Organ disfonksiyonunun derecesi önemli bir klinik etkiye sahiptir.

Çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS), sepsis de dahil olmak üzere kritik bir hastada, müdahale olmadan homeostazın sürdürülemeyeceği ilerleyici organ disfonksiyonu anlamına gelir. MODS, sepsis de dahil olmak üzere çeşitli akut hasarlar

sonucunda indüklenen 2 veya daha fazla organ veya organ sisteminde ilerleyici ve potansiyel olarak geri dönüşümlü fizyolojik işlev bozukluğunun gelişimi ile karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Enfeksiyöz (sepsis, septik şok) ve non-enfeksiyöz (SIRS) hastalıklarda ciddi son durumdur. Primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Primer MODS, organ disfonksiyonunun erken ortaya çıktığı ve doğrudan hasarın kendisine atfedilebildiği iyi tanımlanmış bir hasar sonucu ortaya çıkar (rabdomiyolize bağlı böbrek yetmezliği gibi). Sekonder MODS'a bağlı organ yetmezliği hasarı doğrudan kendisine bağlı değil konakçının yanıtına bağlı gelişir (pankreatitli astalarda ARDS gelişmesi gibi).

Sepsiste organ yetmezliğinin altında yatan mekanizmalar sadece kısmen aydınlatılmış olmasına rağmen, bozulmuş doku oksijenasyonu anahtar rol oynamaktadır. Hipotansiyon, azalmış kırmızı hücre deformabilitesi ve mikrovasküler tromboz dahil olmak üzere çeşitli faktörler, septik şokta oksijen iletiminin azalmasına katkıda bulunur. İnflamasyon hücre ölümü ve bariyer bütünlüğünün kaybı ile birlikte vasküler endotelde işlev bozukluğuna neden olur (92). Ek olarak oksidatif stres ve diğer mekanizmalardan kaynaklanan mitokondriyal hasar hücrel oksijen kullanımını bozar (93). Ayrıca, hasarlı mitokondriden salınan alarminler (mitokondriyal DNA ve formil peptidler) nötrofilleri aktive eder ve daha fazla doku hasarına neden olur (94).

MODS'ta bireysel organ disfonksiyonu için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler yoktur. Bununla birlikte, solunum (parsiyel oksijen basıncı/solunan oksijen fraksiyon oranı), hematoloji (trombosit sayısı ve INR düzeyi), karaciğer [plazma bilirubin düzeyi, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)], böbrek (plazma kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı), santral sinir sistemi (bilinç düzeyi), kardiyovasküler sistem (hipotansiyon, laktat ve vazopressör ihtiyacı), endokrin (hiperglisemi), metabolik (pH ve laktat) ve gastrointestinal sisteme (ileus) ait parametrelerin ilerleyici anormallikleri, MODS'u teşhis etmek için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi tahmin etmede çeşitli organ yetmezliğini gösteren SOFA, multiple organ dysfunction skoru (MODS) ve logistic organ dysfunction skoru (LODS) gibi çeşitli puanlama skorları da kullanılmaktadır (31,95,96).

Organ yetmezliği sepsisin ayırt edici bulgusudur. Sepsiste en sık solunum ve kardiyovasküler yetmezlik meydana gelir, bunu böbrek, merkezi sinir sistemi (MSS), hematolojik ve karaciğer yetmezliği izler (41,97,98). Solunum yetmezliği, şok ve

böbrek yetmezliği yoğun bakıma en sık başvuru nedenidir (41,99). Hastaların çoğunda tek bir organ yetmezliği bulunurken, yaklaşık %20'sinde iki organ yetmezliği ve yaklaşık %5'inde üç veya daha fazla organda akut yetmezlik vardır (88,90). Sepsisli hastalarda mortalite ile organ yetmezliğinin sayısı arasında doğrudan bir ilişki olduğu ve dört veya daha fazla organ yetmezliği olan hastalarda ölüm oranlarının %65 olduğu gösterilmiştir (41).

Solunum disfonksiyon

Sepsiste solunum yetmezliği genellikle hipoksemi ve kardiyak kaynaklı olmayan bilateral infiltratlar olarak tanımlanan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak kendini gösterir. ARDS hafif ($200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$), orta ($100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$) veya şiddetli ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$) olarak sınıflandırılmaktadır (101). Altta yatan patoloji, artan bariyer geçirgenliği ve proteinden zengin sıvının interstisyel ve hava boşluğu kompartımanlarına eksüdasyonu ile birlikte yaygın alveolar epitel hasarıdır (102). Nötrofiller ve monositler akciğerlerde birikir ve pulmoner damarlarda hücrel kümeler oluşturabilir. Akciğerde önemli oranda sağdan sola şant oluşur. Ölü boşluk hacmi artar, komplians azalır ve solunum işi artar. Çoğu ciddi vakada mekanik ventilasyon gereklidir ve ARDS şiddeti ile doğru orantılı olarak mortalite de artış görülmektedir (101).

Kardiyovasküler disfonksiyon

Sepsisin kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin iki bileşeni vardır: miyokardiyal disfonksiyon ve vazodilatasyondan kaynaklanan göreceli hipovolemi (103,104). Sepsis ile ilişkili miyokardiyal disfonksiyon, azalmış sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, artmış sol ve sağ ventrikül diyastol sonu hacim, yüksek kalp hızı ve kalp debisini içerir. Septik şokla ilişkili kardiyak depresyon, iskemiden kaynaklanmayan ve genellikle inotropik tedavi gerektirmeyen inflamatuvar mediatörlerin kardiyak miyosit ve mikrodolaşım fonksiyonu üzerindeki etkilerini yansıtır, Bununla birlikte, intravenöz sıvılar verilerek hipovolemik şok tersine çevrilemez ise doku perfüzyon basıncını düzeltmek için vazopresörlerin kullanılması gerekli olacaktır. Adrenerjik agonistler birinci basamak vazopresörlerdir, norepinefrin ilk tercih edilen ajandır (4). Refrakter septik şok vakalarında farklı etki mekanizmasına sahip (nonadrenerjik) başka bir vazopressör eklenebilir.

Sepsis kaynaklı miyokard depresyonunun gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında kalsiyum homeostazındaki değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz, dolaşımdaki kardiyosupresan araçlar ve nitrik oksit yer alır. Postmortem bir çalışma, kardiyak miyosit hücre ölümünün nadir olduğunu, buna karşın sepsis kaynaklı fokal mitokondriyal hasarın birçok hücrede mevcut olduğunu bulmuştur (105).

Hipovolemi kan, plazma ve su kaybına bağlı olarak gelişen kan hacmindeki azalma olarak tanımlanır. Bunun sonucu olarak intravasküler içerik azalır ve doku perfüzyonu sınırlanır. Ancak, bu durumun hemodinamik etkisi her hastada çeşitlilik gösterir ve değerlendirilmesi kompleks bir süreçtir. Hipovoleminin derecesine bağlı olarak farklı klinik senaryolar gözlenebilir. Kompense hipovolemi durumunda doku hipoperfüzyon belirteçleri görülmeyebilir. İlk evrede, kan hacmi kompensatuar mekanizmalarla düzenlenir. Kompansatuar mekanizmalar, ilk sırada kalp ve beyin olacak şekilde vital organlarda perfüzyonu sağlamak için vücudun geliştirdiği karmaşık nöroendokrin ve immünolojik süreçlerdir (106,107,108). Bu şekilde venöz dönüş ve kardiyak output (CO) korunur. Kan hacminde azalma arttıkça, kompensatuar mekanizmalar yetersiz hale gelir, venöz dönüş ve CO düşmeye başlar. Bu süreçte doku hipoperfüzyonunun sonucu olarak hipotansiyon görülür. Durum ilerledikçe, sepsise bağlı vazodilatasyon gelişir. Son evrede preload ve CO azalmıştır (107,109). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu başlayan süreci şu şekilde sıralayabiliriz;

1. İntravasküler tonus artışı olur. Kan akışının vücutta dağılımı yeniden düzenlenir, özellikle kalp ve beyin korunmaya çalışılır, splanknik, renal ve kütanöz kan akımı azalır.
2. Sempatik aktivitede artma ile birlikte miyokardiyal kasılma, miyokardın oksijen kullanımı ve CO artar, bunun sonucunda taşikardi gelişir.
3. Kapiller hidrostatik basınç azalmaya başlar. Sıvı akışı Starling yasanına göre interstisyel alandan damar içine doğrudur, kan dolaşımındaki sıvının volümü artar. Kan bu durumda dilüsyona uğramıştır.
4. Kanın oksijen taşıma kapasitesi ve doku perfüzyonu arttırılmaya çalışılır. Hücresel asidoz gelişir, hemoglobinin oksijene afinitesi azalır, dokulara oksijen salınımı artar.

5. Dolaşımdaki hacmin azalışı ve vazokonstriksiyon sonucu renal kan akışı azalır, oligüri gelişir, böbrek fonksiyon parametreleri bozulur ve bunun sonucunda asit baz dengesi de bozulur.
6. Katekolamin deşarjı ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınmasına bağılı olarak sonucu taşikardi, CO artışı, insülin direncine bağılı olarak glukoz kullanımının perifer organlarda engellenmesi, nefronlarda su ve sodyum tutulumu gerçekleşir. Kortizol, epinefrin ve glukagon hormonlarının etkileri artar
7. İnsülin salınması azalır.
8. Antidiüretik hormon (ADH) salınımı artar. Splanknik vazokonstriksiyon oluşur.
9. Renin anjiyotensin kaskadındaki aktivasyon sonucu adrenal korteksten aldosteron salınımı olur (101).

Böbrek disfonksiyonu

Akut böbrek hasarı (AKI), artan serum kreatinin seviyeleri ile azalmış idrar çıkışı ile karakterize edilir ve sepsisli birçok hasta renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar (110). AKI, azotemi, oligüri ve anüri ile kendini gösterir. Sepsis ile ilişkili AKI, kritik hastalığı olan hastalarda yüksek bir morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Böbrek anormallikleri, minimal proteinüriden böbrek yetmezliğine kadar değışir. Sepsisli hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda fokal akut tübüler nekroz ve minimal glomerüler hasar tespit edilmiştir (105). Sepiste AKI'nin altta yatan patojenik mekanizmaları arasında hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlar veya tıbbi görüntüleme için kullanılan kontrast maddeler bulunur (110). Akut böbrek hasarında önceden kronik böbrek yetmezliği olması, hipotansiyonun derinliği ve süresi, dehidratasyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı belli başlı risk faktörleridir (106).

Çoğu hastada sepsis kaynaklı böbrek hasarı büyük ölçüde geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, kritik hastalarda serum kreatinin düzeyindeki küçük akut artışlar bile uzun süreli sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir (110). Beklendiğı gibi, septik şoklu hastalarda sağ kalım doğrudan AKI şiddeti ile bağlantılıdır (112).

Nörolojik disfonksiyon

Sepsisli hastalarda nörolojik bozukluk koma ya da deliryum şeklinde kendini gösterir. Sepsis ilişkili ensefalopati, doğrudan santral sinir sistemi enfeksiyonu, yapısal anormallikler veya diğer ensefalopati türlerinin yokluğunda sepsise eşlik eden yaygın serebral disfonksiyon olarak tanımlanır (113). Ciddi sepsiste deliryum %30-50 oranında meydana gelir. Genel olarak nörolojik bozukluğun ciddiyeti sepsisin diğer belirtilerinin şiddetiyle paraleldir. Sepsis ilişkili ensefalopatiyi belirleyecek spesifik bir biyomarker yoktur. Bu nedenle tanı santral sinir sistemi enfeksiyonu ve diğer ensefalopati nedenleri dışlandıktan sonra konur. Sepsis ilişkili ensefalopatinin altında yatan mekanizmaları mikroskobik beyin hasarı, kan-beyin bariyeri ve serebral mikrosirkülasyon disfonksiyonu, değişmiş santral sinir sistemi metabolizması ve bozulmuş kolinerjik sinir iletimini içerir. Şiddetli sepsis yaşayan hastalarda yıllarca süren bilişsel ve işlevsel bozukluklar olabilir (114). Uzun süre yoğun bakımda yatan hastalarda kritik hastalık nöropati ve miyopati diğer yaygın komplikasyonlardır. Bunların klinik özellikleri ventilatörden ayrılma zorluğu, ekstremitelerin genel olarak zayıflaması ve yaygın güçsüzlük sayılabilir. Kritik hastalık nöropati ve miyopati tanısı klinik, elektrofizyolojik ve kas biopsisi ile konulur (115). Bunların patogeneğinde septik inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığı düşünülmektedir (115,116).

Hematolojik disfonksiyon

Sepsis sıklıkla koagülopati ile komplike hale gelir. Anormallikler, subklinik pıhtılaşma bozukluklarından pıhtılaşma sürelerinin uzamasına (en belirgin olarak protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı), düşük trombosit sayıları ve yüksek D-dimer seviyelerine kadar uzanır. Sepsisli hastalarda koagülopatinin en şiddetli formu olan dissemine intravasküler koagülasyonun (DIC) prevalansı %35'tir (107).Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) tanısında yaygın olarak kullanılan parametreler trombosit sayısında azalma veya düşüş eğilimi (genellikle $<100.000/mm^3$), fibrin yıkım ürünlerinin varlığı, plazmada D-dimer düzeyinde artma, PT veya aPTT'nin uzaması (normalin üst sınırının >1.2 katı), antitrombin ve protein C gibi endojen antikoagülanların düşük plazma seviyelerini içerir (118). Şiddetli DIC'in klinik bulgusu çeşitli bölgelerden eşzamanlı kanama ile birlikte küçük ve orta büyüklükteki damarlarda yaygın trombozdur. Daha önceki çalışmalar, sepsisli hastalarda DIC gelişiminin ölüm riskini ikiye katlayabileceğini göstermiştir (117). DIC için altta yatan bozukluğun tedavisi dışında spesifik bir tedavi mevcut değildir (4).

Karaciğer ve gastrointestinal sistem disfonksiyonu

Gastrointestinal sistem yaralanmaları, inflamatuvar mediatörlerin translokasyonuna yol açabilen sağlam bağırsak epitelinin bozulması, üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilecek gastrik ve duodenal mukozada erezyon ve septik şokun düzeldikten sonrada birkaç gün daha devam eden ileus gelişimini içerir (119,120).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, sıklıkla alkalen fosfataz, aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinde yükselme ile karakterizedir. Önceden var olan karaciğer hastalığı bu değerleri ağırlaştırabilir. "Şok karaciğer" olağandışıdır, ancak septik şokun süresi uzarsa, sentrilobüler karaciğer hücrelerinin hipoksik nekrozunu serum transaminazlarında büyük bir artış takip edebilir.

Sepsiste hepatik hasar, genellikle hipoperfüzyona bağlı makro veya mikrovasküler iskemiden kaynaklanabilir. Hasar sonrası hastada transaminaz, alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyinde artma görülür. Ayrıca mikrovasküler pıhtılaşmadan kaynaklanan hemoliz bilirubin yüksekliğini artışına katkı sağlayarak iktere neden olabilir (106).

2.1.7. Sepsis Tanı Yöntemleri

Bir biyobelirteç "normal biyolojik ve patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi" olarak tanımlanmıştır ve bir biyobelirteç, klinik bulgularla elde edilen verilere ek bilgi sağlayabilmelidir (121). Sepsiste kullanılacak inflamasyon ve/veya enfeksiyon biyobelirteçlerini ise "nesnel olarak ölçülebilen ve tekrarlanabilirliği olan, seviyeleri normal veya patojenik bir sürecin göstergesi olan ve antibiyotik tedavisini yönlendirmede faydalı olan molekül" olarak tanımlanmalıdır (122).

İlk olarak 2005 yılında Uluslararası Sepsis Forumu tarafından düzenlenen bir konferansta septik hastaların yönetimi için biyobelirteçlerin yararlılığı, sistematik bir şekilde ele alınmıştır. Bu konferans raporunda, sepsis ölçülebilir bir patolojik süreçten ziyade konakçının enfeksiyona verdiği yanıtta kaynaklanan bir hastalık kavramıdır, bu kavram hem enfeksiyonun hem de enfeksiyona karşı oluşan yanıtın belgelenmesine dayanan karmaşık bir kavramdır ve bu yanıt nonspesifiktir. Bu yanıtta görevli biyobelirteçler; bir dizi farklı süreçte ortak olan hayati parametrelerdeki fizyolojik değişiklikleri vurgulayan parametrelerdir (123). Sepsiste bu biyobelirteçleri enfeksiyonu

ekarte etmek, erken tanı koymak, tedaviye erken başlamak, sepsisin ciddiyetini değerlendirmek, yoğun bakım ünitesine kabul hakkında karar vermek, klinik seyri değerlendirmek, tedaviyi değiştirme veya tedaviyi durdurmak amacıyla kullanılabilir (121). Sepsiste kullanılacak biyobelirteçler sepsisin biyolojisini yansıtmalı ve konakçının enfeksiyona verdiği yanıtın karakteristik biyokimyasal değişikliklerini kanıtlamalıdır.

Sepsiste kullanılan biyobelirteçler plazma düzeyindeki (kompleman sistemi, pıhtılaşma sistemi ve kallikrein-kinin sistemi) biyokimyasal değişiklikler ve sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri dahil olmak üzere çok sayıda mediyatör ve molekül gibi konakçı yanıtında etkileri olan hücresel elementlerin aktivasyonu veya down-regülasyonunun göstergelerine odaklanmıştır (121). Bu amaçla sepsiste çeşitli biyobelirteçler rutinde ve çalışmalarda kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin yanı sıra tam kan sayımı parametrelerinden olan toplam beyaz küre (BK), nötrofil ve natural killer (NK) hücrelerinin sepsiste yükseldiği gösterilmiştir, ancak tanı aracı olarak hiçbirisi tek başına bağımsız olarak yeterli değildir; kombine olarak diğer biyokimyasal tetkiklerle beraber değerlendirilmelidir (124). Son veriler, ağır hasara ve/veya sepsise karşı konakçı immün yanıtının proinflamatuvar ve antiinflamatuvar aşamalarının her iki yönünün de sıklıkla aynı anda meydana geldiğini göstermektedir (125).

Proinflamatuvar biyobelirteçler (CRP ve PCT)

• CRP

CRP esas olarak apoptoz veya nekroz sırasında ortaya çıkan veya patojenlerin yüzeylerinde bulunan spesifik moleküler konfigürasyonlara bağlanma yeteneğine sahip, kanda bulunan hepatik kökenli pentamerik bir akut faz proteinidir (126). Böylece inflamasyon sırasında plazmada artan konsantrasyonlarda bulunan enfeksiyon veya enflamasyonu takiben saatler içinde artar. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtıyla savunmaya katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (127). 1930'da Tillett ve Francis tarafından keşfedilmiştir ve tespit edilen ilk tanıma reseptörüdür (PRR) (128).

CRP, T hücreleri ve makrofajların salgıladığı IL-6 dahil tüm inflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımı sonrası inflamasyon, doku harabiyeti ve enfeksiyona karşı sitokin ilişkili ciddi olarak yükselir (127). CRP'in yarı ömrü sabit olup hepatik

üretim hızına ve CRP yükselten sebebin ciddiyetine göre değişir. Bu nedenle inflamasyon için ideal bir biyoişaretçidir (129,130). Kandaki CRP seviyesi, enfeksiyonlar ve sepsis dahil tüm inflamatuvar süreçlerde yükselir (128). CRP viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt edebilir. İnflamasyon veya doku hasarının başlamasından sonraki 6 saat içinde CRP'nin hepatik sentezi başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşır. Yaklaşık 18 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir (129). Duyarlılık avantajı sayesinde, CRP genellikle herhangi bir klinik özellik ortaya çıkmadan önce kanda tespit edilebilir. Ayrıca, dokudaki hasarın giderilme oranıyla paralel olarak düşer (130). Sepsiste artmış CRP seviyesi organ yetmezliği ve artmış ölüm riski ile de ilişkilidir (131). Gram pozitif bakteri sepsisine kıyasla gram negatif kaynaklı bakteri sepsisinde serum CRP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bunun da farklı bir immünomodülatör yanıtı işaret ettiği bildirilmiştir (132).

- **PCT**

PCT, kalsitonin hormonunun 116 amino asitli öncül proteindir. Tiroid bezindeki meduller nöroendokrin C hücreleri tarafından genellikle kanda yüksek kalsiyum seviyesine bir yanıt olarak salgılanır (133). Biyolojik açıdan PCT, monositlerin enfeksiyon bölgesine hareketine etki eden bir kemokin gibi davranan bir modülatördür. Buna ek olarak, sepsis sırasında proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonunda da rol alır (134). Prokalsitoninin üretim mekanizması, tam olarak anlaşılmamış olsa da periferik kandaki mononükleer hücreler ve karaciğer tarafından salgılanan lipopolisakkaritler ve sepsis ile ilgili sitokinlerin modülasyonu yoluyla üretildiği tespit edilmiştir (135).

Sağlıklı insanların kanında eser miktarda PCT konsantrasyonu bulunmakla birlikte, aktif bir enfeksiyon olduğunda yaklaşık 1000 kat artabilmektedir (136). Prokalsitonin düzeyinin enfeksiyondan 2 saat kadar sonra yükseldiği, 4 saat içinde saptanabilir hale geldiği, 6 saatte pik yaptığı ve 8 ila 24 saat boyunca seviyesini koruduğu düşünülmektedir. Bu olumlu kinetiği sayesinde, bir biyoişaretçi olarak PCT kullanılabilir ideal bir adaydır (137,138). Sepsis tanısında PCT kullanımı avantajlı olabilir, çünkü bakteriyel enfeksiyon harici nedenlerle yükselebilen diğer birçok biyoişaretçiden farklı olarak, PCT bakteriyel enfeksiyonlarda daha iyi özgüllüğe sahiptir. Doğrulanmış bakteriyel ve viral enfeksiyonları, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan, inflamatuvar vakaları ayırt edebildiği bilinmektedir (137,138). Serum PCT düzeyi sepsis şiddetiyle anlamlı bir korelasyon göstermekte ve uygun antibiyotik müdahalesiyle azaldığı saptanmıştır (139). Ayrıca, 0.1 ng/mL eşliğinin altındaki PCT

seviyelerinin bakteriyemi ihtimali bulunmadığını gösterdiği yönünde çalışmalar da yapılmıştır. Acil servisteki hastalar üzerinde 0.5 ng/mL cut-off değeriyle yapılan bir çalışmada, IL-6 ve CRP ile karşılaştırıldığında, PCT konsantrasyonunun sepsis ciddiyetindeki ve enfeksiyon olasılığındaki artışla birlikte arttığı ve PCT'nin sepsisi %73 duyarlılık ve %70 özgüllükle tahmin ettiği bulunmuştur (140,141). Adib ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, sepsis tanısı için PCT'nin CRP'den daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu, ancak CRP'nin PCT'den daha yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (142).

Sepsiste proinflamatuvar sitokinler

İnflamatuvar yanıtın fizyolojik habercisi olan sitokinler bakteriyel enfeksiyona karşı immün yanıtta endojen araçlar olarak üretilen küçük moleküllerdir. Glikoprotein yapıda olup temel rolleri bir hücreden diğerine bilgi veya sinyallerin iletilmesine aracılık etmektir. Sitokinler hedef hücre üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar ve bu hücrelerde değişikliklere neden olurlar. Sonuçta ikincil araçların sentezine ve salınımına yol açarlar. Patogenez sürecinde birçok sitokin rol oynar ve bunlarında tümü izole edilip karakterize edilmesine rağmen, bunlardan sadece beşi proinflamatuvar sitokinler olarak klinik öneme sahiptir. Klinik öneme sahip sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve interferonu içermektedir (143).

Sepsis biyobelirteçleri olarak rolleri açısından çeşitli sitokinler değerlendirilmiştir ve ümit verici sonuçları olan en önemlileri IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-8'dir. Çok sayıda çalışmada serum sitokin düzeylerinin sepsis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144,145). Artmış serum seviyelerinin ayrıca organ disfonksiyonu ve mortalite gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Sitokinler ile ilgili umut verici sonuçlara rağmen, göreceli duyarsızlıkları ve özgüllükleri nedeniyle tek başlarına ideal bir sepsis belirteci için gereken ilkelerin çoğunu yerine getirmede başarısız olurlar. Bu sitokinlerin tümü, enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtta rol oynar ancak artrit, miyokard infarktüsü, travma ve cerrahi gibi diğer inflamatuvar süreçleri olan hastalarda da seviyeleri yükselebilir (147).

Sepsiste nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO)

Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLO) ve trombositlerin lenfositlere oranı (PLO) birçok çalışmada kullanılan parametrelerdir çünkü bunlar kolayca elde edilebilir, hızlı uygulanabilir ve uygun maliyetlidir. Antimikrobiyal yanıtın sonra beklenen ilk yanıt,

nötrofil sayısındaki artıştır. Öte yandan, lenfositlerde apoptoz artışı, lenfositlerin marjinalleşmesi ve bazı lenfositlerin lenfatik sisteme yayılması nedeniyle lenfositopeni oluşur. (148). NLO sadece sepsiste değil koroner bypass, akut koroner sendrom ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda, bazı tümörlerde ve tromboembolik strokda kullanılabilecek prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (149,150,151). NLO ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda acil ve kritik hasta takiplerinin yapıldığı bakım ünitelerinde bakteriyemiği göstermekte CRP, lökosit ve nötrofil sayısına nazaran daha iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (152). PLO yeni kullanılmaya başlanmış inflamasyonu göstermede değerlendirilen bir parametredir. PLO düzeylerindeki yükselmelerin sepsis tanısı koymada değerli olduğu belirten çalışmalar vardır (153).

Sepsiste moleküler tanı

Pediyatrik sepsis tanısında geleneksel kan kültürlerine ek hızlı ve duyarlı bir çözüm olarak polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR), bakteriyel DNA saptanması olabileceği ileri sürülmüştür (154). Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleri patojenik mikropların nükleik asitlerinden elde edilen DNA'nın doğrudan saptanmasına dayanmaktadır (148). Çeşitli araştırmalarda, sepsisin erken ve kesin teşhisinde kan kültürlerine kıyasla PCR'nin önemli ölçüde daha yüksek pozitif sonuçlar verdiği bildirilmiştir (149,150). Ayrıca PCR antimikrobiyal ajanlara dirençli bakterilerin hızlı bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olur (155). Ek olarak PCR yöntemleri, laboratuvar kültürü zor olan bakterilerin tanımlanmasına olanak tanır (156).

PCR kullanımı, patojenin antimikrobiyal duyarlılık paterni hakkında bilgi veremiyor olmasına karşın, gerçek zamanlı PCR gibi bazı PCR'lerin uygulanması sayesinde DNA izolasyonu birkaç dakika ile birkaç saat arasında gerçekleştirilebilmektedir (157). Bu sayede, bakteriyel enfeksiyon erken dışlanarak hastanede kalış süresi ve maliyet azaltılabilir, antibiyotiklerin aşırı kullanımını düşürülebilir ve antimikrobiyal direnç potansiyeli de azaltılabilir. PCR'ın reaktif bakterilerde mevcut olabilecek daha az miktarda ki doğal kalıntı DNA'yı da amplifiye ederek yanlış pozitifliğe neden olabileceği unutulmamalıdır (158).

2.1.8. Sepsis tedavisi

Erken tanı ve zamanında uygun tedavi ile sepsis hastalarında prognoz iyidir. Sepsis tanısı genellikle yatak başında, hastaların geliş bulgularına göre ampirik olarak

konulmaktadır. Çoğunlukla bu hastaların ilk başvuru yerleri acil servisler olup bu hastalar için kritik olan ilk 1 saatin geçirildiği yerdir. Dolayısıyla acil ekibinin bu hastalara doğru tanı koyması ve uygun tedaviyi hızlı bir şekilde başlaması çok önemlidir.

Hava yolunun korunması, hipokseminin düzeltilmesi, sıvıların ve antibiyotiklerin erken uygulanması için venöz erişimin sağlanması sepsis ve septik şok hastalarının tedavisinde önceliklidir (4). Başvurudan itibaren ilk 3 saatte hastaların damar yolu açıldıktan sonra sıvı resüsitasyonu ve ampirik antibiyoterapi verilirken bir yandan laboratuvar (tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, karaciğer enzimleri, elektrolitler ve koagülasyon parametreleri) çalışmaları, serum laktat düzeyi, arteriyal kan gazı, iki ayrı kan kültür örneği ve odak taramasına yönelik diğer kültürler (örneğin; idrar kültürü, balgam kültürü gibi), şüphelenilen kaynağa yönelik görüntülemeler istenir. Antibiyoterapiden önce ilk 45 dakikada kan kültürlerinin alınması önemlidir. Antimikrobiyaller özellikle septik şoktaki hastalarda ilk bir saat içerisinde verilmesi mortaliteyi azaltmak için çok önemli olduğundan kültür ve görüntülemeler için ertelenmemelidir (4).

Sepsis hastaları acil servise başvurduğu andan itibaren oksijen desteği verilmeli ve pulse oksimetriyle oksijenizasyon sürekli izlenmelidir. Sepsise bağlı ensefalopati ve bilinç bozukluğu gelişen hastalarda artan solunum işini desteklemek ve hava yolu koruması için entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir (80,159).

Sepsis ve septik şok hastalarında sıvı verilmesi, birinci basamak tedavidir (4). Bu tedavinin ana amacı hipovolemiyi düzeltmektir. Hipovolemi tedavisi ile venöz dönüş ve kardiyak ön yük artar, sonucunda CO ve O₂ iletimi artar (150). Sepsis hastalarında sıvı tedavisinin 30 mL/kg dozunda hasta başvurusundan itibaren ilk bir saat içerisinde başlanması ve ilk üç saat içinde tamamlanması gerekir. İntravenöz sıvıların tercih edilen uygulama yöntemi sıvı boluslarıdır. Bu hastalarda OAB 65 mmHg ve 0.5 ml/kg/saat idrar çıkışı klinik uygulamada kullanılması önerilen hedeflerdir (4). Tercih edilecek sıvı ise dengeli kristaloidlerden normal salındır. Hastanın fazla miktarda kristaloid ihtiyacı olursa kristaloid yerine albümin kullanılması önerilmekte olup hipertonic nişasta solüsyonların kullanımı önerilmemektedir (4). Fizik muayene veya tek başına statik parametreler (örn. santral venöz basınç 8 ile 12 mmHg veya santral venöz oksijen saturasyonu \geq 70) yerine dinamik ölçümler sıvı resüsitasyonunun takibi için önerilmektedir. Pasif bacak kaldırma ile kardiyak atım ölçümü, sistolik kan basıncı veya

nabız basıncı, intratorasik basınç değişimlerine atım hacmi cevabı dinamik ölçümler içerisinde yer almaktadır. Septik şoklu hastalarda kapiller geri dolum da perfüzyon değerlendirilmesi açısından kullanılmalıdır. Artmış laktat düzeyi olan hastalarda laktat düşüşü resüsitasyona rehberlik edebilir. Enfeksiyona verilen genel yanıtın diğer ölçütlerinin de takip edilmesi faydalı olacaktır (örneğin, rutin laboratuvar çalışmaları, arteriyel kan gazları, mikrobiyoloji çalışmaları) (161).

Terapötik yanıt sıvılar ve ampirik antibiyotikler uygulandıktan sonra sık sık değerlendirilmelidir. Sıvı tedavisine çoğu hastada ilk 6 ila 24 saat içinde yanıt alınır, ancak iyileşme günler veya haftalar sürebilir.

Özellikle septik septik şoklu hastalar olmak üzere sepsis ve septik şok olma olasılığı yüksek olan hastalarda antimikrobiyallerin başvurudan itibaren bir saat içerisinde verilmesi önerilir. Sepsis olma ihtimali olan ancak şokta olmayan hastalarda enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan diğer akut hastalık durumlarının hızlıca değerlendirilmesi ve bu değerlendirmeden sonra hastada enfeksiyon saptanırsa sepsis tanısı alır almaz ilk üç saat içinde antimikrobiyallerin uygulanması önerilir. Antimikrobiyaller enfeksiyon olasılığı düşük olan ve şokta olmayan hastalarda yakın monitorizasyona devam edilerek ertelenebilir. Antimikrobiyal başlama kararı için klinik değerlendirme ile prokalsitonin düzeyinin birlikte kullanılması önerilmektedir (161).

Yoğun bakım ihtiyacı olan sepsis ve septik olan hastaların 6 saat içinde yoğun bakıma devredilmesi önerilmektedir (161). Enfeksiyonu kesinleşmemiş ancak sepsis veya septik şoktan şüphelenilen hastalarda sürekli olarak tekrar değerlendirme, alternatif tanıların araştırılması ve hastalığa neden olan alternatif nedenlerin gösterilmesi durumunda ampirik antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilir (161).

Seçilecek ampirik antimikrobiyal ajan MRSA (metisilin dirençli stafilokokkus aureus) ihtimali yüksek ya da düşük olsun MRSA'yı da kapsayan antimikrobiyal ajan seçilmelidir. Yüksek ya da düşük olasılıkla çoklu ilaca direnci (MDR) olan hastalarda ampirik tedavi de tek gram negatif etkinliği olan ajan yerine ikili gram negatif etkinliği olan ajan tercih edilmelidir. Antifungal ajanların fungal enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (161).

Sepsis ve septik şokta seçilecek antimikrobiyal ajanın seçimi karmaşık olabilir ve bu seçim hastanın öyküsüne, komorbiditelerine, immün kusurlarına, klinik duruma, şüpheli enfeksiyon bölgesine, invaziv cihazların varlığına, Gram boyama verilerine ve

lokal prevalans ve direnç modellerine göre yapılmalıdır (4). Günlük yeniden değerlendirme ve takipler ile antimikrobiyal ajanların azaltılması ya da kesilmesine karar verilmelidir. Yeterli kaynak kontrolü sağlandı ise antimikrobiyal ajanların daha kısa süre kullanılması öneriliyor. Yeterli kaynak kontrolü sağlandı ancak antimikrobiyal tedavinin optimal süresi belirlenemeyen hastalarda klinik değerlendirme ve prokalsitoninin birlikte kullanılması önerilir (161).

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif kalan ancak dinamik ölçümlerle de sıvı açığı olmadığı teyit edilen sepsisli hastalar için vazopresör ajanların (noradrenalin, adrenalin ve dopamin) kullanılması önerilir ve bu ajanlardan noradrenalin ilk tercih edilecek ajandır. Norepinefrinin bulunmadığı ortamlarda, alternatif olarak epinefrin veya dopamin kullanılabilir. Ayrıca MAP artırmak için noradrenalin dozunun artırılması gerekiyorsa tedaviye vazopressin eklenerek noradrenalin dozu azaltılmalıdır. Noradrenalin ve vazopressin tedavisine rağmen halen yeterli MAP sağlanamayan hastalarda adrenalin de eklenmesi önerilir. Yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncı rağmen inatçı hipoperfüzyonlu septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan erişkin hastalarda noradrenalin yanına dobutamin eklenebilir veya adrenalin tek başına kullanılabilir. Ayrıca levosimendan inatçı hipoperfüzyonu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (161).

İnvaziv monitörizasyon ve noninvaziv monitörizasyonun her ikisinde septik şoklu hastaların arteriyel kan basıncı takibinde tercih edilmelidir. Vazopressör ajan ihtiyacı olan hastalarda zaman kaybına neden olmamak için vazopressör santral yol açılana kadar periferik yoldan verilebilir. Septik şoku olan ve vazopressör ihtiyacı devam eden hastalarda intravenöz kortikosteroid önerilir. Kullanılacak kortikosteroid her 6 saatte bir 50 mg şeklinde veya sürekli infüzyon olarak verilen 200 mg/gün dozunda intravenöz hidrokortizondur. Hidrokortizon başlangıçtan en az 4 saat sonra norepinefrin veya epinefrin dozunun ≥ 0.25 mcg/kg/dk olduğunda başlanması önerilmektedir.

Kan tranfüzyonu için kısıtlayıcı tranfüzyon stratejisi yerine restriktif tranfüzyon stratejisi yani hastanın klinik durumuna göre (myokard iskemisi, şiddetli hipoksemi, akut kanama gibi durumların değerlendirilmesi) yapılması önerilmektedir (161).

Kontrol altına alınmamış enfeksiyon odakları tek başına antibiyotiklere cevap vermeyebileceğinden enfeksiyon odağını ve mikrobiyal çoğalmayı ortadan kaldırmak için tüm fiziksel önlemler mümkün olan en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir, Sağ kalım yetersiz kaynak kontrolünden olumsuz etkileneceğinden kaynak kontrolünün kısa sürede yapılması gerekmektedir. Kaynak kontrolünün optimal zamanlaması tam olarak bilinmemektedir, ancak kılavuzlara göre tanıdan sonra 6-12 saatten fazla sürmemelidir (4). Sepsis ve septik şokun kaynağı olarak damar içi cihazlar ise o cihazlar çıkarılıp başka damar yolları açılmalıdır.

Sepsisin tetiklediği hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen noninvaziv mekanik ventilasyon yerine tercih edilmelidir (4). Sepsis kaynaklı hipoksemik solunum yetmezliği olan yetişkinlerde konservatif oksijen hedeflerinin kullanımına ilişkin ve invaziv ventilasyona kıyasla non-invaziv ventilasyonun kullanımına ilişkin bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Sepsis kaynaklı ARDS'li yetişkinler için, yüksek tidal volüm stratejisi (>10 mL/kg) yerine düşük tidal volümlü bir ventilasyon stratejisi (6 mL/kg) kullanılmasını önerilmektedir (4). Yine solunum yetmezliği olup ARDS'i olmayan hastalarda düşük tidal hacim uygulanması öneriliyor. Sepsis kaynaklı şiddetli ARDS'li olan erişkin hastalarda 30 cm H₂O plato basıncı şeklinde bir üst sınır hedefi ve orta şiddetli ARDS'si olan hastalarda da yüksek PEEP kullanılması önerilmektedir. Sepsis kaynaklı orta-şiddetli ARDS'li yetişkinler için günde 12 saatten fazla pron ventilasyon kullanılmasını öneriliyor (161).

Stres ülser profilaksisi gastrointestinal kanama risk faktörleri olan hastalarda uygulanmalıdır. Sepsisli hastalarda kontraendikasyon yoksa venöz tromboemboli profilaksisi de sağlanmalıdır; düşük molekül ağırlıklı heparin unfraksiyone heparine tercih edilir. Sepsis ve septik şoklu hastalarda akut böbrek hasarı gelişir ise sürekli ya da aralıklı renal replasman tedavisi öneriliyor. Bu hastalarda kan şekeri ≥ 180 mg/dl ise insülin tedavisine başlanmalıdır. Akut böbrek hasarı ve şiddetli metabolik asidemisi (pH ≤ 7.2) olan septik şoklu hastalarda sodyum bikarbonat kullanımı önerilir. Enteral beslenebilen erişkin hastalarda 72 saat içinde enteral beslenmeye başlanmalıdır (161).

2.2. Brain natriüretik peptit (BNP)

İlk kez domuz beyninden izole edildiği için 'brain natriüretik peptit' olarak adlandırılan ancak kardiyak mşyositlerde üretilen natriüretik peptit ailesinin bir

üyesidir. Preprohormon olarak 134 aminoasit içeren bir yapıda üretilir. 26 aminoasitlik sinyal peptidinin ayrılmasından sonra 108 aminoasitlik prohormon yapısına yani proBNP dönüşür. Pro-hormon olarak kana sekrete edildikten sonra 108 aminoasit içeren pro-BNP 'furin' proteazı tarafından parçalanır. 76 aminoasitten oluşan N-terminal pro-BNP ve 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid yapı meydana gelir. 32 aminoasitlik C-terminal BNP aktif hormon olarak görev yapar (162).

BNP diğer kardiyak nörohormonlar gibi volüm yükü veya basınç artışı sonucunda gelişen miyokardiyal duvar gerilimine yanıt olarak ventriküler miyokard hücrelerinde sentezlenir (163). Sağlıklı organizmada kardiyak peptidlerin başlıca kaynağı atrium olmakla birlikte, kronik kalp yetmezliğindeki duvar basıncı artışında ventriküler natriüretik peptid olan BNP'nin üretimi artar (164). Kardiyak nörohormonların sentezi için başlıca uyarı kardiyak duvar geriminin artmasıdır. Ayrıca egzersiz, hipoksi, myokardial iskemi ve aritmi de BNP üretimi için uyarıcıdır (165,166). İnvitro deneysel çalışmalarda parakrin ve endokrin yolla Anjiyotensin II, Endotelin I ve NO gibi nörohormonların da kardiyak BNP üretimini uyardıkları gösterilmiştir (167,168).

BNP'nin kandaki yarı ömrü yaklaşık olarak 22 dakika ve N-terminal pro-BNP'nin yarı ömrü ise yaklaşık 120 dakikadır. BNP son iki saat içerisinde pulmoner kapiller wedge basıncını doğru olarak yansıtabilirken N-terminal pro-BNP ise son 12 saat içerisinde hemodinamik dengede meydana gelen anlamlı değişiklikler hakkında fikir verir (169). Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda plazmada N-terminal proBNP konsantrasyonu, BNP'den 2-10 kat daha fazla yükselir. Bu nedenle, NT-proBNP sol kalp yetmezliğinde BNP'den daha iyi belirteç olarak kabul edilir (170).

Natriüretik peptidlerin biyolojik etkilerini hücre içi guanosine 3',5'-monofosfat (cGMP) düzeyini artırarak yaptıkları düşünülmektedir. Santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek, diürezis, natriürezis ve vazodilatör etkileri ile sıvı-elektrolit dengesini düzenler. Natriüretik peptidler diürez ve natriürez renale hemodinamiyi ya da direkt tübuleri etkileyerek sağlar (171). Ayrıca koroner arterleri genişleterek, miyokardiyal prelo ve afterloju düşürerek egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye iyileştirirler. Ek olarak pulmoner vasküler rezistans ve santral basıncı da düşürürler (172).

Böbreklerde afferent arteriyolarda dilatasyon ve efferent arteriyolarda vazokonstriksiyon yaparak glomerül filtrasyon hızını artırır. Anjiyotensin-II'yi inhibe ederek proksimal tübülde su ve sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederken, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloklayarak natriürez ve diürezi arttırmaları. Vasküler düz kaslarda relaksasyon ile arter ve venlerde dilatasyona neden olarak kalp ard ve ön yükünü azaltır (173). Miyositlerde de relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler (174,175). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, atrial doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCWP) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojileride önlediğine inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (175).

BNP kardiyak önyükü refleks taşikardi oluşturmadan azaltır. Bu etki muhtemelen vagal stimulusla, santral sinir sisteminden sempatik uyarımın supresyonuyla ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalmasıyla olmaktadır (176).

2.2.1. BNP klinik kullanımı

BNP, kardiyak volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi sonucunda ventriküllerden üretilip salındığı için, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıkları gibi belirgin sol ventrikül disfonksiyonu ile seyreden hastalıkların erken tanı, tedavi cevabı ve prognoz tayininde kullanılmaktadır (177). Çalışmalarda BNP ile ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basınç arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (177,178). BNP düzeylerinin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. Dekompans kalp yetersizliği olanlarda BNP düzeyinde belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (179). Sağ kalp yetmezliğine neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve PTE'de de BNP düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir (180).

Yapılan çalışmalarda BNP ile akut koroner sendrom (AKS) prognoz tayini ve komorbidite durumları arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. AKS'da erken dönem BNP yüksekliğinin kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (181). Akut koroner sendrom tanısında kullanılan kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB fraksiyonu (CK MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve troponinler gibi biyokimyasal

belirteçlerin ortak özelliği hasar görmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. BNP ise bunlardan farklı olarak sadece ölmüş kas hücrelerinden değil ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu canlı kas hücrelerinden de salınmaktadır erken dönem BNP artışının ise miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku genişliği ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (182,183,184). Miyokart infarktüsü tanısıyla yatırılan hastalarda saptanan BNP yüksekliğinin erken dönemde mortalite artışıyla birlikte olduğu ve BNP yüksekliği olan grupta kalp yetmezliği gelişimi ve ani kardiyak ölüm sıklığının da daha fazla olduğu saptanmıştır (185). Bir çalışmada unstabil angina pektorisli hastalarda ilk 3 saatte saptanan BNP düzeyindeki yüksekliğin artmış kısa dönem mortalite ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (186).

BNP'nin kapak hastalıkları ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bunların arasında özellikle aort darlığı olan hastalarda, BNP düzeylerinin sol ventrikül diyastol sonu duvar basıncı ve sol ventrikül hipertrofi miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (180,187).

Sepsis, kardiyovasküler ve renal sistemlerin yaralanması ve disfonksiyonu gibi belirgin olan çoklu organ disfonksiyonu ile ilişkilidir (27,188). Sepsisli hastalarda kardiyak disfonksiyon dolaşım yetmezliği, septik kardiyomiyopati ve miyokardiyal hasar ve refrakter şokun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir. BNP ve NT-proBNP salınımı sepsisli hastalarda ventrikül disfonksiyonlu myositlerde gerilme, IL 1, CRP ve BNP gen ekspresyonunu ve salınımını destekleyen kardiyotrofin 1 gibi proinflamatuvar moleküller tarafından uyarılır (29,189,190). Ek olarak, sıvı resüsitasyonu, böbrek yetmezliği ve katekolamin infüzyonları gibi faktörler ventriküler fonksiyondan bağımsız olarak BNP/NT-proBNP seviyelerinde yükselmeye yol açar (191). BNP ve NT-proBNP'nin sepsisli hastalarda sıklıkla yükselir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde yapılan iki ayrı çalışmada, BNP değerleri ileri yaşlarda ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (193). BNP ve NT-proBNP için optimal eşikler, sepsis ve septik şoklu hastalarda kısa vadeli mortalite tahmini için 622 pg/mL ve 4000 pg/mL olarak hesaplanmıştır (191,194).

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif gözlemsel çalışmaya İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 2021/149 numaralı etik kurul onamı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmamıza 01 Temmuz 2021 ile 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 18 yaş üstü enfeksiyon ve/veya şüpheli enfeksiyon kliniği ile başvuran ve bir enfeksiyon tanısı alan, SOFA skoru 2 ve üzeri olan çalışmaya katılmak için kendisinden veya yakınından yazılı aydınlatılmış onam alınan 175 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş üzeri enfeksiyon tanısı alan, SOFA skoru ≥ 2 ve ekokardiyografide kalp yetmezliği tespit edilmeyen hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 18 yaş altı
- Başka nedenli son dönem organ yetmezliği
- Kalp yetmezliği (sol, sağ, konjestif ve diastolik)
- Kapak yetmezlikleri
- Böbrek yetmezliği
- Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hastalar
- Travma hastaları
- Gebelik
- Antibiyoterapi başlanmayan hastalar
- Başvuru SOFA skoru 2'nin altında olan
- Akut myokard infarktüsü
- Gebeler
- Acilde kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan hastalar
- Aydınlatılmış onam alınmayan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

3.3. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan hastaların acil servise ilk geliş verileri daha önceden hazırlanmış standart çalışma formlarına kaydedildi. Hazırlanan bu çalışma formlarında hastaların adı-soyadı, dosya numaraları, başvuru tarihleri, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları ve önceden kullandığı ilaçlar, acil servise başvuru şikayetleri, acil serviste kalış süreleri, vital bulguları [ateş ($^{\circ}\text{C}$), nabız (atım/dakika), solunum sayısı (soluk/dakika), sistolik ve diastolik kan basınçları (mmHg) ve % oksijen saturasyonu], tam kan sayımı (beyaz küre, hemoglobin, trombosit sayısı), serum glukozu, karaciğer enzimleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP), total bilirübin], amilaz, lipaz, CRP, troponin I, NT-proBNP, böbrek fonksiyon testleri (kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin), elektrolitler, arteriyel kan gazları, laktat, prokalsitonin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR) düzeyleri, ekokardiyografi sonuçları, enfeksiyon kaynağı, tanıları, enfeksiyon odağına yönelik istenilen görüntülemeler ve sonuçları, alınan kültürler ve sonuçları, acil serviste uygulanan tedaviler (antibiyoterapi, sıvı resüsitasyonu, vazopressör kullanımı, invazive girişimler, entübasyon), yoğun bakım ve servise yatış ve yatış süreleri, hastane sonlanımları (taburculuk ve hastane mortalitesi) ve 28inci gün mortaliteleri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden erişilmiş olup veriler toplanarak bu standart formlara kaydedildi. Yine bu hastaların başvuru sırasında glasgow koma skoru (GKS), SOFA skoru, mortality in emergency department sepsis skoru (MEDS), national early warning score (NEWS) ve modified early warning score (MEWS) hesaplanarak bu forma kaydedildi. Acile başvuru sırasında mevcut olan organ yetmezlikleri önceki çalışmalara göre yapıldı (12,188). Febril nötropeni (nötropenik ateş) sepsisin klinik bulguları ya da ateş ile birlikte absolüt nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/\text{L}$ olması ya da $1.0 \times 10^9/\text{L}$ altına düşmesi olarak tanımlanmıştır (195). Çalışmaya alınan tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı.

Hastaların sepsis ve septik şok tanısı sepsis-3 kriterlerine göre yapıldı (1). Sepsis tanısı alan tüm hastalar surviving sepsis rehberi ve bir saatlik demete uygun olarak acil serviste yönetildi. Enfeksiyon hastalıkları kliniğinden konsültasyon istendi. Şüpheli enfeksiyon odağına ve tahmin edilen etkene göre antimikrobiyal tedavi 1 saat içerisinde başlandı. Sıvı resüsitasyonu ve hastanın ortalama arter basıncına göre ihtiyaç duyan hastalara vazopressör desteği başlandı. Bu hastaların acil servise başvuru anlarından

itibaren 2 adet damar yolu açıldı, monitörize edildi, oksijen ve sıvı resüsitasyonuna başlandı. Damar yolu açılırken hastalardan tanıya yönelik laboratuvar testleri alındı. Yine bu hastalardan Covid-19 PCR testi, tam idrar tetkiki ve kültürler (kan, idrar, trakeal aspirat, yara yeri vs) gönderildi. Hastanın enfeksiyon odağına yönelik posterior-anterior akciğer grafisi, abdomen ultrasonografi gibi görüntülemeler de yapıldı.

3.4. İstatistiksel Verilerin Analizi

Çalışmanın amacı NT-proBNP'nin kardiyovasküler yetmezliği ve mortalite üzerindeki prediktif değerinin araştırılması olduğundan çalışmada istatistiksel analiz hastanede yattığı süre içinde yaşayıp yaşamadığına ve kardiyovasküler yetmezliği olup olmamasına göre farklı 2 gruba kategorize edilerek istatistiksel analiz yapıldı. İstatistiksel verilerin analizinde Windows için SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) 17.0 nolu sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik (nitel) değişkenler için sayı ve yüzdelere, sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna göre ki-kare ya da Fisher's exact testler kullanılarak incelendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler unpaired t test ve normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testleri kullanılarak incelendi. p değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ortalama NT-proBNP değerine göre hastane mortalitesi ve kardiyovasküler yetmezlik gelişme riskini tahmin etmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Hastane mortalitesi için hesaplanan NT-proBNP cut off değerine göre hastane sağ kalım süreleri ve 28 günlük sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.

Hasta karakteristikleri, semptomlar, altta yatan hastalık, tanı ve laboratuvar değer gruplarının sağkalım üzerindeki etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince acil servise toplam 29099 hasta başvurmuştur ve bu hastaların 506 (%) sepsis ve septik şok tanısı aldı. Sepsis ve septik şok tanımı ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 175 (%35) hasta değerlendirildi. Bu hastaların 114'ü (%65) erkek ve yaş ortalamaları 68 ± 15 idi. Çalışmaya alınan hastaların 79'u (%45) acil servise başvuruları sırasında septik şok tanısı aldı. Yine bu hastaların 105'i (%60) yoğun bakıma yatırıldı. Çalışmaya alınan sepsis ve septik şoklu hastaların 28inci gün mortalitesi %35 (60 vaka) ve hastane içi mortaliteleri %42 (73 vaka) oranında bulundu. Sadece septik şoku olan hastaların hastane içi mortalite oranı %61 (48 vaka) ve 28 günlük mortalite oranı %47 (37 vaka) oranında tespit edildi. Çalışmaya alınan 175 hastanın 96'sında (%54.8) sadece sepsis tanısı aldı. Sepsis tanılı hastaların hastane içi mortalite oranı %26 (25 vaka) ve 28 günlük mortalite oranı ise %24 (23 vaka) olarak bulundu.

Tablo 4.1'de yaşayan ve ölen hastaların hasta karakteristikleri ve univariate analiz sonuçları sunulmuştur. Yaşayan hastaların 89'unda (%87) ve ölen hastaların 70'inde (%96) altta yatan bir ya da daha fazla hastalık mevcuttu. Altta yatan hastalığı olmayan hastaların hayatta kalma şansı daha yüksek bulundu ($p=0.042$). Yaşayan grupta düşük oranda organ yetmezliği geliştiği görüldü ($p=0.003$). Ölen grupta yüksek oranda kardiyovasküler, metabolik, solunum, nörolojik ve karaciğer yetmezliği mevcuttu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, ve $p=0.001$, sırasıyla). Ölen grupta, ortalama MEDS skoru, NEWS skoru, SOFA skoru yaşayan gruptan daha yüksek iken ortalama GKS daha düşük bulundu ($p<0.001$, $p=0.022$, $p<0.001$ ve $p=0.001$, sırasıyla). Yaşayan grup ile ölen grupta ortalama MEWS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ölen grubun yoğun bakıma yatırılma oranı ve ortalama yoğun bakım yatış süreleri daha yüksek iken acil serviste kalış süreleri daha kısaydı ($p=0.13$, $p<0.001$ ve $p=0.001$, sırasıyla). Malignite olan hastalarda septik şok oranı %49 (36 vaka) iken malignite olmayan hastalarda septik şok oranı %51 (37 vaka) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 4.1. Yaşayan ve ölen hastaların demografik verileri ve univariate analizleri

	Genel (n=175)	Yaşayan (n=102)	Ölen (n=73)	p
Yaş (ortalama±SD)	68±15	68±15	69±14	0.736
Cinsiyet (E/K)	114/61	66/36	48/25	0.508
MEDS score [median (min-max)]	8 (0-23)	5 (0-20)	11 (0-23)	<0.001
GKS [median (min-max)]	15 (3-15)	15 (3-15)	15 (3-15)	0.001
NEWS skoru [median (min-max)]	3 (0-15)	3 (0-12)	4 (0-15)	0.022
MEWS skoru [median (min-max)]	2 (0-10)	2 (0-9)	2 (0-10)	0.489
SOFA skoru [median (min-max)]	4 (2-12)	4 (2-12)	5 (2-20)	<0.001
Altta yatan hastalık [no. (%)]				
<i>Malignite*</i>	73 (%42)	33 (%32)	40 (%55)	0.002
<i>Hipertansiyon</i>	52 (%30)	30 (%29)	22 (%30)	0.524
<i>Nörolojik**</i>	36 (%21)	21 (%21)	15 (%21)	0.575
<i>Diyabetes mellitus</i>	30 (%17)	14 (%14)	16 (%22)	0.113
<i>Koroner arter hastalığı</i>	21 (%12)	12 (%12)	9 (%12)	0.545
<i>KOAH***/Astım bronşiale</i>	14 (%8)	9 (%9)	5 (%7)	0.429
<i>Diğer****</i>	27 (%15)	18 (%18)	9 (%12)	0.229
<i>Altta yatan hastalık yok</i>	16 (%9)	13 (%13)	3 (%4)	0.042
Organ yetmezliği [no. (%)]				
<i>Kardiyovasküler</i>	81 (%46)	33 (%32)	48 (%66)	<0.001
<i>Böbrek</i>	79 (%45)	46 (%45)	33 (%45)	0.555
<i>Metabolik</i>	72 (%41)	28 (%27)	44 (%60)	<0.001
<i>Hematolojik</i>	55 (%31)	28 (%27)	27 (%37)	0.120
<i>Solunum</i>	52 (%30)	16 (%16)	36 (%49)	<0.001
<i>Nörolojik</i>	44 (%25)	16 (%16)	28 (%38)	0.001
<i>Karaciğer</i>	27 (%15)	8 (%8)	19 (%26)	0.001
<i>Barsak</i>	11 (%6)	7 (%7)	4 (%5)	0.484
<i>Tek organ</i>	19 (%11)	12 (%12)	7 (%10)	0.421
<i>2 organ</i>	44 (%25)	23 (%23)	21 (%29)	0.224
<i>3 organ ve üzeri</i>	78 (%45)	47 (%46)	31 (%30)	0.375
<i>Organ yetmezliği yok</i>	35 (%20)	20 (%20)	15 (%15)	0.513
Kültürde üreme	67 (%38)	41 (%40)	26 (%36)	0.325
Yoğun bakım yatış [no. (%)]	130 (%74)	69 (%67)	61 (%84)	0.013
Acilde kalış süreleri (saat)	5 (1-14)	6 (1-14)	4 (1-12)	0.001
Hastane yatış süresi (gün)	14±12	12±8	15±15	0.694
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	8±11	4±8	12±14	<0.001

*Malignite: solid organ ve hematolojik malignansiler; **Nörolojik: Serebrovasküler olay, demans, parkinson, Alzheimer, multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz; ***KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ****Diğer: Karaciğer nakil, böbrek nakil, bullöz pemfigus, hipotiroidi, çölyak hastalığı, gut, abdominal cerrahi, kollajen doku hastalığı, şizoaffektif bozukluk, romatoid artrit, tuberoskleroz, periferik arter hastalığı, hidrosefali

Tablo 4.2’de ölen ve yaşayan hastaların acile başvuru sırasındaki şikayetleri özetlenmiştir. Tüm hastaların en sık başvuru şikayeti sırasıyla ateş (77 vaka, %44), nefes darlığı (70 vaka, %40), genel durum bozukluğu (69 vaka, %34), karın ağrısı (50

vaka, %29) ve öksürük-balgam (41vaka, %23) bulundu. Ölen hasta grubunda genel durum bozukluğu, nefes darlığı, öksürük- balgam ve bilinç değişikliği şikayeti yaşayan gruptan daha yüksek bulundu ($p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.001$ ve $p=0.004$, sırasıyla). Ateş ve dizüri-hematüri şikayeti yaşayan grupta daha yüksekti ($p=0.022$ ve $p=0.031$, sırasıyla).

Tablo 4.2. Ölen ve yaşayan hastaların acile başvuru sırasındaki şikayetleri

	Toplam (n=175)	Yaşayan (n=102)	Ölen (n=73)	<i>p</i>
Ateş	77 (%44)	52 (%51)	25 (%33)	0.020
Nefes darlığı	70 (%40)	31 (%30)	39 (%53)	0.002
Genel durum bozukluğu*	69 (%34)	29 (%28)	40 (%55)	<0.001
Karın ağrısı	50 (%29)	31 (%30)	19 (%26)	0.324
Öksürük-balgam	41 (%23)	15 (%15)	26 (%36)	0.001
Dizüri-hematüri	33 (%19)	25 (%25)	8 (%11)	0.031
Bilinç değişikliği	33 (%19)	12 (%12)	21 (%29)	0.004
Bulantı-kusma	27 (%15)	18 (%18)	9 (%12)	0.229
İştahsızlık	23 (%13)	14 (%14)	9 (%12)	0.487
Halsizlik	21 (%12)	12 (%12)	9 (%12)	0.545
Göğüs ağrısı	13 (%7)	8 (%8)	5 (%7)	0.524
Ağrı	9 (%5)	5 (%5)	4 (%5)	0.299
İshal	8 (%5)	5 (%5)	3 (%4)	0.555
Yan ağrısı	7 (%4)	6 (%6)	1 (%1)	0.132
Diğer*	26 (%15)	19 (%19)	7 (%10)	0.073

Ağrı: Tüm vücut ağrısı, bacak ağrısı, baş ağrısı, kol ağrısı, omuz ağrısı, kalça ağrısı vs.

Tablo 4.3’de yaşayan ve ölen hastaların acil servise başvuru sırasında ilk ölçülen vital bulguları, laboratuvar verileri ve univariate analiz sonuçları verilmiştir. Ölen hastaların vital bulgularından ortalama arter basıncı yaşayan hastalardan daha düşük bulundu ($p=0.023$). Ancak ölen ve yaşayan hastaların ateş, nabız ve solunum sayılarının ortalamaları birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Ölen grupta yaşayan gruba göre kan üre nitrojen, INR, AST, bilirübin, laktat, NT-proBNP ve troponin I değerleri daha yüksek bulundu ($p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.040$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Ayrıca ölen grupta yaşayan gruba göre plazma albümin düzeyleri daha düşüktü ($p<0.0001$). Hastaların %91’inde (159 vaka) NT-proBNP 300 pg/mL üzerindedir. Kardiyovasküler yetmezlik olan hastaların 76’sında(%94) NT-proBNP 300 pg/mL üzerinde bulundu.

Tablo 4.3. Yaşayan ve ölen hastaların acil servise başvuru sırasındaki ilk vital bulguları, laboratuvar verileri ve univariate analiz sonuçları

	Toplam (ortalama±SD)	Yaşayan (ortalama±SD)	Ölen (ortalama±SD)	p
Vital Bulgular				
<i>Ateş (°C)</i>	36.9±0.9	36.9±0.9	36.7±0.9	0.012
<i>Ortalama arter basıncı (mmHg)</i>	81±21	83±19	77±26	0.023
<i>Nabız (atım/dakika)</i>	95±22	95±22	94±22	0.706
<i>Solunum sayısı (soluk/dakika)</i>	21±4	21±3	22±4	0.203
Laboratuvar bulguları				
<i>Beyaz küre (10³ hücre/mm³)</i>	14±9	13±9	15±10	0.517
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>	11.4±2.6	11.5±2.3	11.2±3.1	0.513
<i>Trombosit sayısı (10³ hücre/mm³)</i>	222±135	225±136	219±123	0.875
<i>aPTT (saniye)</i>	35±19	33±14	38±25	0.174
<i>International normalized ratio</i>	1.4±0.6	1.4±0.5	1.5±0.7	0.001
<i>Serum glukoz düzeyi (mg/dL)</i>	163±110	156±85	173±240	0.781
<i>Kan üre nitrojeni (mg/dL)</i>	46±32	41±30	52±33	0.009
<i>Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)</i>	1.7±1.1	1.6±0.9	1.8±1.2	0.288
<i>C-Reaktif protein (mg/dL)</i>	14±9	14±9	14±10	0.784
<i>AST (U/L)</i>	91±204	89±247	95±130	0.040
<i>ALT (U/L)</i>	65±139	67±171	64±79	0.084
<i>Bilirübin (mg/dL)</i>	1.4±1.2	1.2±1	1.6±1.4	0.009
<i>Albümin (mg/dL)</i>	3.1±0.7	3.3±0.6	2.9±0.6	<0.001
<i>Prokalsitonin düzeyi (ng/mL)</i>	12±22	12±22	13±23	0.711
<i>Laktat düzeyi (mmol)</i>	2.5±2	2±1.4	3.2±2.4	<0.001
<i>NT-proBNP (pg/mL)</i>	5683±8318	3962±6348	8089±10032	<0.001
<i>Troponin I (pg/mL)</i>	217±954	191±840	262±1123	<0.001

Yaşayan ve ölen hastaların şüpheli ya da tanımlanmış enfeksiyon kaynağı Tablo 4.4'te özetlendi. 175 hastada tespit edilen enfeksiyon kaynağı alt solunum yolları enfeksiyonu (pnömoni, apse vs) (77 vaka, %44), idrar yolu enfeksiyonu (53 vaka, %30), kolanjit/kolesistit (21 vaka, %12) ve intrabdominal apse (12 vaka, %7) tespit edildi. Bu hastaların 79'unda (%45) acile başvuru sırasında septik şokta olduğu görüldü. Ölen hasta grubunda pnömoni ve septik şok yüksek oranda bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Yaşayan grupta ölen gruba göre idrar yolu enfeksiyonu ve kolanjit/kolesistit oranı daha yüksekti ($p=0.002$ ve $p=0.005$, sırasıyla). Ayrıca 13 (%7) hastada Covid-19 enfeksiyonu mevcuttu.

Tablo 4.4. Yaşayan ve ölen hastaların enfeksiyon kaynağı ve univariate analiz sonuçları

Olası enfeksiyon odağı [no. (%)]	Toplam (n=175)	Yaşayan (n=102)	Ölen (n=73)	p
<i>Pnömoni</i>	77 (%44)	32 (%31)	45 (%62)	<0.001
<i>İdrar yolu enfeksiyonu</i>	53 (%30)	40 (%39)	13 (%18)	0.002
<i>Kolanjit/kolesistit</i>	21 (%12)	18 (%18)	3 (%4)	0.005
<i>İntrabdominal apse</i>	12 (%7)	8 (%8)	4 (%5)	0.385
<i>Selülit/abse</i>	8 (%5)	6 (%6)	2 (%3)	0.276
<i>Gastroenterit</i>	8 (%5)	5 (%5)	3 (%4)	0.555
<i>Kaynak bulunamayan</i>	7 (%4)	3 (%3)	4 (%5)	0.321
<i>Diğer</i>	19 (%11)	8 (%8)	11 (%15)	0,103
<i>Septik şok</i>	79 (%45)	31 (%30)	48 (%65)	<0.001

Diğer: Menejit, ensefalit, fornier gangreni, septik artrit, nötropenik ateş, kateter enfeksiyonu, peritonit, yatak yarası

Tablo 4.5'te hastaların kültür sonuçları sunulmuştur. Herhangi bir kaynaktan alınan örneklerde toplam 67 (%38) hastada kültürde üreme tespit edilmiştir. Elli (%30) hastada idrar, 20 (%11) hastada kan, 13 (%7) hastada trakeal aspirat ve 7 (%4) hastada yara yeri/apse kültüründe üreme olmuştur. Trakeal kültürde sırasıyla en sık tespit edilen mikroorganizma *Klebsiella pneumonia* (5 vaka, %7), *Staf. aureus* (4 vaka, %2), *Pseudomonas aeroginoza* (2 vaka, %1) ve *E. coli* (2 vaka, %1) bulundu. İdrar kültüründe en sık *E. Coli* (32 vaka, %18), *Klebsiella pneumonia* (10 vaka, %6) ve *Pseudomonas aeroginoza* (4 vaka, %2) tespit edildi. Kan kültüründe en sık etken *E. coli* (7 vaka, %4), *Staf. aureus* (4 vaka, %2), *Klebsiella pneumonia* (4 vaka, %2) ve *Acinetobacter baumannii* (3 vaka, %2) tespit edildi. Yara kültüründe en sık etkenler ise *E. Coli* (2 vaka, %1), *Acinetobacter baumannii* (2 vaka, %1), *Klebsiella pneumonia* (1 vaka, %1) ve *Pseudomonas aeroginoza* (1 vaka, %1) idi. Kültürde üreme olup olmaması yaşayan hastalar ile ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Hastaların kültür sonuçları

	Sayı (n)	%
Trakeal kültür		
Klebsiella pneumoni	5	%2.85
Staf. aureus	4	%2.28
Pseudomonas aeroginoza	2	%1.14
E. Coli	2	%1.14
Acinetobacter baumannii	1	%0.57
İdrar kültürü		
E. Coli	32	%18.28
Klebsiella pneumonia	10	%5.71
Pseudomonas aeroginoza	4	%2.28
Candida albicans	2	%1.14
Proteus mirabilis	1	%0.57
Enterokok spp	1	%0.57
Kan kültürü		
E. Coli	7	%4
Staf. aureus	4	%2.28
Klebsiella pneumoni	4	%2.28
Acinetobacter baumannii	3	%1.71
Pseudomonas aeroginoza	2	%1.14
Enterokok spp	1	%0.57
Yara yeri kültürü/abse*		
E. Coli	2	%1.14
Acinetobacter baumannii	2	%1.14
Klebsiella pneumoni	1	%0.57
Pseudomonas aeroginoza	1	%0.57
Enterokok spp	1	%0.57
MRSA*	1	%0.57

* Metisilin rezistans stafilokok aureus

Tablo 4.6’da kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik verileri ve univariate analiz sonuçları özetlenmiştir. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hasta grubunda kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen gruptan ortalama MEDS, SOFA, NEWS ve MEWS skoru daha yüksek iken GKS skor daha düşük bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalara göre solunum, nörolojik, metabolik ve karaciğer yetmezliği daha yüksek oranda tespit edildi ($p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.002$, sırasıyla). Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalar kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalara göre daha yüksek oranda yoğun bakıma yatış oranları ve yoğun bakım yatış süreleri daha uzun tespit edildi

($p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Ayrıca kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların acilde kalış süreleri daha kısaydı ($p=0.043$).

Tablo 4.6. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik verileri ve univariate analiz sonuçları

	Kardiyovasküler yetmezlik yok (n=94)	Kardiyovasküler yetmezlik var (n=81)	p
Yaş (ortalama±SD)	67±16	69±14	0.612
Cinsiyet (E/K)	62/32	52/29	0.466
MEDS score [median (min-max)]	4 (0-20)	11 (0-23)	<0.001
GKS [median (min-max)]	15 (7-15)	15 (3-15)	<0.001
NEWS skoru [median (min-max)]	2 (0-11)	5 (0-15)	<0.001
MEWS skoru [median (min-max)]	2 (0-7)	3 (1-10)	<0.001
SOFA skoru [median (min-max)]	3 (2-8)	6 (2-20)	<0.001
Altta yatan hastalık [no. (%)]			
<i>Malignite*</i>	36 (%38)	37 (%45)	0.202
<i>Hipertansiyon</i>	33 (%35)	19 (%23)	0.064
<i>Diyabetes mellitus</i>	17 (%18)	13 (%16)	0.440
<i>Nörolojik**</i>	16 (%17)	20 (%25)	0.144
<i>Koroner arter hastalığı</i>	13 (%14)	8 (%10)	0.286
<i>KOAH***/Astım bronşiale</i>	10 (%11)	4 (%5)	0.134
<i>Diğer****</i>	20 (%21)	7 (%9)	0.017
<i>Altta yatan hastalık yok</i>	10 (%11)	6 (%7)	0.319
Organ yetmezliği [no. (%)]			
<i>Hematolojik</i>	55 (%31)	27 (%33)	0.120
<i>Böbrek</i>	40 (%45)	39 (%48)	0.278
<i>Solunum</i>	20 (%30)	35 (%43)	0.002
<i>Metabolik</i>	16 (%41)	56 (%69)	<0.001
<i>Nörolojik</i>	12 (%25)	32 (%40)	<0.001
<i>Karaciğer</i>	8 (%15)	19 (%23)	0.006
<i>Barsak</i>	5 (%6)	6 (%7)	0.397
Kültürde üreme	40 (%41)	32 (%40)	0.400
Yoğun bakım yatış [no. (%)]	54 (%74)	76 (%93)	<0.001
Acilde kalış süreleri (saat)	5 (1-14)	4 (1-12)	0.043
Hastane yatış süresi (gün)	12±8	16±15	0.645
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	4±9	12±14	<0.001

*Malignite: solid organ ve hematolojik malignensiler; **Nörolojik: Serebrovasküler olay, demans, parkinson, Alzheimer, multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz; ***KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ****Diğer: Karaciğer nakil, böbrek nakil, bullöz pemfigus, hipotiroidi, çölyak hastalığı, gut, abdominal cerrahi, kollajen doku hastalığı, şizoaffektif bozukluk, romatoid artrit, tuberoskleroz, periferik arter hastalığı, hidrosefali

Tablo 4.7’de kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri sunulmuştur.

Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların ortalama arter basınçları kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalardan daha düşük bulundu ($p<0.001$). Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalara göre ortalama plazma bilirubin, laktat, NT-proBNP ve Troponin I düzeyleri yüksek bulunurken, trombosit sayısı ve plazma albümin düzeyleri daha düşük tespit edildi ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.027$ ve $p=0.007$, sırasıyla).

Tablo 4.7. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri

	Kardiyovasküler yetmezlik yok (ortalama±SD)	Kardiyovasküler yetmezlik var (ortalama±SD)	<i>p</i>
Vital Bulgular			
Ateş (°C)	36.8±0.9	36.8±0.8	0.586
Ortalama arter basıncı (mmHg)	93±17	68±15	<0.001
Nabız (atım/dakika)	92±19	97±24	0.112
Solunum sayısı (soluk/dakika)	21±3	22±4	0.107
Laboratuvar bulguları			
Beyaz küre (10^3 hücre/ mm^3)	14±9	14±10	0.684
Hemoglobin (g/dL)	11.6±2.2	11.1±3.1	0.345
Trombosit sayısı (10^3 hücre/ mm^3)	239±140	204±129	0.027
aPTT (saniye)	35±19	38±25	0.484
International normalized ratio	1.4±0.4	1.5±0.8	0.461
Serum glukoz düzeyi (mg/dL)	164±129	162±89	0.658
Kan üre nitrojeni (mg/dL)	35±20	36±19	0.002
Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	1.5±0.9	1.9±1.2	0.024
C-Reaktif protein (mg/dL)	14±9	14±11	0.784
AST (U/L)	74±177	112±235	0.992
ALT (U/L)	59±124	74±158	0.950
Bilirubin (mg/dL)	1.1±0.7	1.8±1.4	<0.001
Albümin (mg/dL)	3.3±0.7	3±0.6	0.007
Prokalsitonin düzeyi (ng/mL)	10±20	15±24	0.111
Laktat düzeyi (mmol)	1.6±1.1	3.5±2.2	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	4042±6836	7588±9453	0.001
Troponin I (pg/mL)	246±1122	188±747	0.007

Tablo 4.8’de kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların gelişen şikayetleri ve univariate analiz sonuçları özetlenmiştir. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların sırasıyla en sık başvuru şikayetleri nefes darlığı (40 vaka, %50), genel durum bozukluğu (40 vaka, %50), ateş (36 vaka, %44), öksürük-balgam (24 vaka, %30) ve karın ağrısı (20 vaka, %25) tespit edildi. Bu şikayetlerden genel durum bozukluğu kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda daha yüksek oranda bulunurken dizüri-

hematüri kardiyovasküler yetmezlik olmayan hastalarda daha yüksek oranda bulundu ($p=0.009$ ve $p<0.0001$, sırasıyla).

Tablo 4.8. Kardiyasküler yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların gelişmiş şikayetleri ve univariate analiz sonuçları

	Kardiyovasküler yetmezlik yok (n=94)	Kardiyovasküler yetmezlik var (n=81)	<i>p</i>
Ateş	41 (%44)	36 (%44)	0.517
Nefes darlığı	30 (%32)	40 (%50)	0.014
Karın ağrısı	30 (%32)	20 (%25)	0.188
Genel durum bozukluğu*	29 (%31)	40 (%50)	0.009
Dizüri-hematüri	26 (%28)	7 (%9)	0.001
Öksürük-balgam	17 (%18)	24 (%30)	0.053
Bilinç değişikliği	15 (%16)	18 (%22)	0.194
Bulantı-kusma	15 (%16)	12 (%15)	0.502
İştahsızlık	12 (%13)	11 (%14)	0.230
Halsizlik	13 (%14)	8 (%10)	0.286
Göğüs ağrısı	8 (%9)	5 (%6)	0.385
Ağrı	4 (%4)	5 (%6)	0.407
İshal	5 (%5)	3 (%4)	0.445
Yan ağrısı	4 (%4)	3 (%4)	0.582
Diğer	15 (%16)	11 (%14)	0.412

Ağrı: Tüm vücut ağrısı, bacak ağrısı, baş ağrısı, kol ağrısı, omuz ağrısı, kalça ağrısı vs.

Tablo 4.9’da kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların olası enfeksiyon kaynakları özetlenmiştir. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda pnömoni daha yüksek oranda bulunurken kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalarda idrar yolu enfeksiyonu daha yüksek tespit edildi ($p=0.018$ ve $p=0.048$, sırasıyla). Kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda sırasıyla en sık enfeksiyon oranı pnömoni (43 vaka, %53), idrar yolu enfeksiyonu (19 vaka, %24), kolanjit/kolesistit (9 vaka, %11) ve kaynak bulunamayan (5 vaka, %6) olarak bulundu.

Tablo 4.9. Kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastaların olası enfeksiyon kaynakları

Olası enfeksiyon odağı [no. (%)]	Kardiyovasküler yetmezlik yok (n=94)	Kardiyovasküler yetmezlik var (n=81)	p
<i>Pnömoni</i>	34 (%36)	43 (%53)	0.018
<i>İdrar yolu enfeksiyonu</i>	34 (%36)	19 (%24)	0.048
<i>Kolanjit/kolesistit</i>	12 (%13)	9 (%11)	0.461
<i>İntrabdominal abse</i>	8 (%9)	4 (%5)	0.266
<i>Selülit/abse</i>	4 (%4)	4 (%5)	0.555
<i>Gastroenterit</i>	5 (%5)	3 (%4)	0.445
<i>Kaynak bulunamayan</i>	2 (%2)	5 (%6)	0.165
<i>Diğer</i>	11 (%12)	8 (%11)	0.445

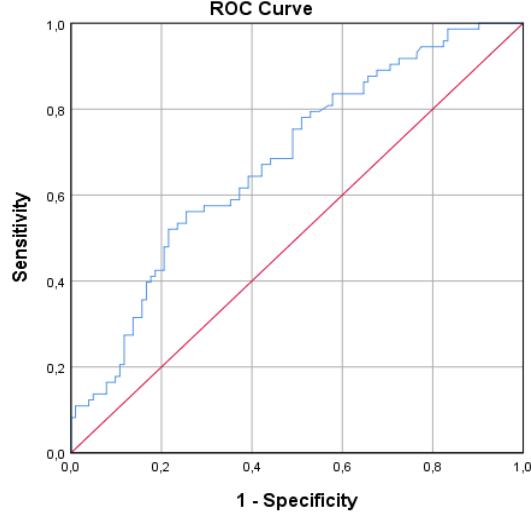
Diğer: Menejit, ensefalit, fönier gangreni, septik artrit, nötropenik ateş, kateter enfeksiyonu, peritonit, yatak yarası

Tablo 4.10'da hastane mortalitesi ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların NT-proBNP'nin ROC eğrisi analiz sonuçları sunulmuştur. Sepsisli hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için yapılan, acile başvuru sırasındaki ortalama NT- pro BNP seviyesinin ROC eğrisi analizine göre (%52 özgüllük ve %78 duyarlılık) cut off değeri >4049 pg/ml (AUC=0.676; $p<0.001$) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Yine kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini tahmin etmek için yapılan acile başvuru sırasındaki ortalama NT- pro BNP seviyesinin ROC curve analizine göre (%50 spesifite ve %79 sensitivite) cut off değeri >4049 pg/ml (AUC=0.649; $p=0.001$) olarak bulunmuştur (Şekil 4.2).

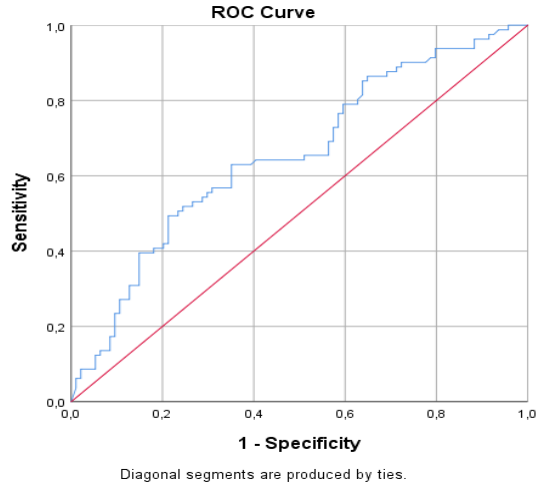
Tablo 4.10. Hastane mortalitesi ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların NT-proBNP'nin ROC eğrisi analizi

	Cut off	Özgüllük	Duyarlılık	AUC*	%95 CI**	p
NT-proBNP ve hastane mortalitesi	4049	52	78	0.676	0.597-0.756	<0.001
NT-proBNP ve kardiyovasküler yetmezlik var	4049	50	79	0.649	0.567-0.731	0.001

*AUC: area under curve; **CI: confidence interval



Şekil 4.1. NT-proBNP ile hastane mortalitesi ROC eğrisi

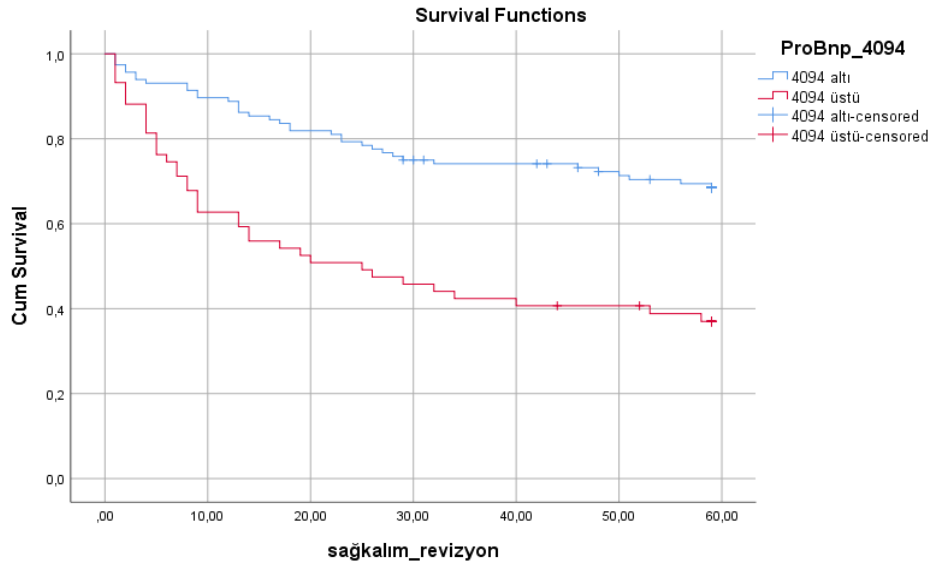


Şekil 4.2. NT-proBNP ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların ROC eğrisi

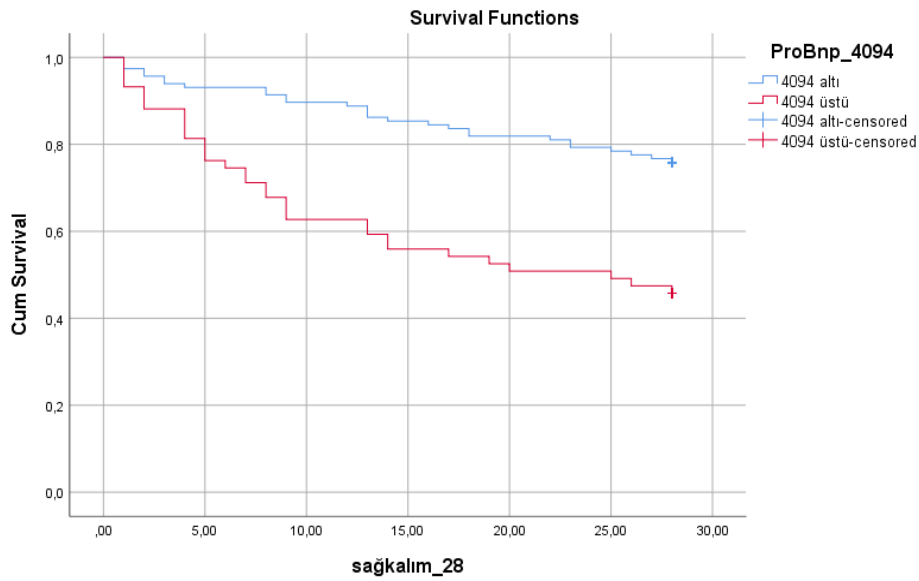
Tablo 4.11’de hastane mortalitesini tahmin etmede hesaplanan NT-proBNP’nin cut off değerine göre hastane mortalite ve 28 günlük mortalitenin Kaplan Meier sağkalım analizi sunulmuştur. NT-proBNP değeri ≥ 4049 olan hastaların ortalama hastane sağ kalım süreleri NT-pro BNP değeri < 4049 olan hastaların ortalama hastane sağ kalım sürelerinden daha kısa bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.3). Yine NT-proBNP değeri ≥ 4049 olan hastaların ortalama 28 günlük sağ kalım süreleri NT-pro BNP değeri < 4049 olan hastaların ortalama 28 günlük sağ kalım sürelerinden daha kısa olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Şekil 4.4).

Tablo 4.11. Hastane mortalitesini tahmin etmede hesaplanan NT-proBNP'nin cut off değerine göre hastane mortalite ve 28 günlük mortalitenin Kaplan Meier sağkalım analizi

	Hastane sağkalım			28 günlük sağkalım		
	Süre (gün)	%	<i>p</i>	Süre (gün)	%	<i>p</i>
NT-proBNP						
< 4049	46.9	69	<0.001	24.3	75.9	<0.001
≥ 4049	30.7	37.3		17.8	45.8	
Genel sağkalım	41.4	58.3		22.1	65.7	



Şekil 4.3. NT-pro BNP ile hastane sağkalım eğrisi



Şekil 4.4. NT-pro BNP ile 28 günlük sağkalım eğrisi

Hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite üzerine etki eden risk faktörleri Tablo 4.12’de özetlenmiştir. Altta malignite hastalığının olup olmamasına göre 2.58 kat (%95 GA: 1.60-4.15), septik şok olmasının olmamasına göre 2.67 kat (%95 GA: 1.64-4.36), solunum yetmezliği olmasının olmamasına göre 2.29 kat (%95 GA: 1.32-3.98), genel durum bozukluğunun olmasının olmamasına göre 2.11 kat (%95 GA: 1.31-3.40), ortalama MEDS skorunun yüksek olmasına göre 1.08 kat (%95 GA: 1.04-1.12), ortalama SOFA skorunun yüksek olmasına göre 1.17 kat (%95 GA: 1.07-1.28); laktat değerinin yüksek olmasının, normal olmasına göre 1.19 kat (%95 GA: 1.07-1.33), NT-proBNP düzeyinin yüksek olmasının normal olmasına göre 2.47 kat (%95 GA: 1.48-4.11) daha fazla hastane içi ölüm riski getirmektedir. Yine albümin düzeyinin yüksek ya da normal olması hastane içi mortaliteyi ve 28 günlük mortaliteyi azaltmıştır ($p=0.001$). Altta malignite hastalığı olup olmamasına göre 2.61 kat (%95 GA: 1.54-4.41), septik şok olmasının olmamasına göre 2.11 kat (%95 GA: 1.25-3.58), solunum yetmezliği olmasının olmamasına göre 2.00 kat (%95 GA: 1.11-3.62), genel durum bozukluğunun olmasının olmamasına göre 1.80 kat (%95 GA: 1.07-3.03), ortalama MEDS skorunun yüksek olmasına göre 1.09 kat (%95 GA: 1.05-1.13), ortalama SOFA skorunun yüksek olmasına göre 1.13 kat (%95 GA: 1.01-1.25); laktat değerinin yüksek olmasının, normal olmasına göre 1.13 kat (%95 GA: 1.00-1.29), NT-proBNP düzeyinin yüksek olmasının normal olmasına göre 2.78 kat (%95 GA: 1.56-4.95) daha fazla hastane 28 günlük ölüm riski getirmektedir.

Tablo 4.12. Cox regresyon analizine göre hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

	Hastane mortalitesi				28 günlük mortalite			
	<i>p</i>	HR	%95 CI		<i>p</i>	HR	%95 CI	
			Alt	Üst			Alt	Üst
Malignite	<0.001	2.58	1.60	4.15	<0.001	2.61	1.54	4.41
Septik şok	<0.001	2.67	1.64	4.36	0.005	2.11	1.25	3.58
Solunum yetmezliği	0.003	2.29	1.32	3.98	0.021	2.00	1.11	3.62
Genel durum bozukluğu	0.002	2.11	1.31	3.40	0.028	1.80	1.07	3.03
MEDS skoru	<0.001	1.08	1.04	1.12	<0.001	1.09	1.05	1.13
SOFA skoru	0.001	1.17	1.07	1.28	0.028	1.13	1.01	1.25
Albümin (mg/dL)	<0.001	0.50	0.34	0.72	<0.001	0.44	0.29	0.66
Laktat (mmol)	0.001	1.19	1.07	1.33	0.053	1.13	1.00	1.29
NT-proBNP (pg/dL)	0.001	2.47	1.48	4.11	0.001	2.78	1.56	4.95

5. TARTIŞMA

Sepsis her yıl dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir. Sepsisle ilgili 2017 yılında yapılan küresel bir çalışmada 49 milyon vaka ve 11 milyon sepsis ile ilişkili ölüm raporlanmıştır (196). Bu ölümler tüm dünya ölümlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Günümüzde mortalite sepsis tedavisindeki gelişmelere rağmen halen oldukça yüksektir. Mortalite oranları verilerin nasıl toplandığına, standart tedavilerin nasıl uygulandığına ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişmekle birlikte literatürde %15 ile %56 olarak bildirilmiştir (30, 39, 97,197,198). Ayrıca sepsis geçiren hastaların çoğu tam olarak iyileşememektedirler. Bu hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra hastaneye tekrar başvuru (>%10), tekrar sepsis atağı geçirme ve ölüm (>%20) riski taşırlar (199,200,201,202,203). Çoğu ölüm taburcu olduktan sonraki 6 ay içerisinde görülmekle birlikte 2 yıla kadar bu risk devam eder (199,203). Ek olarak sepsisten kurtulan hastalar önemli ölçüde daha düşük sağlıkla ilgili yaşam kalitesine sahiptirler (204).

Sepsis ve septik şok tıbbi bir acil durumdur. Sepsisin hızlı tanınması, erken resüsitasyonu, erken antibiyotiklerin başlanması ve enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması kaliteli sepsis bakımının sağlanmasında anahtar bileşenlerdir (10,205,206). Acil servisler (AS) myokard infarktüsü, travma, serebrovasküler olaylar gibi birçok kritik durumdaki hastaların ilk karşılandığı ve bakımının sağlandığı yerlerdir. Aynı şekilde, AS sepsis hastalarının da ilk başvuru yeri olup sepsis bakımında son derece önemli bir rol oynar. Erken tanı ve zamanında agresif bakım için ilk fırsatları sağlar (32,207). Ancak acil servisin aşırı kalabalık olması, sepsisle ilgili bilgi eksikliği gibi çeşitli nedenlerle acil servislerde bu hastaların tanısı ve tedavileri gecikebilmektedir. Dolayısıyla acil hekimi tanı, daha agresif ve etkili bir hastalık yöntemi uygulamasına yardımcı olabilecek prognostik belirteç ve biyobelirteçlere ihtiyaç duyar. Sepsisle ilgili kullanılan birçok biyobelirteç (CRP, prokalsitonin, laktat vs) bulunmaktadır. Bu biyobelirteçler sepsis varlığını, şiddeti, enfeksiyöz ajanı, lokal veya sistemik enfeksiyonu ayırt etmede önemli bir yere sahiptir. Bunlara ek olarak prognozun belirlenmesi, antibiyotik tedavisini planlaması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, sepsisin nedenin hangi organizmadan kaynaklandığını ayırt etmede, sepsis komplikasyonlarını ve organ disfonksiyonunun (kalp, böbrekler, karaciğer veya çoklu

organ disfonksiyonu) gelişimini öngörmeye faydalıdır (208). Bu çalışmada kalp yetmezliğinde prognoz ve mortaliteyi tahmin etmede kullanılan bir biyobelirteç olan NT-proBNP'nin sepsisli hastalarda mortalite ve kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini tahmin etmedeki rolünü araştırdık.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada sepsiste erkek cinsiyetin baskın olduğu raporlanmıştır. Park ve arkadaşlarının (209) sepsisle ilgili çalışmasında 65 hastanın %57'si erkek olarak bulunmuştur. Özaydın ve arkadaşlarının (210) yaptığı başka bir çalışmada 200 hastanın %55'i erkekti. Hollanda da acil serviste yapılan çalışmada hastaların çoğunluğunun (%55.9) erkek olduğu saptanmıştır. (211). Öte yandan, Rudd ve arkadaşlarının (196) 1990 ile 2017 yılları arasında gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerden çok merkezli yaptığı küresel hastalık yükü çalışmasında sepsis insidansının kadınlarda ve sepsise bağlı mortalitenin ise erkeklerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardı. Bu çalışmada ise daha önceki yapılan epidemiyolojik çalışmalara benzer şekilde hastaların %65'i erkek cinsiyetti. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte erkekler daha yüksek oranda mortal seyretti. Ayrıca bu çalışmada yaş ortalaması 68±15 idi. Tüm sepsis epizodlarının çoğunluğunun (%60 ile %85) ≥65 yaşındaki hastalar oluşturmaktadır ve artan yaşlanan nüfusla birlikte, gelecekte sepsis insidansının artmaya devam etmesi muhtemeldir (2,39).

Kronik komorbiditeler sepsis hastalarının çoğunda mevcuttur ve sepsisli hastaların sonuçlanımlarını güçlü bir şekilde etkiler (100,212,213,214,215). Bu hastalarda altta yatan hastalıklar arasında en sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, human immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, diyabet, periferik vasküler hastalık ve otoimmün hastalık yer alır (100). Ayrıca diyabet, kanser, HIV, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi altta yatan hastalıklarda sepsis riskini artırır (100,212). Bu çalışmada altta yatan hastalık oranı %91 olarak bulundu ve en sık altta yatan hastalık sırasıyla malignite, hipertansiyon, nörolojik bozukluklar ve diyabet mellitus bulundu. Malignite yüksekliğinin nedeni hastanemizin onkoloji ve transplant merkezi olması, çalışmaya kronik böbrek yetmezliği, korpulmonale ve kalp yetmezliği olan hastaların dahil edilmemesinden kaynaklanmaktadır. Kanserli hastaların sepsis için hastaneye yatırılma riski genel popülasyona göre üç ila dört kat daha fazladır (216). Kanserli hastalarda ölüm riski, sepsis gelişen kanser olmayan hastalara göre yaklaşık %50 daha fazladır (216,217). Ek olarak, immünosupresif tedavilerin kullanılması enfeksiyon ve

dolayısıyla sepsis olasılığını artırır. Bu çalışmada Rhee ve arkadaşlarının (218) 2019 yılında 568 sepsis hastasında yaptıkları çalışmada ölen hastaların çoklu komorbiditeleri ve yakın zamanda hastaneye yatışı olan yaşlı yetişkinler olduğunu, ölüm nedenlerinin ise çoğunlukla ciddi kronik komorbiditeler (özellikle kanser) ile ilişkili olduğunu raporladılar. Bu çalışmada da benzer şekilde malignitesi olan hastaların olmayanlardan hastane mortaliteleri 2.58 kat ve 28 günlük mortaliteleri de 2.61 kat daha yüksek tespit edildi. Altta malignitesi olan bu hastaların çoğunluğu ileri evre kanser hastalarıydı. Altta yatan hastalığı olmayan sepsis hastalarında mortalite daha düşüktü.

Sepsisli hastaların başvuru sırasında klinik belirti ve bulguları değişken olup spesifik değildir (219). Sepsis belirtileri enfeksiyon kaynağına, enfeksiyona neden olan organizmaya, akut organ disfonksiyonunun gelişmesine, hastanın altta yatan hastalıklarına ve tedaviye başlamadan önce geçen süreye göre değişmektedir. Sepsis şüphesi ile hastaneye başvuran hastaların en sık geliş şikayetleri ateş, nefes darlığı, çarpıntı, mental durum değişikliği, halsizlik, iştahsızlık, ağrı ve genel durum bozukluğu gibi çeşitli şikayetler yer almaktadır. Hastaneye hastaların başvuru şikayetlerinin incelendiği Keçe ve arkadaşlarının (220) çalışmasında en sık başvuru şikayetlerinin nefes darlığı (%37.2), halsizlik (%12.7) ve ateş (%8.1) olduğu görülmüştür. Patocka ve arkadaşları (221) tarafından 2014 yılında acil servise sepsis şüphesi ile başvuran hastaların triyajlarının yapıldığı bir çalışmada ise en sık başvuru şikayeti olarak ateş, çarpıntı, taşipne ve bilinç değişikliği ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada ise acile geliş şikayeti en sık ateş, nefes darlığı, genel durum bozukluğu ve karın ağrısı tespit edildi. Acil servise başvuru sırasında tespit edilen şikayetlerdeki bu farklılık hastanın ve hasta yakınlarının mevcut şikayetleri ile ilgili algıda seçiciliğinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada univariate analizde nefes darlığı, genel durum bozukluğu, öksürük-balgam ve bilinç değişikliği belirtileri ölen hastalarda daha yüksek bulundu. Cox regresyon analizinde genel durum bozukluğu olan hastaların olmayanlara göre hastane mortalitesi 2.11 kat ve 28 günlük mortaliteleri 1.80 kat daha yüksek bulundu. Genel durum bozukluğu olan hastaların daha mortal seyretmesi şaşılacak bir durum değildir. Bu hastalar çoğunlukla oral alımı bozulmuş ve fiziksel performansları azalmış hastalardı. Ayrıca bu hastaların genellikle hastaneye başvuruları enfeksiyon semptomları başladıktan çok daha sonra olmaktadır.

Multiple organ disfonksiyon sendromu sepsis ve septik şoklu hastalarda sık görülen olumsuz bir durum olup tek tek organlarda artan derecelerde fizyolojik

bozulmadır ve süreklidir (3). Akut organ disfonksiyonu en sık solunum ve kardiyovasküler sistemi etkilenirken bunu takip eden diğer organ yetmezlikleri sırası değişmekle birlikte böbrek, merkezi sinir sistemi, hematolojik, metabolik ve karaciğer yetmezliği izler (41,99,100.222). Lorenzo Cardenas ve arkadaşlarının (223) 2005-2019 yılları arasında 296.554 sepsisli hastada yapmış oldukları çalışmada en sık böbrek yetmezliği (%56.9), kardiyovasküler yetmezlik (%24.3), nörolojik yetmezlik (%20.7) ve solunum yetmezliği (%15.2) tespit etmişlerdir. Bu çalışma literatüre benzer şekilde en sık kardiyovasküler yetmezlik gelişti ve bunu böbrek, metabolik, hematolojik ve solunum yetmezliğinin geliştiği tespit edildi. Ayrıca kardiyovasküler yetmezlik olan hastalarda en sık metabolik, böbrek, solunum ve nörolojik yetmezlik eşlik etmekteydi ve univariate analizde böbrek yetmezliği dışında metabolik, solunum, nörolojik ve karaciğer yetmezliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu çalışmada hastaların %11'inde tek, %25'nde 2 organ ve %45'inde üç veya üçten fazla organda yetmezlik tespit edildi ve %22 hastada organ yetmezliği herhangi bir organda yetmezlik gelişmemişti. Sepsisli hastalarda yetersiz organ sayısı ile mortalite arasında doğrudan bir ilişki vardır (41). İki organ yetmezliği olan hastalarda mortalite oranları %26 iken dört veya daha fazla organ yetmezliği olan hastalarda ölüm oranlarının %65 olduğu gösterilmiştir (31,41). Öte yandan bu çalışmada organ yetmezliği olup olmaması, tek organ veya birden fazla organda yetmezlik olması mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmadı. Angus ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada %73 oranında tek organ, %21 oranında iki organ ve %6 oranında üç veya üçün üzeri organda yetmezlik raporlamışlardır (100). Öte yandan, Vincent ve arkadaşlarının (41) yaptığı SOAP çalışmasında %25.3 oranında tek organ, %38.3 oranında iki organ, %23.5 oranında üç organ ve %12.9 oranında dört ve üzeri organda yetmezlik tespit etmişlerdir. Lonneke ve arkadaşlarının (224) sepsis nedeniyle yoğun bakıma başvuran hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında hastaların %40.3'ünde tek organ, %20.5'inde iki organ, %7.8'inde 3 organ yetmezliği ve %25.4'ünde de herhangi bir organ yetmezliğinin gelişmediğini bulmuşlardır. Çalışmalardaki organ yetmezliklerinin sayısı ile ilgili bu farklar hastaların başvuru zamanları, nereye başvurdıkları, aldıkları tedaviler, yaş ve altta yatan hastalıklarından etkilendiğinden dolayı meydana gelmiştir.

Sepsis ve septik şoklu hastalarda organ yetmezliği gelişmekte ve ölümlerin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (12). Ayrıca organ yetmezliği gelişen

hastalarda artmış yoğun bakım yatış oranı, daha uzun yoğun bakım ve hastane yatış süreleri vardır (41,225). Bu hastalarda multiple organ yetmezliğini önlemek için erken tanı ve tedavi kritik adımdır. Rivers ve arkadaşlarının (6) erken hedefe yönelik tedavi ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarında sepsis hastalarında uygulanan ve hemodinamik değişkenlerin optimizasyonunun sağlanması ile organ yetmezliğinin ve mortalitenin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca Lorenzo Cardenas ve arkadaşlarının (223) 2005-2019 yılları arasında 296.554 sepsisli hastada yapmış oldukları çalışmada yıllar içerisinde karaciğer yetmezliği hariç kardiyovasküler, böbrek, solunum, nörolojik ve hematolojik yetmezliğin sepsis hastalarının yönetimi, bakımı ve tedavileri nedeniyle azaldığını tespit etmişlerdir. Karaciğer yetmezliğinin spesifik tedavisi ve organ destekleyici önlemler yoktur. Bazı otörler sepsis ve septik şoklu hastalarda organ yetmezliğinin özellikle böbrek, solunum, kardiyak veya birden fazla organı etkilediği durumlarda kötü prognozla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (3,12,226,227). Bu çalışmada univariate analizde kardiyovasküler, metabolik, hematolojik, nörolojik ve karaciğer yetmezliği ölen hasta grubunda daha yüksekti ve Cox regresyon analizinde solunum yetmezliği gelişen hastalarda hastane mortalite oranı 2.29 kat daha fazla ve 28 günlük mortalite oranı ise 2.00 kat daha fazla bulundu.

Acil servis, servis ve yoğun bakımlara başvuran sepsis ve septik şoklu hastaların mortalitesini öngörmek oldukça zordur. Sonuç olarak mortalite tahmininde kullanılmak üzere APACHE II, SOFA, MEDS, qSOFA, MODS ve LODS gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (21,85,86,161,228). Ayrıca bu skorlama sistemleri hangi hastaların yoğun bakımda takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymak içinde kullanılmaktadır. MEDS skoru, sepsisli acil servis hastaları arasında 28 günlük mortaliteyi tahmin etmek için özel olarak geliştirilmiştir (228). Univariate analizde ortanca MEDS skoru acile başvuru sırasında ölen hasta grubunda ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda yüksek bulundu. Cox regresyon analizinde ise ortanca MEDS skoru yüksek olan hastaların hastane mortalitesi 1.08 kat ve 28 günlük mortalitesi 1.09 kat daha yüksek olduğu görüldü.

SOFA skoru, yoğun bakıma kabulden sonraki ilk 24 saat içinde organ işlev bozukluğunun ciddiyetini belirleyerek çoklu organ işlev bozukluğu sendromlarının şiddetini tanımlamak için geliştirilmiştir (31). Surviving sepsis campaign 2016 yılında sepsis tanımlanması için SOFA skoru ve qSOFA skorunun kullanılmasını önermişlerdir (4). Bu çalışmada da sepsis tanımlanması için SOFA skoru kullanıldı. Acile başvuru

sırasında hastaların hesaplanan ortanca SOFA skoru univariate analizde ölen hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Buna ek olarak kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda da ortanca SOFA skoru yüksek bulundu. Yapılan Cox regresyon analizinde yüksek ortanca SOFA skoruna sahip hastaların hastane mortalitesinin 1.17 kat ve 28 günlük mortalitelerinin de 1.13 kat arttığı görüldü.

Sepsiste görülen klinik ve vital bulgular erken tanı ve erken yoğun bakım yatışlarında gittikçe daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle qSOFA, MEWS ve NEWS gibi fizyolojik parametreleri içeren erken uyarı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (4,229,230). MEWS ve NEWS gibi “izle ve harekete geç” sistemleri, yatan hastalarda klinik bozulmayı tespit etmek için yaygın bir şekilde benimsenmiştir ve şimdi acil servise kadar genişletilmiştir (231,232,233). Patel ve arkadaşları (234) tarafından yürütülen sistematik bir incelemede çok yüksek ve çok düşük erken uyarı puanlarının hastaların kötüleşme durumu arasında ayırım yapabildiğini bulmuşlardır. Böylece skoru yüksek olan hastalar yakından izlenebilir ve kötüleşme olmadan erken önlem alınabilir. 2021 yılında yayınlanan sepsis klavuzunda sepsis taramasında qSOFA'nın tek başına değil MEWS, NEWS veya SIRS ile birlikte kullanımını önermektedirler (161). Usul ve arkadaşlarının (235) 2021 yılında acil servise başvuran 266 sepsis hastasında yaptıkları çalışmada MEWS skoru yüksek olan hastaların yoğun bakım yatışı ve mortalite oranlarını yüksek MEWS skoru düşük hastalardan daha yüksek bulmuşlardır.

Subbe ve arkadaşları (231) yüksek MEWS değerinin hastaneye yatıştan sonraki 60 gün içinde yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngördüğünü ve prediktif eşik değerin ise 4'ün üzerinde olduğunu raporlamıştır. Ruan ve arkadaşları hastaneye yatış öncesi MEWS değerlerine göre hasta ölümünü öngören MEWS değerinin duyarlılığını %88.45 ve özgüllüğünü ise %71.28 olarak bulmuştur (236). Usman ve arkadaşlarının (237) acil serviste yaptıkları çalışmada sepsis veya ciddi sepsis ve septik şok taraması ve hastaların mortalitesini tahmin etmede NEWS skorunu SIRS ve qSOFA'dan daha özgül ve duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Churpek ve arkadaşlarının (238) yaptığı sepsisle ilgili başka bir çalışmada NEWS skorunun mortaliteyi öngörmeye qSOFA'dan daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada univariate analizde ortanca NEWS skoru ölen hastalarda daha yüksek iken ortanca MEWS skoru ölen ve yaşayan hastalar arasında benzerdi. Ancak kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda hem NEWS hem de MEWS skoru ortancası kardiyovasküler yetmezliği olmayan hastalardan daha yüksekti.

Ayrıca univariate analizde NEWS anlamlı çıkmasına rağmen Cox regresyon analizinde modelin içinde yer almadı.

Hastane kökenli olmayan sepsis hastalarının genellikle ilk başvuru yerleri acil servislerdir ve bu hastaların yönetimi de öncelikle acilde yapılmaktadır. Bu hastaların yatışa kadar olan bekleme süreleri her hastane ve hatta ülkeler arasında da farklılıklar vardır. Wang ve arkadaşlarının (9) çalışmasında AS'de kalış süresi ortalaması 4.7 saat olarak belirtilmiştir. Bhat ve arkadaşları (239) ise AS'de hastaların kalış süresini 6 saat olarak saptamıştır. Bu çalışmada da literatürde olduğu gibi AS'de hastaların kalış süresi 5 saat olarak tespit edilmiştir. Sepsiste %50 ve üzeri hasta yoğun bakım takibine ihtiyaç duyar (30). Yapılan çalışmalarda sepsisli hastaların en sık solunum yetmezliği, kardiyovasküler yetmezlik, septik şok ve böbrek yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma başvurduğu görülmüştür (31,89). Lorenzo Cardenas ve arkadaşları (223) 2005 ile 2019 yılları arasında takip edilen sepsis hastalarında yoğun bakım yatış oranını %23.8 olarak rapor etmişlerdir. Fatma Kesmez ve arkadaşlarının (240) 2021 yılında acil serviste yaptıkları çalışmada yoğun bakım başvuru oranını %68.6 olarak tespit etmiştir. Bu çalışmada hastaların %74'ü ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastaların ise %93'ü yoğun bakıma yatırıldı. Acile başvuru sırasında hastaların %45'inde septik şok ve %46'sında da kardiyovasküler yetmezlik mevcuttu. Bu nedenle yüksek oranda yoğun bakım yatışı olması şaşırtıcı değildir. Zhou ve arkadaşlarının (209) çalışmasında YB'da kalma süresi ortalaması 7 gün iken Park ve arkadaşlarının (241) çalışmasında bu süre 10 gün olarak bulunmuşlardır. Umegaki ve arkadaşları (242) ortalama yoğun bakım yatış süresini 7.5 gün tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yoğun bakım yatış süreleri literatürle benzerdi.

Çalışmamızda hastaların %45'inin acil servise başvuruları sırasında septik şokta olduğu görüldü. Septik şok yeterli sıvı tedavisine rağmen, OAB 65 mmHg'nin altında veya üstünde tutmak için vazopressöre gereksinim duyulması ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. Yapılan bir çalışmada değerlendirilen hastaların %13.8'inde septik şok geliştiği tespit edilmiştir (243). Park ve arkadaşların 65 hastada yaptığı çalışmada hastaların %77'sini septik şok hastaları oluşturmaktaydı (209). Özaydın ve arkadaşlarının (210) çalışmasında ise %16'sı septik şok hastaları olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların %45'inin acil servis başvuruları sırasında septik şokta olduğu görülmekle birlikte septik şoklu hastaların mortalite oranının anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız üçüncü basamak

bir bölge hastanesinde yapıldığından literatürdeki çalışmalara göre septik şok oranı yüksek bulunmuştur.

Sepsis hastalarının yönetiminde ve tedavisinde hemodinamik parametreler önemli bir yer oynamaktadır. Ayrıca ateş, solunum sayısı, ortalama arter basıncı, nabız sepsis tanı ve takibinde kullanılan birçok skorlama sisteminin içinde de yer almaktadır. Usman ve arkadaşlarının (237) yaptığı çalışmada ortalama arteriyel basınçları 79.8 mmHg ve ortalama solunum sayısı 21.5 solunum/dakika olarak gözlenmiştir. Diğer parametrelerden ortalama nabız 112 atım/dakika, ortalama vücut sıcaklığı 37 °C olarak saptamışlardır. Brink ve arkadaşlarının (211) kohort çalışmasında ise ortalama nabız 97.9 atım/dakika, ortalama vücut sıcaklığını 37.6 °C ve solunum sayısını 21.3 soluk/dakika olarak kayıt altına almışlardır. Sepsis hastalarının vital bulgularını değerlendiren Ruangsomboon ve arkadaşlarının (244) çalışmasında ortalama arter basıncı 89.3 mmHg, ortalama nabız 102.6 atım/dakika, ortalama vücut sıcaklığı 37.9 °C tespit etmişlerdir. Graham ve arkadaşlarının (245) çalışmasında ise ortalama arter basıncı 77 mmHg ve ortalama nabız 85 atım/dakika ile solunum sayısının ortalama 16 soluk/dakika olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise vücut sıcaklığını ortalama 36.9±0.9 °C, ortalama nabız 95±22 atım/dakika, solunum sayısını ortalama 21±4 soluk/dakika ve ortalama arter basıncını 81±21 mmHg olarak ölçümledik. Çalışmamızda ortalama arter basıncı ölen hastalarda düşüklüğü anlamlı olarak tespit edilmiştir.

Acil servise sepsis ve septik şok ile başvuran hastalarda enfeksiyon kaynak kontrolü ve erken antibiyoterapi başlanması için enfeksiyon kaynağının mümkün olan en kısa sürede tespit edilmelidir. Literatüre bakıldığında en sık sepsis kaynağı pnömoni olup bunu takip eden diğer enfeksiyon kaynağı üriner sistem, intraabdominal enfeksiyon, cilt/yumuşak doku, diğer odaklar ve kaynak bulunamayan enfeksiyonlardır (41,100,224,246,247). Lorenzo Cardenas ve arkadaşlarının (223) 2005-2019 yılları arasında 296.554 sepsisli hastada yapmış oldukları çalışmada en sık sepsis kaynağı üriner sistem (%38.3), pnömoni (%32.7) ve kaynak bulunamayan (%13.7) enfeksiyonları bulmuşlardır. Sepsise neden olan enfeksiyon kaynağı Tablo 4.4'te verilmiş olup sonuçlarımız önceki çalışmalarla uyumluydu. Univariate analiz sonucunda pnömoni görülme sıklığı ölen hasta grubunda ve kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda daha yüksek tespit edildi. Tam tersi idrar yolu enfeksiyonu ve kolanjit/kolesistit yaşayan hastalarda daha yüksekti. Pnömoni olan hastalarda hipoksi

gelişmektedir. Sonuç olarak hipoksi sepsiste bozulmuş doku oksijenizasyonuna katkıda bulunarak hastaların prognozunu kötü yönde etkiler.

Sepsis ve septik şoklu toplam 175 vakamızın 67'sinde (%38) bir veya daha fazla kültürde organizma üremesi vardı. Literatürde yapılan çalışmalarda, Kushwaka ve arkadaşlarının (248) 327 hasta üzerinde %49.5'inin ve Zhou ve arkadaşlarının (241) ise yaptığı çalışmada %55.58'inde kültürde üreme saptanmıştır. Kültür sonuçlarımız literatürden daha düşük bulundu. Bunun nedenin kuralına uygun alınmaması, acile başvuru sırasında hastaların ateş düşürücü almasından dolayı ateşin olmaması ve acile başvurmadan önce hastaların antibiyotik kullanımlarının olmasından kaynaklandığını düşündük.

Kültürler, sepsis veya septik şoklu hastalarda etken mikroorganizmanın tespiti ve antimikrobiyal duyarlılıkları belirlemek için önemlidir. Antibiyotik uygulamasını önemli ölçüde geciktirmedeği sürece antimikrobiyal tedavi uygulanmadan önce uygun kültürler alınmalıdır (161). Çalışmamızda, Escherichia coli, acil servise başvuru sırasında yapılan kültürlerden en sık izole edilen mikroorganizmaydı. Herhangi bir enfeksiyon tipi olan hastalarda pozitif kan kültürleri bakteriyemi kanıtı olarak kabul edilir, ancak 175 hastamızın sadece %10'unda başvuru anında kan kültürü pozitif bulundu. Wattanasit ve arkadaşlarının (249) acil servise başvuran ve şüpheli enfeksiyonu olan 777 hastanın 105'inde (%13.5) kan kültüründe üreme tespit etmişler. Ruangsomboon ve arkadaşlarının (244) acile başvuran 1622 sepsis hastasında kan kültürü pozitiflik oranını %17 olarak raporlamışlardır. Ağır bakteriyel sepsisli hastaların üçte ikisinde kan kültürü negatiftir (250,251). Degoricija ve arkadaşları (251), negatif kan kültürünün önemli ölçüde artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu buldular. Buna karşılık, Rangel-Frausto ve arkadaşları kültür negatif ve kültür pozitif gruplarda benzer ölüm oranları gözlemlədiler. Sonuçlarımız Rangel-Frausto ve arkadaşlarının (252) çalışmasıyla uyumluydu.

Laktat, mortaliteyi tahmin etmede bağımsız bir prediktör ve bazı vakalarda hipotansiyonun kendisinden daha fazla prognostik değere sahip olan en yaygın risk sınıflandırma laboratuvar testlerinden birisidir (253,254,255,256). Geleneksel olarak daha kötü bir prognozun göstergesi olarak kabul edilen seviye 4 mmol/ L olmasına rağmen çalışmalar orta (2-4 mmol/L) ve hatta yüksek-normal (1.4-2.3 mmol/L) laktat seviyeleriyle de daha kötü sonuçlar bulmuştur (254,257). Literatürde kan laktatındaki anormal yükselmeyi belirtmek için 2.0 mmol/L (hücre sel işlev bozukluğunun kanıtı) ve

4.0 mmol/L'nin (daha ciddi hücresel işlev bozukluğunun kanıtı) üzerindeki değerlerin kullanılması önerilmektedir (1,256,258). Artan laktat konsantrasyonu ile kötüleşen klinik durum ve artan ölüm riski arasındaki ilişkide olduğu gibi resüsitasyon ile azalan laktat seviyeleri arasında da olumlu bir ilişki vardır (259,260). Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak univariate analiz sonuçlarımız yüksek laktat düzeylerinin hastane mortalitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Ayrıca beklendiği gibi kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda da yüksek düzeyde bulundu. Cox regresyon analizinde yüksek laktat düzeylerinin hastane mortalitesini 1.19 kat ve 28 günlük mortaliteyi de 1.13 kat artırdığı görüldü.

Sepsis ve septik şok yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Septik şok genellikle kendini hipotansiyon ile gösteren kardiyovasküler disfonksiyonun eşlik ettiği sepsisin ciddi bir formudur ve sepsisten daha yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Sepsis ve septik şokun mortalitesi verilerin nasıl toplandığına ve ülkelerin gelişmişlik düzeyine bağlı olarak %10 ile %52 arasında değişmektedir (27,28,29,30,31). Mortalite oranları sepsisin hastalık şiddetine göre lineer olarak artmaktadır (39). Bir çalışmada SIRS, sepsis ve septik şokun ölüm oranları sırasıyla yüzde 7, 16 ve 46 idi (252). Başka bir çalışmada, sepsis ile ilişkili mortalite yüzde ≥ 10 iken septik şok ile ilişkili mortalite yüzde ≥ 40 idi (1). Mortalite, komorbiditesi olmayan ($< 10\%$) genç hastalarda (< 44 yaş) daha düşük görünmektedir (39). Shankar-Hari ve arkadaşlarının (198) 153.257 septik şoklu hastayı içeren büyük kohort çalışmalarında hastane mortalitesini %35.1 oranında buldular. Başka bir meta analizde 28 günlük sepsis mortalite oranı %33.2 iken septik şok mortalite oranını %36.7 olarak rapor ettiler (261). Vincent ve arkadaşlarının (262) 2019 yılında yapmış olduğu meta analizde septik şok mortalitesini ortalama %38 bulurken Bauer ve arkadaşlarının (263) yapmış olduğu meta analizde 30 günlük septik şok mortalite oranını %34 olarak raporladılar. Tahmin edilen enfeksiyon odağına yönelik antimikrobiyallerin uygulanmasındaki her saatlik gecikme sepsis ve septik şoklu hastalarda ölüm oranında ölçülebilir bir artış ile ilişkilidir (33,34). Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada sepsis tanılı hastaların hastane içi mortalitesi %26 ve 28 günlük mortalitesi %24 oranında tespit ettik. Septik şoklu hastalarda ise hastane içi mortalite %61 iken 28 günlük mortalite %47 oranında bulundu. Ayrıca Cox regresyon analizinde septik şok olan hastaların olmayan hastalara göre hastane mortaliteleri 2.67 kat ve 28 günlük mortaliteleri de 2.11 kat daha yüksek tespit edildi. Septik şok mortalite oranımızdaki yüksekliğin nedeni bu hastaların

hastaneye geç başvurmaları, başvuru sırasında bir ya da daha fazla organ yetmezliğinin olması, uygunsuz antibiyoterapi almaları, düşük sosyo-kültürel düzey, çoğu hastanın terminal dönem hastalığın olması ve hastaların çoğunun altta yatan malignitesinin olmasından kaynaklanmaktadır.

Sepsiste en sık etkilenen organ kalptir. Sepsiste kardiyovasküler sistemin etkilenmesi myokard disfoksiyonu ve vazodilatasyondan kaynaklanan göreceli hipovolemi sonucu farklı iki yol ile meydana gelir (103,104). Kardiyovasküler etkilenme öncelikle kendini hipotansiyon veya serum laktat düzeyinde yükselme olarak kendini gösterir.

Sepsis tanısı almış hastaların yaklaşık %50'inde miyokardiyal disfonksiyon gözlemlenmiştir (19,264). Koroner olmayan arter hastalığına bağlı miyokard yaralanmalarına neden olabilirler. Sepsiste kardiyovasküler disfonksiyonu azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sıvı resüsitasyonuna ve katekolaminlere yanıtın azalması, reversible ventriküler dilatasyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve diastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (23,265,266,267). Myokardiyal disfonksiyon gelişen sepsisli hastalarda miyokardiyal disfonksiyon gelişmeyen hastalara göre daha fazla ölüm gelişebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (99,268,269).

Troponin miyokardiyal hasarı gösteren spesifik ve sensitif bir proteindir ve genellikle akut koroner sendromların tanısında kullanılır. Sepsiste kardiyak troponin yüksekliği tam olarak anlaşılammıştır ve troponin yüksekliği koroner arter hastalığına bağlı değildir. Septik şok hastalarında troponin yüksekliği yaygındır ve sepsisli hastaların ortalama %43 ile %85'inde yüksek troponin düzeyleri görülmektedir (270,271,272). Literatürde septik hastalarda yüksek kardiyak troponin düzeyleri sol ventrikül disfonksiyonu, hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (18,273,274,275). 1200'den fazla sepsis hastasında yapılan bir meta-analiz çalışmada hastaların %61'inde kardiyak troponin yüksekliği saptadılar ve yüksek kardiyak troponin düzeyine sahip hastaların kardiyak troponin yüksekliği saptanamayan hastalara göre iki kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğunu buldular (18). 791 hastada yaptıkları multivariate analizde artmış serum troponin düzeylerinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu doğruladılar (18). Bu çalışmada univariate analizde Troponin I düzeyleri ölen grupta daha yüksekti. Ancak kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalarda beklenenin aksine kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalardan daha yüksek tespit edildi.

Natriüretik peptidler artmış volüm durumu ve myokardiyal duvar basıncının artmasına karşı verilen cevap sonrası kalp kasından salınan peptid hormonlardır ve kardiyovasküler fizyolojide anahtar rol oynar (276). Plazma BNP düzeyleri kalp yetmezliğinin tanısı, yönetimi ve risk değerlendirmesinde kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (277,278). Prospektif çalışmalar, plazma BNP konsantrasyonunun sepsisin indüklediği miyokard depresyonu gelişen hastaları güvenilir bir şekilde tanımlayabildiğini göstermiştir (189). BNP ve NT-proBNP'yi değerlendiren yeni meta analizler septik hastaların mortalitesi için orta derecede prediktif değer olduğunu göstermişlerdir (279,280).

Sepsisli hastalarda birçok faktör BNP ve NT-proBNP düzeylerinin artmasına neden olur. Ancak BNP ve NT-proBNP'nin artmasının kesin nedeni hala net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Olası mekanizmalar miyokardiyal depresyon, sistemik inflamasyon, respiratuar distress, miyokard duvarının gerilmesi, diastolik ve sistolik disfonksiyon, kalp yetmezliği, BNP gen ekspresyonu ve inflamatuvar sitokinler gibi birçok faktör rol oynar (281,282,283,284).

Sepsis ve septik şokta sıklıkla belirgin kardiyak disfonksiyon eşlik eder ve bu durum BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin kullanımını artırır. Charpentier ve arkadaşlarının (19) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada BNP ölçümünün sepsis sırasında miyokardiyal disfonksiyonun erken saptanmasında yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. NT-proBNP ölümü öngörmeye ve ciddi ventriküler disfonksiyonu dışlamada daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (285,286,287). Roch ve arkadaşlarının (288) 39 septik şoklu yoğun bakımda yatan hastalarında yaptıkları çalışmada NT-proBNP düzeylerinin prognoz ve miyokard disfonksiyonunun öngörmeye erken bir faktör olarak görmüşlerdir. Bu çalışmada univariate analizde NT-proBNP düzeyi kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda kardiyovasküler yetmezlik gelişmeyen hastalardan belirgin olarak daha yüksekti. Ayrıca kardiyovasküler yetmezlik gelişmesini tahmin etmek için yapılan ROC curve analizinde (%50 özgüllük ve %79 duyarlılık) ortalama NT-pro BNP seviyesinin cut off değeri >4049 pg/ml (AUC=0.649; $p=0.001$) olarak bulunmuştur.

Son yıllarda şiddetli sepsis veya septik şoklu hastaların prognozunu tahmin etmede BNP ve NT-proBNP düzeylerine bakılmaktadır. Rivers ve arkadaşları (289) acil servise başvuran şiddetli sepsis ve septik şoklu 252 hastada başvurudan 0, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 ve 72 saat sonra BNP düzeylerini ölçtüler ve %42 hastada başvuru sırasında,

%69 hastada 24 saat sonra yüksek BNP düzeylerinin (>100 pg/mL) olduğunu buldular. Ayrıca 24 saatte BNP >210 pg/mL'nin artan mortalitenin (duyarlılık, %79 ve özgüllük, %59) en önemli bağımsız göstergesi olduğunu ve BNP düzeyi arttıkça mortalitenin de arttığını bulmuşlardır. Bu nedenle, seri BNP seviyeleri, yüksek riskli hastaların erken tespiti, sınıflandırılması, tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde yararlı bir yardımcı olabilir. Brueckmann ve arkadaşları (23) 57 ciddi sepsisi olan hastaların yoğun bakımı kabulünün ikinci gününde NT-proBNP'yi test ettiler ve düzeylerini yüksek tespit ettiler. Ayrıca NT-proBNP düzeyi 1400 pg/mL üzerinde olan hastaların 3.9 kat daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu buldular (%95 CI; 1.6-9.7).

Tettamanti ve arkadaşları (290) sepsis nedeniyle ölen hastalarda postmortem serum NT-proBNP düzeyi çalışmışlar ve ortalama NT-proBNP düzeylerini 5536 pg/mL (2678 pg/mL-10680 pg/mL) bulmuşlardır. Mekanik ventilasyona bağlı sepsisli hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri mortalite ile yakından ilişkili bulundu ve AUCROC düzeyleri sırasıyla 0.99 ve 0.8 idi (288,291). Sepsisli kanser hastasında yoğun bakım başvurusunun 2inci gününde yapılan başka bir çalışmada NT-proBNP düzeyleri >6.624 pg/mL (AUROC 0.87; %95 CI 0.77-0.97; $p < 0.001$) yoğun bakım mortalitesini öngördüğünü raporladılar (292). Alataby ve arkadaşlarının (293) 427 sepsis ve septik şoklu hastalarda yaptıkları çalışmada >8000 pg/mL NT-proBNP düzeyinin NT-proBNP düzeyi <4000 pg/mL olan hastalardan 2.5 kat (95% CI 1.69-3.70, $P=0.00013$) daha fazla 30 günlük mortalite riski taşıdığını buldular.

BNP ve NTproBNP seviyeleri sepsisli hastalarda sıklıkla yükselir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda mortalite tahmini için optimal eşik değerler tam olarak anlaşılmamıştır. Bu değerler BNP için 32 ile 681 pg/mL arası iken NT-proBNP için 400 ile 13600pg/mL arasında değişmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde BNP için bu eşik değer 622 pg/mL ve NT-proBNP için 4000 pg/mL erken dönem mortaliteyi tahmin etmekte oldukça faydalı olduğunu raporladılar (280).

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde univariate analiz sonuçlarımızda ölen hastalarda ortalama NT-proBNP düzeyleri yaşayan hastalardan belirgin olarak daha yüksekti. Ayrıca kardiyovasküler yetmezlik gelişen hastalarda da ortalama NT-proBNP düzeyleri yüksek gözlemlendi. ROC curve analizinde ise ortalama NT-proBNP düzeyinin cut off değeri >4049 pg/ml (AUC=0.676; $p < 0.001$) idi; özgüllük %52 ve duyarlılık %78 olarak hesaplandı. Ortalama NT-pro BNP değeri >4049 pg/ml olan hastaların hastane sağkalımı (30.7 gün) ve 28 günlük (17.8 gün) ortalama NT-proBNP değeri <4049

pg/mL'nin altında olan hastalardan daha düşük tespit edildi. Ayrıca Cox regresyon analizinde ortalama NT-proBNP değeri yüksek olan hastaların olmayanlara göre hastane mortalite riski 2.47 kat ve 28 günlük mortalite riski ise 2.78 kat daha fazlaydı.



6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmamızda acil servise başvuran sepsis tanısı ile NT-proBNP tetkiki alınmış ve ekokardiyografisi yapılmış hastalar değerlendirildi. NT-proBNP'nin sepsise bağlı kardiyovasküler yetmezlik gelişmesi ve mortalite üzerine etkisi incelenmiştir.

Sepsis ve septik şok hastalarında NT-proBNP farklı düzeyler arttığı gözlenmiştir. NT-proBNP'nin kardiyovasküler yetmezlik gelişen ve ölen hastalarda düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastane mortalitesi ve 28 günlük mortalite riskini artırdığı tespit edilmiştir.

NT-proBNP sepsise bağlı kalp yetmezliğinin bir öngörücüsü ve sepsisin kötü prognostik göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak sepsis hastalarının erken tanı ve prognozunda NT-proBNP'nin rolünü araştırmak geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Singer M. Deutschman CS. Seymour C. Shankar-Hari M. Annane D. Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
2. Martin G.S.. Mannino D.M.. Eaton S. and Moss M. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 2003;348(16):1546-1554.
3. Bone RC. Fein A. Balk R. Knau W. Cerra FB. H Schein RM. et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies In Sepsis THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE. *Chest.* 1992;101(6).
4. Rhodes A. Evans LE. Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of Sepsis and Septic Shock:2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486–552.
5. National Institute of Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG51> .
6. Rivers E. Nguyen B. Havstad S. *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377.
7. Szakmany T. Lundin RM. Sharif B. Ellis G. Morgan P. Kopczynska M et al Sepsis prevalence and outcome on the general wards and emergency departments in wales: results of a multi-centre. observational. point-prevalence study. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0167230. doi: 10.1371/journal.pone.0167230 .
8. Paoli CJ. Reynolds MA. Sinha M. Gitlin M. Crouser E. Epidemiology and cost of sepsis in the United States- An analysis based on timing of diagnosis and severity level. *CritCareMed.* 2018;46:1889–1897. doi: 10.1097/CCM.00000000000003342
9. Wang HE. Shapiro NI. Angus DC. et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* 2007; 35:1928–1936.

10. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:856–863.
11. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay within the 3-hour surviving sepsis campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:500–505.
12. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000;16(2):179-92.
13. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock.* 2008;29(3).
14. Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the mortality in emergency department sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. *Am J Emerg Med.* 2013;31(7).
15. Seo MH, Choa M, You JS, Lee HS, Hong JH, Park YS, et al. Hypoalbuminemia, low base excess values, and tachypnea predict 28-day 52 mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1361–9.
16. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9): e005930.
17. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Clinical profile and outcomes of acute cardiorenal syndrome type-5 in sepsis: an eight-year cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190965.
18. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181-1189.
19. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut JF, Mira JP, Chiche JD. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(3):660-5.
20. Li Y, Ge S, Peng Y, Chen X. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis. *Burns Trauma.* 2013;1(3):109-21.

21. de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides gene expression and secretion in inflammation. *J Investig Med*. 2009;57(1):29-32.
22. Li N, Zhang Y, Fan S, Xing J, Liu H. BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18:1237-43.
23. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, Kaden JJ, Putensen C, Borggrefe M, Hoffmann U. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112(4):527-34.
24. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1990;313:757-758.
25. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med*. 2003;29:1696-1702.
26. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J*. 2007;335(7625):879–83.
27. Moss M. Sepsis epidemiyolojisi: Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis* 2005;41: (Ek 7): S490–S497.
28. 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. In: *Critical care medicine*. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-1256.
30. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(13):1241–9.

31. Vincent JL. Moreno R. Takala J. Willats S De Mendonca A. Bruining H. 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 Med* 1996;22(7):707-710.
32. Dellinger RP. Levy MM. Rhodes A. Annane D. Gerlach H. Opal SM. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *2012 Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
33. Levy MM. Evans LE. Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.
34. Fleischmann-Struzek C. Mellhammar L. Rose N. Cassini A. Rudd KE. Schlattmann P. et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an update and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1552-1562.
35. Fleischmann C. Scherag A. Adhikari NK. Hartog CS. Assessment of Global Incidence and Mortality of. Vol. 193. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016. 259–272 p.
36. Angus DC. Pires Pereira CA. and Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 2006;6(2):207-212.)
37. Winters BD. Eberlein M. Leung J. Needham DM. Pronovost PJ. Sevransky JE. Long term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010;38:1276-1283.
38. Dombrovskiy VY. Martin AA. Sunderram J. Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1244-50.
39. Kaukonen KM. Bailey M. Suzuki S. Pilcher D. Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand. 2000–2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308-16.

40. Pavon A. Binquet C. Kara F. Martinet O. Ganster F. Navellou JC. et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med*. 2013;41(11):2600-9.
41. Vincent JL. Sakr Y. Sprung CL. Ranieri VM. Reinhart K. Gerlach H. et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-353.
42. Black RE. Cousens S. Johnson HL. Lawn JE. Rudan I. et al. Mathers for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. 2010. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-1987.
43. Kumar A. Roberts D. Wood KE. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-96.
44. Ferrer R. Martin-Loeches I. Phillips G. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42(8):1749-55.
45. Zimmerman JE. Kramer AA. and Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care* 2013;17(2):1.
46. Parrillo JE. Parker MM. Natanson C. et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113(3):227-242.
47. Gupta S. Sakhuja A. Kumar G. McGrath E. Nanchal RS. Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016;150:1251-1259.
48. Gu X. Zhou F. Wang Y. Fan G. Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2020;29(157):200038 doi:10.1183/16000617.038-2020.

49. 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.
50. Danai PA. Sinha S. Moss M. Haber MJ. Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit. Care Med*. 2007; 35(2):410-415.
51. Bone RC. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996;125(8):680-687.
52. Hotchkiss RS. Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348/2:138-150.
53. Pinsky MR. Matuschak GM. Multiple systems organ failure: Failure of host defense homeostasis. *Critical Care Clinics*. 1989;5(2):199-220.
54. Pugin J. Recognition of Bacteria and Bacterial Products by Host Immune Cells in Sepsis. In 1996. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1996;p11-p23.
55. Bone RC Gram-negative sepsis. *Chest* 1991;100:802-808. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
56. Suffredini AF. Fromm RE. Parker MM. Brenner M. Kovacs JA. Wesley RA. et al. The Cardiovascular Response of Normal Humans to the Administration of Endotoxin. *N Engl J Med*. 1989; 321(5):280-7.
57. Tapper H. Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000;96(7):2329-37.
58. Bone RC. The patogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
59. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885- 91
60. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 44(15):1140-4
61. Delves PJ. Roitt IM. The immune system. First of two parts. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(1):37-49.
62. Sepsis Patogenezi. Rıdvan KARAALİ.Fehmi TABAK- *İstanbul Üniversitesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul;1-6*

63. Frantz S. Ertl G. Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in 53 cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007; 4(8):444-54.
64. McGown CC. Brown NJ. Hellewell PG. Brookes ZLS. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res*. 2011;81(3):281-8.
65. Piagnerelli M. Zouaoui Boudjeltia K. Vanhaeverbeek M. Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29(7):1052-61. 47.
66. Piagnerelli M. Boudjeltia KZ. Brohee D. Vincent JL. Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2003; 510:109-14.
67. Harrois A. Huet O. Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009;22(2):143-9.
68. Schefold JC. Hasper D. Reinke P. Monneret G. Volk HD. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(11):3118.
69. Adib-Conquy M. Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101:36-47.
70. Iba T. Levi M. Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46:89-95.
71. Vincent JL. Zhang H. Szabo C. Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(6):1781-5.
72. Landry DW. Levin HR. Gallant EM. Ashton RC. Seo S. D'Alessandro D. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997; 95(5):1122-5.
73. Tsuneyoshi I. Yamada H. Kakihana Y. Nakamura M. Nakano Y. Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29(3):487-93.

74. Hoffmann JN. Werdan K. Hartl WH. Jochum M. Faist E. Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999;12(3):174-80.
75. Epstein FH. Parrillo JE. Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(20):1471-7.
76. Astiz ME. DeGent GE. Lin RY. Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1995; 23(2):265-71.
77. Nevriere R. Mathieu D. Chagnon JL. Lebleu N. Millien JP. Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):191-5.
78. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101(10):3765-77.
79. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*. 1987; 91(6):883-8.
80. Ghosh S. Latimer RD. Gray BM. Harwood RJ. Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. In: *Critical Care Medicine*. 1993;21(2 Suppl):S19-24.
81. Upperman JS. Deitch EA. Guo W. Lu Q. Xu D. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils. *Shock*. 1998;10(6):407-14.
82. Lacobone E. Bailly-Salin J. Polito A. Friedman D. Stevens RD. Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. In: *Critical Care Medicine*. 2009;37(10 Suppl):S331-6.
83. IDSA Sepsis Task Force (2018) Infectious diseases society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines. *Clin Infect Dis* 66:1631–1635.
84. Annane D. Renault A. Brun-Buisson C et al (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378:809–818.
85. Annane D. Bellissant E. Bollaert P-E et al (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301:2362–2375.

86. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology. definitions. clinical presentation. diagnosis. and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?>
87. Haas SA. Lange T. Saugel B. Petzoldt M. Fuhrmann V. Metschke M. et al. Severe hyperlactatemia. lactate clearance and mortality in unselected critically ill 56 patients. *Intensive Care Med.* 2016; 42(2):202-10.
88. Theerawit P. Petvicharn CN. Tangsujaritvijit V. Sutherasan Y. The correlation between arterial lactate and venous lactate in patients with sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med.* 2018;33(2):116-120.
89. Clec'h C. Fosse JP. Karoubi P. Vincent F. Chouahi I. Hamza L. et al. Differential diagnostic value of Prokalsitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(1):102-7.
90. Lopes Ferreira F. Peres Bota D. Bross A. Mélot C. Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *J Am Med Assoc* 2001;286(14):1754-8
91. Elke G. Bloos F. Wilson DC. Brunkhorst FM. Briegel J. Reinhart K. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):79.
92. Goldenberg NM. Steinberg BE. Slutsky AS. Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011;3(88):88ps25.
93. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107:57-64.
94. Zhang Q. Raouf M. Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-7.
95. Marshall JC. Cook DJ. Christou NV. Bernard GR. Sprung CL. Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A Reliable Descriptor of a Complex Clinical Outcome. *Critical Care Med* 1995;23(10):1638-1652.

96. Le Gall JR. Klar J. Lemeshow S. Saulnier F. Alberti C. Artigas A. Teres D. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *ICU Scoring Group* 1996;276(10):802-10.
97. Angus DC. van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: pp. 840-851.
98. van Vught LA. Klein Klouwenberg PM. Spitoni C. et. al.: Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA* 2016; 315: pp. 1469-1479.
99. Blanco J. Muriel-Bombin A. Sagredo V. et. al.: Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12: pp. R158.
100. Angus DC. Linde-Zwirble WT. Lidicker J. et. al.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: pp. 1303-1310.
101. Ranieri VM. Rubenfeld GD. Thompson BT. et. al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
102. Matthay MA. Ware LB. Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012;122(8):2731-2740.
103. Pulido JN. Afessa B. Masaki M. Yuasa T. Gillespie S. Herasevich V et. al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc* 2012;87(7):620-628.
104. Antonucci E. Fiaccadori E. Donadello K. Taccone FS. Franchi F. Scoletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014;29(4):500-511.
105. Takasu O. Gaut JP. Watanabe E. To K. Fagley RE. Sato B. et. al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):509-517.
106. Poll T Van Der. Wiersinga WJ. Sepsis and Septic Shock [Internet]. Ninth Edit. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2022. 990-1008.e3 p.

107. Gruartmoner G. Mesquida J. Ince C. Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):276–84.
108. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care* [Internet]. 2016;1–11.
109. Schulte W. Bernhagen J. and Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators of inflammation* 2013.
110. Bellomo R. Kellum JA. Ronco C: Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380(9843):756-766.
111. Linder A. Fjell C. Levin A. Walley KR. Russell JA. Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(9):1075-1081.
112. Bagshaw SM. Lapinsky S. Dial S. Arabi Y. Dodek P. Wood G. et. al.: Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35(5):871-881.
113. Gofton TE. Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;8(10):557-566.
114. Iwashyna TJ. Ely EW. Smith DM. Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304(16):1787-1794.
115. Latronico N. Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10(10):931-941.
116. Hermans G. De Jonghe B. Bruyninckx F. Van den Bergie G. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008;12(6):238.
117. Levi M. Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341(8):586-592.
118. Levi M. Toh CH. Thachil J. Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145(1): 24-33.

119. Puleo F. Arvanitakis M. Van Gossum A. Preiser JC. Gut failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(5):626-638.
120. Haak BW. Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(2):135-143.
121. De Guadiana Romualdo. Luis García; Esteban Torrella. Patricia Albaladejo-Oton. María Dolores. Sepsis: Traditional and Emergent Biomarkers for Diagnosis and Prognosis. *New Trends in Biomarkers and Diseases: An Overview*. 2017. 397-435.
122. Julian-Jimenez A.. Candel-González FJ.. González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 3: 117- 90.
123. Marshall JC.. Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 2290-8.
124. Diego Saa. Septic Shock: Clinical Diagnosis and Risk Factors. In *Septic Shock*. Nova Science Publishers. 2012: Chapter 3;51-74.
125. Hotchkiss RS. Monneret G. Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
126. Wani SJ. Mufti SA. Jan RA et al (2020) Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. *Infect Dis (Lond)* 52:271–278.
127. hi R. Tie H (2020) Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit Care* 24:431.
128. Chang P. Liao Y. Guan J et al (2020) Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *Chest* 158:174–182.
129. Magder S (2018) The meaning of blood pressure. *Crit Care* 22:257.
130. Hager DN. Hooper MH. Bernard GR et al (2019) The Vitamin C, thiamine and steroids in sepsis (VICTAS) protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials* 20:197.

131. Thompson D. Pepys MB. and Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;7(2):169-177.
132. Nelson GE. Mave V. and Gupta A. Biomarkers for sepsis: a review with special attention to India. *BioMed research international* 2014.
133. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica chimica acta* 2002;323(1):17-29.
134. Wiedermann FJ. Kaneider N. Egger P. Tiefenthaler W. Wiedermann CJ. Lindner KH. and Schobersberger W. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine* 2002;30(5):1112-17.
135. Simon L. Gauvin F. Amre DK. Saint-Louis P. and Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39(2):206-17.
136. Whicher J. Bienvenu J. and Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine* 2001;38(5):483-493.
137. Dandona P. Nix D. Wilson MF. Aljada A. Love J. Assicot M. and Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79(6):1605-8.
138. Brunkhorst F. Heinz U. and Forycki Z. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive care medicine* 1998;24(8):888-9.
139. Köksal N. Harmanci R. Çetinkaya M. and Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *The Turkish journal of pediatrics* 2007;49(1):21.
140. Riedel S. Melendez JH. An AT. Rosenbaum JE. and Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *American journal of clinical pathology* 2011;135(2):182-189.
141. Tsalik EL. Jagers LB. Glickman SW. Langley RJ. Van Velkinburgh JC. Park LP. et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *The Journal of emergency medicine* 2012;43(1):97-106. 68.

142. Adib M. Bakhshiani Z. Navaei F. Saheb Fosoul F. Fouladi S. and Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iranian journal of basic medical sciences* 2012;15(2):777-782.
143. Natalia Sancho-Rodríguez. Marta Sancho-Rodríguez. Irene De-Migue-Elizaga and Ana Martínez-Ruiz. Early Neonatal Sepsis Biomarkers. *New Trends in Biomarkers and Diseases Research: An Overview*. 2017. 371-96.
144. Uusitalo Seppälä R.. Koskinen P.. Leino A.. Peuravuori H.. Vahlberg T. et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011;43(11-12):883–90;
145. Bozza F. A.. Salluh J. I.. Japiassu A. M.. Soares M.. Assis E.F. et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit. Care.* 2007;11(2):49.
146. Oberholzer A.. Souza SM.. Tschoeke SK.. Oberholzer C.. Abouhamze A. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2005;23(6):488–93.
147. Vincent JL. Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11(3):265-275.
148. Rothman RE. et al. Detection of bacteremia in emergency department patients at risk for infective endocarditis using universal 16S rRNA primers in a decontaminated polymerase chain reaction assay. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186(11):1677-81.
149. Westh H. Lisby G. Breyse F. Böddinghaus B. Chomarat M. Gant V. et al. Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(6):544-551.
150. Lucignano B. Ranno S. Liesenfeld O. et al. and Menichella D. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(6):2252-2258.

151. Bloos F. Hinder F. Becker K. Sachse S. Dessap AM. Straube E. et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive care medicine* 2010;36(2):241-247. 71.
152. Matsushima A. Tasaki O. Shimazu T. Asari S. Kimura K. Sakata T. and Sugimoto H. Potential Clinical Usefulness of the Polymerase Chain Reaction Test to Detect Pathogens Causing Sepsis. *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis* 2012.
153. Clarridge JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology reviews* 2004;17(4):840-862.
154. Jordan JA. Durso MB. Butchko AR. Jones JG. and Brozanski BS. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2006;8(3):357-63.
155. Pfister P. Risch M. Brodersen D. and Böttger E. Role of 16S rRNA helix 44 in ribosomal resistance to hygromycin B. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47(5):1496-1502.
156. Handschur M. et al. Preanalytic removal of human DNA eliminates false signals in general 16S rDNA 83 PCR monitoring of bacterial pathogens in blood. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2009;32(3):207-219.
157. Jaffe RI. Lane JD. Albury SV. and Niemeyer DM. Rapid extraction from and direct identification in clinical samples of methicillin-resistant Staphylococci using the PCR. *Journal of clinical microbiology* 2000;38(9):3407-3412.
158. Maiwald M. Broad-range PCR for detection and identification of bacteria. *Molecular microbiology: diagnostic principles and practice*. 2nd ed. Washington DC: *American Society of Microbiology* 2004;379-390.
159. Hassoun HT. Kone BC. Mercer DW. Moody FG. Weisbrodt NW. Moore FA. Post-injury multiple organ failure: The role of the gut. *Shock*. 2001; 15(1):1-10.
160. Monnet X. Teboul JL. *Prediction of fluid responsiveness: an update Ann Intensive Care*.2018;8:54.

161. Evans L. Rhodes A. Alhazzani W. Antonelli M. Coopersmith CM. French C. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47(11):1181-1247.
162. Stein BC. Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic hearth disease. *AmHeart J*. 1998; 135: 914- 23.
163. Maisel AS. Krishnaswamy P. Nowak RM. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347(3): 161-7.
164. Hall C.: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*; Vol:6•. 3:257-260. (2004).
165. Ruskoaho H.. Vuolteenaho O.: Regulation of Atrial Natriuretic Peptide Secretion. *Am Physiol Soc*; Volume.8; 261-66. (1993).
166. D'Souza SP.. Yellon DM.. Martin C.. et al.: B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am JPhysiol Heart Circ Physiol*. 284:1592-1600. (2003).
167. Harada M.. SaitoY.. Kuwahara K.. et al.: interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Phamacol*; 31:357-359. (1998).
168. Vanderheyden M. . Bartunek J. . Goethals M. : Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. Vol:6; 3:261-268. (2004).
169. McCullough PA.. Omland T. . Maisel AS.: B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*; 4:72-80. (2003).
170. Hunt PJ.. Richards AM.. Nicholls MG.. et al.: Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker for cardiac impairment. *Clin Endocrinol(Oxf)*; 47:287-296. (1997).
171. Levin ER. Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
172. Song M. Kobayashie Y. Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coranary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:41-6.

173. Richards AM. McDonald D. Fitzpatrick MA. et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-91.
174. Itoh H. Pratt RE. Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
175. Dloras JS. Sympatho-inhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
176. Schultz HD. Gardner DG. Deschepper CF ve ark. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155: 6-13.
177. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
178. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med.* 2001; 2: 13-8.
179. Wei CM. Heublein DM. Perella MA. et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation.* 1993; 88: 1004-9.
180. Talwer S. Downie PF. Squire IB. et al. Plasma N terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Hear Fail.* 2001; 107: 1884-90.
181. Omland T. Persson A. Ng L. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
182. Munagala VK. Burnett JC Jr. Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29 (12): 707-69.
183. Kikuta K. Yasue H. Yoshimura M. et al. Increased plasma levels of Btype natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1996; 132: 101-7.
184. Stewart RAH. Broader indication for B-type natriuretic peptide testing in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26: 207-9.
185. De Lemos JA. Marrow DA. Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21.

186. Galvani M. Ottani F. Oltrona L. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 128-34.
187. Prasad N. Bridges AB. Lang CC. et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. 1997; 133: 477-9.
188. Bone RC. Balk RA. Cerra FB. Dellinger RP. Fein AM. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6). 1644-1655.
189. Post F.. Weilemann L.S.. Messow C.M.. Sinning C.. Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3030–3037.
190. Shor R.. Rozenman Y.. Bolshinsky A.. et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2006;17(8):536–540.
191. Kotecha A.. Vallabhajosyula S.. Coville H.H.. Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: a narrative review. *J Crit Care*. 2018;43:122–127.
192. Redfield MM. Rodeheffer RJ. Jacobsen SJ. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–82.
193. Wang TJ. Larson MG. Levy D. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8.
194. Sarwaani Vallabhajosyula. MBBS.a Zhen Wang. and etc.Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019-4;31(3):368-378.
195. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v248–51.
196. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395(10219):200-11.
197. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-74.

198. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth* 2017;119:626-36.
199. Nessler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Mallédant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013 May;39(5):881-8.
200. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014;29(2):87-95.
201. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(1):62-9.
202. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, Halpern SD, Hanish A, Umscheid CA, Baillie CA, Kerlin MP, Gaieski DF, Mikkelsen ME. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(6):904-13.
203. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016;353:i2375.
204. Teres D, Rapoport J, Lemeshow S, Kim S, Akhras K. Effects of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2002;30:2413-9.
205. Bozza FA, Carnevale R, Japiassú AM, Castro-Faria-Neto HC, Angus DC, Salluh JJ. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. *Shock* 2010;34(Suppl 1):40-43.
206. Westphal GA, Koenig Á, CaldeiraFilho M, et al. Reduce mortality after the implementation of a protocol for early detection of sepsis. *J Crit Care* 2011;26(1):76-81.
207. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al; ProCESS Investigators: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683-1693.
208. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care* 2010;14(1). R15.doi: 10.1186/cc8872.

- 209.** Park M, Pontes Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, Da Cruz Neto LM. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: Still outcome markers? *Clinics*. 2006;61(1):47–52.
- 210.** Gunes Ozaydin M, Guneysel O, Saridogan F, Ozaydin V. Are scoring systems sufficient for predicting mortality due to sepsis in the emergency department? *Turkish J Emerg Med*. 2017;17(1):25-8.
- 211.** Brink, A., Alsmá, J., Verdonshot, R., Rood, P., Zietse, R., Lingsma, H. F., & Schuit, S. 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 25;14(1):e0211133. doi: 10.1371/journal.pone.0211133.
- 212.** Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997;278:234-240.
- 213.** Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-121.
- 214.** Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993;19:265–272.
- 215.** Esper AM, Martin GS. The impact of comorbid conditions on critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39:2728-2735.
- 216.** Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8:R291-R298.
- 217.** Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006;129:1432-1440.

- 218.** Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571. PMID: 30768188; PMCID: PMC6484603.
- 219.** Munford RSA. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:914-934. 5. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-851
- 220.** Keçe E, Yaka E, Yılmaz S, Ozgür N€, Gan D, Alyeş,il C, et al. Comparison of diagnostic and prognostic utility of lactate and procalcitonin for sepsis in adult cancer patients presenting to emergency department with systemic inflammatory response syndrome. 2016; Availablefrom: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjem.2016.02.003>
- 221.** Patocka C, Turner J, Xue X, Segal E. Evaluation of an emergency department triage screening tool for suspected severe sepsis and septic shock. *Journal for Healthcare Quality*. 2014;36 (1):52-61.
- 222.** Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:580-588.
- 223.** Lorenzo Cárdenas C, Yébenes JC, Vela E, Clèries M, Sirvent JM, Fuster-Bertolín C, Reina C, Rodríguez A, Ruiz-Rodríguez JC, Trenado J, Esteban Torné E. Trends in mortality in septic patients according to the different organ failure during 15 years. *Crit Care*. 2022 Oct 3;26(1):302. doi: 10.1186/s13054-022-04176-w.
- 224.** Lonneke A, van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. MARS Consortium. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1469-79.
- 225.** Ingraham AM, Xiong W, Hemmila MR, Shafi S, Goble S, Neal ML, et al. The attributable mortality and length of stay of trauma-related complications: A matched cohort study. *Ann Surg* 2010;252:358-62.

226. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-800.
227. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(2):153-9. 23.
228. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. 2003;31(3):670-5.
229. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
230. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94:521-6.
231. Subbe CP, Slater A, Menon D, Gemmell L. Validation of physiological scoring systems in the accident and emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:841-5.
232. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J* 2014;31:482-7.
233. Keep JW, Messmer AS, Sladden R, Burrell N, Pinate R, Tunnicliff M, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J* 2016;33:37-41.
234. Patel R, Nugawela MD, Edwards HB, Richards A, Le Roux H, Pullyblank A, et al. Can early warning scores identify deteriorating patients in pre-hospital settings A systematic review. *Resuscitation*. 2018;132(5):101-11.
235. Usul E, Korkut S, Kayipmaz AE, Halici A, Kavalci C. The role of the quick sequential organ failure assessment score (qSOFA) and modified early warning score (MEWS) in the pre-hospitalization prediction of sepsis prognosis. *Am J Emerg Med*. 2021;41:158-162.

236. Ruan H, Zhu Y, Tang Z, Li B. Modified early warning score in assessing disease conditions and prognosis of 10,517 pre-hospital emergency cases. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9:14554-8.
237. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2019;37(8):1490-1497.
238. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):906-11.
239. Bhat SR, Swenson KE, Francis MW, Wira CR. Lactate Clearance Predicts Survival Among Patients in the Emergency Department with Severe Sepsis. *West J Emerg Med* 1118;XVI(7):1118–26.
240. Kesmez Can F, Tekin E, Can A, Alay H, Aras A. The evaluation of sepsis in the emergency department and its association with mortality. *Journal of Health Sciences and Medicine* 2021;4:741-745.
241. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLoS One.* 2014;9(9):e107181. doi: 10.1371/journal.pone.0107181.
242. Umegaki T, Ikai H, Imanaka Y. The impact of acute organ dysfunction on patients' mortality with severe sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011 Apr;27(2):180-4.
243. 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.
244. 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.

245. 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.
246. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:589-596.
247. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1204-1213.
248. Kushwaha A, Krishnan A, Offor OL, Sasidharan Nair A, Hanumanthu B, Gulani P. Analysis Of Culture-Positive Vs Culture- 55 Negative Sepsis In An Urban Icu. *Chest*. 2020;158(4).
249. Wattanasit P, Khwannimit B. Comparison the accuracy of early warning scores with qSOFA and SIRS for predicting sepsis in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;46:284-288.
250. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero- Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31 (12):2742-51.
251. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006;47(3):385-97.
252. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-23.
253. Lee SW, Hong YS, Park DW, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J* 2008;25:659-65.

- 254.** Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7.
- 255.** Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 1971;173:308-13.
- 256.** Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45: 524-8.
- 257.** Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 2012;38:4–10.
- 258.** Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, et al. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care*. 2009;13:1-5.
- 259.** Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309-2319.
- 260.** Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-746.
- 261.** Luhr R, Cao Y, Söderquist B, Cajander S. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002–2016. *Crit Care* 2019;23:1-9.
- 262.** Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:1-11.
- 263.** Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020 May 19;24(1):239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2.
- 264.** Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock*, 2014. 41(1): 12-24.
- 265.** Scott EC, Ho HC, Yu M, Chapital AD, Koss W, Takanishi DMJR. Pre-existing cardiac disease, troponin I elevation and mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:51-59.

266. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a metaanalysis. *Heart Lung* 2015;44:75-81.
267. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006;129:1349-1366.
268. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
269. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
270. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004;95(1):13-7.
271. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46(5):650-7.
272. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27(6):965-9.
273. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest* 2019;155: 427-37.
274. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Guerrero-De-Mier M, LopezAlvaro J. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. *CCR* 2011;7:146-56.
275. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Carrer S, Caricato A, Fassini P, et al. Sequential N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2015;44:707-16.

- 276.** Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, Suzuki N, Ito M: BNP as a major player in the heart-kidney connection . *Int J Mol Sci* 2019;20:3581. 10.3390/ijms20143581.
- 277.** Ibrahim N, Januzzi JL: The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1017-1030.
- 278.** Maisel AS, Duran JM, Wettersten N: Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Fail Clin* 2018;14:13-25.
- 279.** Bai YL, Hu BL, Wen HC, Zhang YL, Zhu JJ. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide value for patients with sepsis: a meta-analysis. *J Crit Care* 2018, 48:145-152.
- 280.** Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, et al. Natriuretic peptides to predict short-term mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2020;4:50-64.
- 281.** McLean AS, Tang B, Nalos M. Increased B - type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients . *Anaesth Intensive Care* 2003;31:21-27.
- 282.** Parker MM, McCarthy KE, Ognibene F P. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-131.
- 283.** Renana Shor, Yoseph Rozenman B, Aharon Bolshinsky. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *European Journal of Internal Medicine* 2006;17:536-540.
- 284.** Tomaru KI, Arai M, Yokoyama T. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:649-659.
- 285.** Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.
- 286.** Pfister R, Scholz M, Wielckens K, et al. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289-293.

- 287.** Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al: Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001; 310:193-197.
- 288.** Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray JP, Portugal H, Papazian L. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005;33(5):1001-7.
- 289.** Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007;22(6):363-73.
- 290.** Tettamanti C, Hervet T, Grabherr S, Palmiere C. Elevation of NT-proBNP and cardiac troponins in sepsis-related deaths: a forensic perspective. *Int J Legal Med* 2016;130(4):1035-1043.
- 291.** Yucel T, Memis D, Karamanlioglu B, Süt N, Yuksel M. The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis. *Exp Clin Cardiol* 2008;13(4):183-8.
- 292.** Mokart D, Sannini A, Brun JP, Faucher M, Blaise D, Blache JL, Faucher C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care* 2007;11(2):R37. doi: 10.1186/cc5721.
- 293.** Alataby H, Nfonoyim J, Diaz K, Al-Tkrit A, Akhter S, David S, Leelaruban V, Gay-Simon KS, Maharaj V, Colet B, Hanna C, Gomez CA. The Levels of Lactate, Troponin, and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Are Predictors of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit Basic Res.* 2021 Feb 1;27:e927834. doi: 10.12659/MSMBR.927834.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Karar Formu





