

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

THIOLDİSÜLFİT DÜZEYLERİNİN SEPSİS HASTALARINDAKİ
TANISAL ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ALAÇAM

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ
SAKARYA
Haziran 2019

ONAY

Yazışma Tarih ve Sayısı: 31/05/2018-E.7692



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/137
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Yusuf YÖRÜMEZ
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

İlgi : 16.05.2018 tarihli 71 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Toksikolojisi Düşük Düzeylerdeki Sepsis Hastalarındaki Tamam Etik Kurul" isimli çalışmanız ilgili belgeler eksikliği nedeniyle, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanız başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim

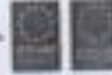
Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
31.05.2018

Bu belge dijital olarak için / <http://193.248.226.233/uzeniletim/izleme/belge/izleme.aspx?iv=80242324>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bakırçay, Kocaeli Kampüsü, Kocaeli, Adliyesini/Sakarya
Tel:054 290 9030 Faks:294 291 9433
E-Posta: tp@sakarya.edu.tr / etik@sakarya.edu.tr www: www.su.sakarya.edu.tr



BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 31/05/2018 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

19/06/2019

Arş. Gör. Dr. Mehmet ALAÇAM

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi gördüğüm süre boyunca modern, huzur ve saygı dolu bir klinikte çalışma ortamı sağlayan, Acil Tıp alanında günümüzde kullanılan yenilikleri öğreten ve uygulama imkanı tanıyan, bilimsel tartışmalara açık bir ortamda yetişmeme katkısı olan, düşüncelerimi özgürce paylaşmamı sağlayan ve dinleyen değerli hocam, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım **Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ**'e,

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini paylaşan değerli hocam **Doç.Dr. Murat YÜCEL**'e,

Asistanlık eğitimine başlamış olduğum Gazi Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma,

Birlikte geçirdiğimiz eğitim süresince gösterdikleri sevgi, saygı ve sabır için ihtisas arkadaşlarım; **Dr. Necip GÜNER, Dr. Ahmet BOSTANCIOĞLU, Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Dr. Yeşim DURGUN, Dr. Kevser ALTAŞ, Dr. Seyit YİĞİT, Dr. Sacit AKDENİZ, Dr. Sami OLKAÇ, Dr. Zübeyde ALBAYRAK, Dr. Veysel YILMAZ, Dr. İlkey KAYA, Dr. Selinay KAYMAKÇI** ve **Dr. Fatih ÇATAL**'a teşekkür ederim.

Başta sevgili eşim **Dr. Burçin ALAÇAM**, doğmasını heyecanla beklediğimiz kızımıza ve ailemin tüm üyelerine hayatımın her anında gösterdikleri destek ve sabır için teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ALAÇAM

İÇİNDEKİLER

ONAY	2
BEYAN	3
TEŞEKKÜR	4
İÇİNDEKİLER	5
ÖZET	8
ABSTRACT	10
TABLO DİZİNİ	12
ŞEKİL DİZİNİ	14
SİMGE VE KISALTMALAR	15
1. GİRİŞ	17
2. GENEL BİLGİLER	19
2.1. SEPSİS TANI VE TANIMLAR	19
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	23
2.3. ETİYOLOJİ	24
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	24
2.5. PATOFİZYOLOJİ	25
2.6. SKORLAMA YÖNTEMLERİ	28
2.6.1. SIRS ve sepsis ile ilişkisi	28
2.6.2. SOFA Skoru ve Sepsis ile İlişkisi	28
2.6.3. qSOFA Skoru ve Sepsis ile İlişkisi	29
2.6.4. APACHE II Skoru ve Sepsis ile İlişkisi	30
2.7. TANI YÖNTEMLERİ	31
2.7.1. LABORATUAR BULGULARI	33
2.7.2. BİYOBELİRTEÇLER	35
2.7.3. KAN KÜLTÜRÜ	41

2.8. TEDAVİ.....	42
2.8.1. Acil Servisteki Başlangıç Tedavisi (Başlangıç Resüsitasyonu)	42
2.8.2. Sıvı-Destek Tedavisi.....	43
2.8.3. Vazoaktif Destek Tedavisi.....	44
2.8.4. Antibiyoterapi Düzenlenmesi	44
2.8.5. Enfeksiyon Kaynak Kontrolü	46
2.8.6. Antikoagülan Tedavi Düzenlenmesi.....	46
2.8.7. Kortikosteroid Tedavi	47
2.8.8. Kan Transfüzyonu.....	47
2.8.9. İmmünglobulinler	47
2.8.10. Mekanik Ventilasyon.....	47
2.8.11. Sedasyon, Analjezi, Nöromusküler Blokaj.....	48
2.8.12. Glisemi Kontrolü	48
2.8.13. Bikarbonat Tedavisi.....	48
2.8.14. Renal Replasman Tedavisi.....	49
2.8.15. Derin Ven Trombozu Tedavisi	49
2.8.16. Stres Ülseri Profilaksisi	49
2.8.17. Nutrisyon Düzenlenmesi.....	50
2.8.18. Tedavi Amacı.....	50
3. GEREÇ ve YÖNTEM	51
3.1. Çalışma Dizaynı	51
3.2. Hastalara Ait Verilerin Toplanması	52
3.3. Labaratuvar Analizleri.....	52
3.4. Thiol disülfid Çalışılması	53
3.5. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR.....	55

5. TARTIŞMA.....	66
KAYNAKLAR	75



ÖZET

Alaçam M, Thiol-disülfid Düzeylerinin Sepsis Hastalarındaki Tanısal Etkinliği, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi. Sakarya, 2019.

Giriş-Amaç: Sepsis acil serviste sık karşılaşılan, mortalite ve morbidite oranı yüksek bir hastalıktır. Sepsis erken tanısı koyduracak altın standart test ya da skorlama yöntemi bulunmamaktadır. Sepsis patogenezinde; enfeksiyon, hipoperfüzyon ve hipoksiden kaynaklanan oksidatif stres bozukluğunun yer aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda oksidatif stresin erken göstergelerinden olan thiol-disülfid hemostazının sepsis düşünülen hastaların erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını klinik, biyokimyasal belirteçler ve skorlama sistemleri üzerinden karşılaştırma yapılarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu prospektif, randomize ve kontrollü çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde, enfeksiyon şüphesi ile hastaneye başvuran ve sepsis tanısı konulan 50 hasta ile 50 adet sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 100 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Enfeksiyon şüphesi bulunan ve SIRS ve qSOFA skorlama sistemleri kullanılarak sepsis tanısı konulan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edildi. Akut Koroner Sendrom, Akut/Kronik Böbrek Yetmezliği, Akut Serebrovasküler Olay, Malignite, Romatolojik Hastalık, Steroid Tedavisi ve son bir hafta içinde antibiyotik kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerin hematolojik, biyokimyasal, inflamatuvar ve kan gazı tetkikleri ile tiyol-disülfid düzeyleri çalışma yürütücüsü tarafından oluşturulan forma kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan sepsis tanılı hastaların % 58'i kadın, yaş ortalamaları ise 75,34 olarak tespit edildi. En sık acil servis başvuru şikayetinin hipertermi (% 30,9) ve en sık eşlik eden hastalığın ise hipertansiyon (% 33) olduğu saptandı. Vital parametrelerden sistolik ve diastolik kan basınçları ile saturasyonda anlamlı azalmalar, ateş, nabız ve solunum sayılarında ise anlamlı artışlar görüldü ($p<0.001$).. Sepsis hastalarında lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin, CRP ve laktat seviyelerinde anlamlı derecede yükselme, lenfosit seviyelerinde ise anlamlı seviyelerde düşmeler olduğu tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$). Platelet değerlerinde ise

anlamli olmayan yukselmeler olduğu belirlendi ($p>0.05$). Mortalitenin en çok ilk bir aylık dönemde ve yüksek laktat seviyeleri ile ilişkili olduğu saptandı. Thiol-disülfid hemostazı açısından sepsis hastalarında total thiol, native thiol ve disülfid seviyeleri, redükte thiol oranı ve thiol redüksiyon oksidasyon oranlarında anlamlı düşmeler, okside thiol oranında ise anlamlı yükselmeler olduğu belirlendi ($p<0.001$). Yüksekliği sepsis düşündüren kan parametreleri, ek hastalıklar ve mortalite ile thiol-disülfid oranları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ise değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sonuç: Sepsis varlığında oksidatif stresin bir göstergesi olarak thiol-disülfid hemostazında anlamlı değişiklikler olmakta, buna karşın bu değişikliklerin diğer tanısal tetkikler ve mortalite ile anlamlı bir korelasyonu ise söz konusu değildir. Ancak elde edilen bu sonucun literatürde yeterli sayıda çalışmanın olmaması ve örneklem grubumuzun sınırlı olması nedeni ile ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, thiol-disülfid , oksidatif stres, erken tanı, acil servis

ABSTRACT

Alaçam M, Diagnostic Efficacy of Thiol-Disulfide Levels in Sepsis Patients, Sakarya University Medical School, Master Thesis. Sakarya, 2019.

Introduction-Objectives: Sepsis is a common disease with high mortality and morbidity rates in emergency department. There is no gold standart test or scoring methods for early diagnosis of sepsis. In the pathogenesis of sepsis; oxidative stress disorder caused by infection, hypoperfusion and hypoxia. İn this study, we aimed to determine whether thiol-disulfide hemostasis,one of early indicators of oxidative stres, can be used in the early diagnosis of sepsis patients by comparing with clinical, biochemical markers and scoring systems.

Methods: This prospective, randomized and controlled study was performed in Sakarya University Training and Research Hospital Emergecny Medicine Clinic with a total 100 patients; 50 patients who were admitted to hospital with suspicion of infection and diagnosed as sepsis and 50 patients as healthy control groups. Patients older than 18 years of age diagnosed with SIRS and qSOFA scoring systems in patients with suspected infection were included in the study. Patients with acute coronary syndrome, acute/chronic reanl failure, acute cerebrovascular event, malignancy, rheumatologic disease, steroid treatment and antibiotic used within the last week was excluded from the study. The hemogram, biochemistry, CRP, procalcitonin, blood gas tests and thiol-disulfide levels of all participants were recorded in the form, formed by researcher.

Results: Patients with sepsis who participated in the study, %58 female and mean age was 75,34 years. Hyperthermia (%30,9) was the most common complaint and hypertension (%33) was the most common comorbidity in patients. In patients with sepsis, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and saturation averages decreased, fever, pulsed and respiratory rate increased and these data were found to be significant ($p<0.001$). In the sepsis group, leukocyte, neutrophil, neutrophil/lymphocyte ratio, procalcitonin, CRP, lactate levels were found to be significantly higher and lymphocyte levels were significantly lower ($p<0.01$; $p<0.001$). The platelet values of sepsis group were increased and found to be

statistically insignificant ($p>0.05$). When the mortality of sepsis was examined it was seen that the first month was the most mortal period, and this period was correlated with high lactate levels. When the thiol-disulfide hemostasis rates were examined; total thiol, native thiol and disulfide levels, reduced thiol ratio and thiol reduction oxidation ratio were lower in the sepsis group compared to the control group, but the oxidized thiol ratio was found to be statistically significant ($p<0.001$). When the relationship between the blood parameters suggesting high sepsis, comorbidity, mortality and thiol-disulfide ratios were compared, no statistically significant was found between the variables ($p>0.05$).

Conclusion: There are significant changes in thiol-disulfite hemostasis as an indicator of oxidative stress in the presence of sepsis, but these changes do not correlate with other diagnostic tests and mortality. However, we believe that this result should be supported with additional studies cause there are not enough studies in the literature and our sample group is limited.

Key Words: Sepsis, thiol-disulfide, oxidative stress, early diagnosis, emergency department

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Tanı Kriterleri

Tablo 2. 2001 yılında kabul edilen Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 3. Ağır Sepsis Tanı Kriterleri

Tablo 4. SOFA kriterleri

Tablo 5. PIRO sınıflaması

Tablo 6. 2016 yılı Septik Şok Tanı Kriterleri

Tablo 7. Kültür Pozitifliği Olan Hastalarda Etken Olan Mikroorganizmalar ve Mortalite İlişkileri

Tablo 8. Konak Savunma Mekanizmaları

Tablo 9. Sepsiste Mediatörler

Tablo 10. qSOFA Skorlama Sistemi

Tablo 11. APACHE II Skorlaması

Tablo 12. Prokalsitonin Seviyeleri ve Antibiyotik Kullanımı

Tablo 13. Eritrosit Sedimentasyon Hızının Normal Değerleri

Tablo 14. Etken Mikroorganizmaya Göre Ampirik Tedavi

Tablo 15. Hastalara ait demografik veriler

Tablo 16. Sepsis grubuna dahil edilen hastaların geliş şikayetleri, hastaneye ulaşım şekilleri ve semptom başlama zamanlarına ilişkin veriler

Tablo 17. Sepsis grubuna dahil edilen hastaların vital parametrelerine ilişkin veriler

Tablo 18. Sepsis şüphesi olan hastalarda GKS puanlamasının dağılım oranları

Tablo 19. Sepsis grubunda yer alan hastaların tanı konulması aşamasında kullanılan SIRS ve qSOFA skorlamalarındaki puan dağılımları

Tablo 20. Sepsis tanısı alan hastalarda çalışılan kan parametrelerinin kontrol grubuna göre dağılım oranları

Tablo 21. Hastalardaki Thiol-disülfid düzeylerine ilişkin sonuçlar

Tablo 22. Sepsis tanısı alan hastaların inotropik destek ihtiyaçları ile ilgili veriler

Tablo 23. Sepsis grubunda yer alan hastalara ilişkin son tanı dağılımları

Tablo 24. Sepsis grubundaki hastaların kan parametreleri ile thiol-disülfid oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler

Tablo 25. Sepsis grubunda yer alan hastalardaki ek hastalıklar ile thiol-disülfid oranları arasındaki ilişkiye bağlı hesaplamalar

Tablo 26. Sepsis tanısı almış olanların mortalite oranları

Tablo 27. Sepsis grubundaki hastaların thiol-disülfid oranlarının, mortalite günleri ile ilişkisine ait bilgiler

Tablo 28. NLO ve Laktat değerlerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 29. Laktat düzeylerinin mortalite günlerine göre oranı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.Sepsis, Enfeksiyon, Bakteriyemi ve SIRS Arasındaki İlişki

Şekil 2. Nötrofil Değeri İle Tiyol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması

Şekil 3. NLO Değeri İle Tiyol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması

Şekil 4. CRP Değeri İle Tiyol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması



SİMGE VE KISALTMALAR

ALI	: Akut Akciğer Hasarı
INR	: International Normalized Ratio
PaO₂	: Parsiyel Arteryal Oksijen Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
FiO₂	: Fraksiyone İspiratuvar Oksijen
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
OAB	: Ortalama Kan Basıncı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
SD	: Standart Deviasyon
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	: Sepsis Related Organ Failure Assesment (Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)
qSOFA	: Hızlı SOFA Skoru
CRP	: C-Reaktif Protein
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
GKS	: Glaskow Koma Skalası
ACCP	: Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği
SCCM	: Yoğun Bakım Uzmanları Derneği
EPIC II	: European Prevalance of Infection in İntensive Care II (Yoğun Bakım Enfeksiyon Avrupa Prevalansı)
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)

AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Hastalığı
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
IL	: Interlökin
DIC	: Dissemine Intravasküler Koagülasyon
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
PCT	: Prokalsitonin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IV	: Intravenöz
ScvO₂	: Mikst Venöz Oksijen Saturasyonu
CVP	: Santral Venöz Kateter
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
UFH	: Anfraksiyone Heparin
LMWH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
TTL	: Total Thiol Seviyesi
NTL	: Native Thiol Seviyesi
-SH	: Thiol grubu
-SS	: Disülfid grubu

1. GİRİŞ

Sepsis, 2016 yılındaki Sepsis-3 Konferansında “Enfeksiyona düzensiz konak cevabından kaynaklanan hayati tehdit eden organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise, hücrel metabolizma bozuklukları ve dolaşım anormallikleri ile seyreden sepsisin bir alt grubudur (1).

Sepsis tanısının erken konması ve tedavinin erken başlatılması morbidite ve mortalite üzerine anlamlı pozitif etki ortaya çıkaran bir durumdur. Standart tanısalla yaklaşımda klinik şüphe ön planda yer alırken, inflamasyon göstergeleri olarak CRP (C-Reaktif Protein) ve prokalsitonin, doku perfüzyon göstergesi olarak ise laktatın tanısalla yaklaşımda sık kullanılan biyokimyasal belirteçler olarak ön planda yer aldığı görülmektedir. Tüm bunlara ilave olarak erken tanıda skorlama yöntemleri de kullanılmaktadır. Skorlama yöntemlerinin tarihsel süreçlerine bakıldığında 1991 yılından başlayarak Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) olarak isimlendirilen sınıflamanın ön planda kullanıldığı, ancak bu kriterlerin yetersiz kalması üzerine de organ disfonksiyonu ve doku perfüzyonunu da dâhil eden SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) ve qSOFA (hızlı SOFA) gibi skorlama sistemlerinin kullanılmaya başlandığı gözlenmektedir (2, 3).

Sepsis patofizyolojisine bakıldığında sepsis ve SIRS durumlarının geniş bir inflamatuvar yanıtta oluştuğu ve sayısız sitokin ile hücrel cevabın bu yanıtta rol aldığı gösterilmiştir. Bu süreçte oluşan pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mekanizmaların dengesizliği oksidatif stresi oluşturmaktadır (4). Oksidatif stres sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin (ROT) birçok hücre bileşeni ile etkileşime girerek özellikle vücut yapısındaki proteinler, protein-protein bağlantıları, disülfid bağlantıları ve protein lipid bağlantıları üzerinden mutasyonlara, oksidasyonlara ve kromozom kırılmalarına sebep olarak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açtıkları bilinmektedir (5). Proteinlerdeki sülfür bulunduran aminoasitlerin thiol grupları, bozulmuş oksidatif denge durumunda ortaya çıkan ROT’ların en erken hasara uğrattığı molekül olarak thiol-disülfid bağlarına dönüşürler (6). Oksidatif dengenin bozulması ile değişim gösteren thiol-disülfid hemostazının bu güne kadar diyabet, kanser, romatoid artrit, kardiyovasküler

hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson ve Alzheimer hastalığıda dahil pek çok hastalığın patogeneğinde rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (7-12). Ancak thiol-disülfid hemostazının sepsisin erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını gösteren çalışmalar ise sınırlı sayıdadır.

Bu çalışmada, oksidatif stresin erken bir göstergesi olan thiol-disülfid hemostazının acil serviste sepsis düşünülen hastaların erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını klinik, biyokimyasal belirteçler ve skorlama sistemleri üzerinden karşılaştırma yapılarak ortaya konması amaçlanmıştır.

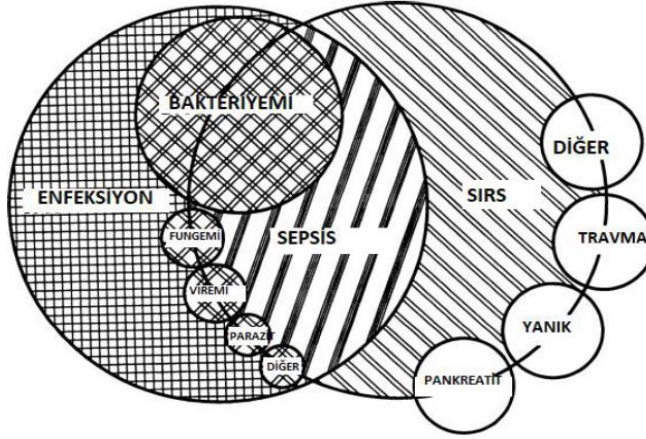


2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS TANI VE TANIMLAR

Sepsis ilk olarak 1985 yılında enfeksiyona verilen konak cevabı olarak tanımlanmıştır (13). Sonrasında ise 1991’de Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP) ve Yoğun Bakım Hekimleri Derneği (SCCM) tarafından varılan uzlaşma ile sepsis, septik şok, SIRS ve ağır sepsis şeklinde gruplara ayrılarak ele alınmıştır. Bu kapsamda enfeksiyon ile ilişkili çok sayıda tanımlama yapılmış olup, bunlardan enfeksiyon, bakteriyemi, septisemi, sepsis ve SIRS tanıları ise detaylandırılmıştır (Şekil 1) (2).

Şekil 1. Sepsis, Enfeksiyon, Bakteriyemi ve SIRS Arasındaki İlişki



Yapılan tanımlamalara göre;

- **Enfeksiyon** : Mikroorganizma invazyonuna verilen konak cevabı,
- **Bakteriyemi** : Kanda bakteri saptanması,
- **Septisemi** : Kanda yabancı organizma ve toksinlerin görülmesi,
- **Sepsis** : İnfeksiyonaverilen sistemik cevap,
- **SIRS** : Sistemik enfeksiyon yanıtı sonucu gözlenen inflamatuvar belirteçlerin oluşturduğu ciddi sendrom (Tablo 1),
- **Ağır Sepsis** : Sepsise bağlı ortaya çıkan hipoperfüzyon, hipotansiyon ve organ yetmezliği bulgularının olması,
- **Septik Şok** : Sıvı desteğine rağmen hipoperfüzyon bulgularının ve hipotansiyonun (Sistolik kan basıncının 90 mmHg altında olması veya

bazal tansiyon değerine göre 40 mmHg'dan fazla düşüş görülmesidir) devam etmesi olarak belirtilmiştir (2).

Tablo 1. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Tanı Kriterleri

- Vücut Sıcaklığı $> 38,3^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ olması
- Kalp atım hızı > 90 atım/dakika olması
- Solunum hızı > 20 soluk/dakika veya $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg olması
- Beyaz küre sayısı $> 12,000$ hücre/ mm^3 veya $< 4,000$ hücre/ mm^3 olması ya da nötrofil band formunun $> \% 10$ olması

SIRS ile sepsis tanısı konabilmesi için iki yada daha fazla kriterin olması anlamlı kabul edilmiş ancak ortaya konan kriterlerin viral enfeksiyonlarda ve enfeksiyon dışı bazı steril inflamasyon durumlarında da pozitif bulunabildiğinden ve yanlış tanımlamalara neden olabildiği gözlemlendiğinden söz konusu kriterlerin genişletilmesi gerektiğine karar verilmiştir (14). Bunun için 2001 yılında gerçekleştirilen “International Sepsis Definitions Conference” ile kriterler genişletilmiş ve hemodinamik parametrelerin yanına doku perfüzyon parametreleri de tanımlamalara eklenmiştir (Tablo 2) (3).

Tablo 2. 2001 yılında kabul edilen Sepsis Tanı Kriterleri

Enfeksiyon (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının olması:

Genel değişiklikler

- Ateş ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi (vücut sıcaklığı $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp hızı > 90 atım/dk
- Takipne
- Değişmiş mental durum
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 ml/kg)
- Hiperglisemi (plazma glukoz > 140 mg/dl) (diyabet yokluğunda)

İnflamatuvar değişiklikler

- Lökositoz (Beyaz Küre $> 12,000$ mm^3)
- Lökopeni (Beyaz Küre $< 4,000$ mm^3)
 - $\% 10$ immatür formda beyaz küre sayısı

- Plazma C-reaktif protein normal değerden > 2 SD olması
- Plazma prokalsitonin normal değerden > 2 SD olması

Hemodinamik değişiklikler

- Arteriyel hipotansiyon (SKB < 90 mmHg / OAB < 70 mmHg / SKB'de 40 mmHg düşüş)

Organ disfonksiyonu değişiklikleri

- Arteriyel hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
- Akut oligüri (idrara çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saat -en az 2 saat- yeterli sıvı tedavisine rağmen)
- Kreatinin artışı $> 0,5$ mg/dl
- Koagülasyon anormalliği (INR $> 1,5$ veya aPTT > 60 saniye)
- İleus (barsak sesleri yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $< 100 \times 10^3$ mm³)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dl)

Doku perfüzyon değişiklikleri

- Laktat yüksekliği (> 2 mmol/L)
- Azalmış kapiller geri dönüş veya benekli görünüm

Ağır sepsis kriterlerinde değişiklik yapılmadan organ yetmezliği tanımlamasında SOFA kriterlerinin kullanılabileceği gösterilmiştir (Tablo 3 ve Tablo 4) (3).

Tablo 3. Ağır Sepsis Tanı Kriterleri

Enfeksiyon kaynaklı sepsis düşünülen hastalarda aşağıdaki parametrelerden bir ya da daha fazlasının olması:

- Sepsis nedenli hipotansiyon
- Laktat yüksekliği
- İdrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saat (yeterli sıvı tedavisine rağmen 2 saatten uzun süre)
- ALI ($PaO_2/FiO_2 < 250$)
- Kreatin > 2 mg/dl
- Bilirubin > 2 mg/dl

- Trombosit < 100.000 mm³
- Koagülopati (INR > 1.5)

Tablo 4. SOFA kriterleri

Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme - SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Skoru					
	0	1	2	3	4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂ mmHg)	>400	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 MV var	≤100 MV var
Kardiyovasküler (Hipotansiyon)	Yok	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin 1 µg/kg/dk	Dopamin 5.1-15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin ≤0.1 µg/kg/dk	Dopamin > 15 veya Adrenalin >0.1 veya Noradrenalin > 0.1 µg/kg/dk
Karaciğer (Bilirubin) (mg/dL)	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 5.9	6.0- 11.9	> 12
Koagülasyon (Trombosit) (mm ³)	>150.000	≤ 150.000	≤100.000	≤50.000	≤ 20.000
Böbrek (Kreatin veya İdrar Çıkışı) (mg/dL)	< 1.2	1.2- 1.9	2.0- 3.4	3.5- 4.9 ≤500 ml/gün	> 5 ≤200 ml/gün
Nörolojik (GKS)	15	13- 14	10- 12	6- 9	<6
Toplam puan					

2001 yılında yapılan değişikliklerden birisi de tanımlamada kullanılmak üzere oluşturulmuş olan PIRO (P-Predispozan, I-Enfeksiyon, R-Konak Cevabı, O-Organ Disfonksiyonu) sınıflamasıdır (Tablo 5) (3).

Tablo 5. PIRO sınıflaması

- P** : Predispozan faktörler (immüsupresyon, yaş, cinsiyet, komorbidite)
- I** : Enfeksiyon
- R** : Konak cevabı (proinflamatuvar sitokin artışı)
- O** : Organ disfonksiyonu (hipoperfüzyon ve hipotansiyon göstergeleri)

Eklenen tüm bu parametrelere rağmen sepsis tanısı koyabilmek için kullanılacak kolay bir skora yöntemi bulunamamış olup 1991 yılındaki SIRS kriterleri tanı için kullanılmaya devam edilmiştir (3).

Günümüze gelindiğinde ise 2016 yılında sepsis çalışmalarında bulunmuş bir çok farklı branş uzmanının yapmış oldukları araştırmalar sonucunda, sepsis; “kanıtlanmış veya şüphe edilen bir enfeksiyonun varlığında ortaya çıkan patolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin organ disfonksiyonu oluşturmasını içeren bir sendrom” olarak tanımlanmıştır. Tanı için spesifik bir test bulunmamakla birlikte sadece inflamatuvar belirteçleri içeren SIRS kriterlerinin yetersizliği nedeni ile sepsisin bütün

bileşenlerini içine alan tanısal kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. Ağır sepsis ve SIRS tanıları kullanımdan çıkarılmıştır. Septik şok tanısı ise gereken sıvı tedavisine rağmen ortalama arteriyel basıncın 65 mmHg altında seyretmesi, vazopressör desteğe rağmen hipotansiyonun devam etmesi ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (Tablo 6) (1,3).

Tablo 6. 2016 yılı Septik Şok Tanı Kriterleri

- Yeterli sıvı tedavisine rağmen OAB < 65 mmHg olması (hastanın bilinen hipertansiyonu mevcut ise < 80 mmHg olması)
- Yeterli sıvı tedavisine rağmen OAB > 65 mmHg yapabilmek için vazopressör desteğe ihtiyaç duyulması (dopamin > 5 mcg/kg/dk, norepinefrin < 0.25 mcg/kg/dk veya epinefrin < 0.25 mcg/kg/dk kullanılmaya gerek duyulması)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden maliyet açısından yüksek harcamalara sebebiyet veren bir sağlık sorunudur. Sepsis insidansının giderek arttığı belirlenmiş olup, yapılan çalışmalarda 100.000 kişide 300 kişide görüldüğü ortaya konulmuştur (15). İnsidanstaki bu artış toplumun yaş ortalamasının artması, komorbiditelerdeki artış, ilaçlardaki direnç gelişimi ve immunsupresyona bağlanmıştır (16).

Sepsiste multi organ yetmezliği görülme oranları son derece yüksek olup, özellikle respiratuar sistem, kardiyovasküler sistem ve renal sistem en çok etkilenen organ sistemleridir (17).

Acil servise başvuran hastaların % 6,4'üne sepsis tanısı konulurken, bunlardan % 24,2 sinin mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (18,19). Yoğun bakımda yatan hastaların ise % 11-30'unun sepsis tanısı ile takip edildiği, bunlardan her dört hastadan bir tanesinin öldüğü, septik şok gelişen hastalarda ise bu oranın % 50'yi bulduğu Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı çalışmalarda rapor edilmiştir (15).

Sepsis tanısının konulma sıklığının artması hem erken tedavi şansını getirmiş olup hem de mortalite oranlarında düşüş sağlamıştır. Bununla beraber yoğun bakım hastalarındaki destekleyici tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, dünya çapında tanı ve

tedavi amaçlı ortaya çıkarılmış olan kılavuzların kullanımı ile de sağkalım oranlarında belirgin yükselme gözlenmiştir (1).

2.3. ETİYOLOJİ

Sepsis etkenleri arasında her ne kadar bakteri, virüs, mantar ve parazitlerden bahsedilse de bunların içerisinde en sık görülen sepsis etkeni bakterilerdir (20). Sepsis ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda en sık karşılaşılan bakteriyel etkenin gram negatif bakteriler olduğu gösterilmiştir (2). Ancak daha sonra yapılan çalışma sonuçlarına göre ise gram pozitif bakterilerin ön plana çıktığı, bu durumun da invaziv girişim miktarı ve hastane enfeksiyonlarındaki artıştan kaynaklandığı ifade edilmiştir (3). Konu ile ilgili 75 ülkedeki yoğun bakım ünitelerinde ağır sepsis tanısı ile takip edilen 14.000 hastada yapılan Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalansı (European Prevalance of Infection in Intensive Care-EPIC II) çalışmasında, sepsis etyolojisinde % 62,2 oranında gram negatif bakterilerin, % 46,8 oranında ise gram pozitif bakterilerin yer aldığı gösterilmiştir (Tablo 7) (21).

Tablo 7. Kültür Pozitifliği Olan Hastalarda Etken Olan Mikroorganizmalar ve Mortalite İlişkileri

Etken	Sıklık (%)	Etken	Sıklık (%)
Gram pozitif	46,8	Gram negatifler	62,2
Stapylococcus aureus	20,5	Pseudomonas tipleri	19,9
MRSA	10,2	Escherichia coli	16,0
Enterokoklar	10,9	Klebsiella tipleri	12,7
S. epidermidis	10,8	Acinetobacter tipleri	8,8
S. pneumoniae	4,1	Enterobacter	7,0
Diğer gram pozitif	6,4	Anaeroplara	4,5
Mantarlar		Diğer Bakteriler	1,5
Candida	17,0	Parazitler	0,7
Aspergillus	1,4	Diğer organizmalar	3,9
Diğer mantarlar	1,0		

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Sepsiste risk faktörleri enfeksiyona yatkınlık, enfeksiyona karşı oluşturulabilen direnç ve enfeksiyona bağlı oluşan akut organ yetmezliği tablosuna bağlıdır. Yani risk faktörleri enfeksiyona bağlı sebepler ve konak cevabını bozabilecek sebepler olarak gruplandırılabilir (15). Kişilerde organ yetmezliğine sebep olan konak

cevabının altında yatan sebepler tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığa sebep olan mikroorganizma, hastanın genetik yapısı ve sağlık durumu bu süreçte rol oynamaktadır (22).

Sepsis sıklığında artışa sebebiyet verebilecek risk faktörleri şunlardır (1,23);

- Pretermiler
- Yenidoğanlar
- Yaş > 65 olması
- Erkek cinsiyet
- Siyah ırk
- Altta yatan hastalık (İmmüsupresyona sebep olan hastalıklar, Kronik Karaciğer ve Böbrek Yetmezliği, Malignite, HIV, Kronik Akciğer Hastalıkları, Diyabet vs)
- Kortikosteroid tedavisi
- Mekanik ventilasyon tedavisi
- Granülositopeni
- Ciddi yaralanmalar (yanık, penetran travmalar, major travmalar)
- Uzun süreli hastane yatış hikayesi (yoğun bakım yatışı riski arttırmakta)
- Malnutrisyon
- Yabancı cisim kateterizasyonları (santral venöz kateterizasyon, endotrakeal tüp yerleşimi, idrar sondası vs)
- Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ürünü verilmiş olması
- Major cerrahiler
- Tedavi sırasında hemodiyaliz ihtiyacı gelişmesi

2.5. PATOFİZYOLOJİ

Enfeksiyona karşı konak savunmasının bozulması basitçe sepsis oluşumunu özetlemektedir. Konak savunması kişinin deri ve mukoza bariyeri, hücresel (fagositik ve benzeri hücreler) ya da humoral faktörler ile sağlanmaktadır. En önemli savunma mekanizması deri bariyeridir. Yanık, travmagibi durumlar ve invaziv girişimler sonucunda deri bariyer bütünlüğü bozulmakta ve bu durum enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Enfeksiyon oluşumunu kolaylaştıran diğer durumlar diyabet,

AIDS, lenfomalar, malignite gibi immün sistemi etkileyecek durumlardır (Tablo 8) (24).

Tablo 8. Konak Savunma Mekanizmaları

Savunma Yöntemleri	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	İnvaziv girişimler
	Yanık
	Travma
Hücrel Faktörler	Granülositopeni
	Diyabet
	Lenfomalar
	AIDS
Humoral Faktörler	Konjenital ve Edinilmiş yetmezlik

Sepsis patogenezi, enfeksiyona sekonder proinflatuar sitokin salınımı, endotel hücre aktivasyonu, nöroendokrin mekanizma uyarılması, kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin devreye girmesi ile oluşmaktadır. Proinflatuar sitokin salınımı için enfeksiyona ait mediatörlerin konak hücre tarafından tanınması ve sitokin üretimini sağlayan konak mediatörleri üretmesi gerekmektedir. Enfeksiyona ait mediatörler mikroorganizmanın toksinleri ve antijenik özellik içeren bir takım yapılardır. Lipopolisakkaritler ve lipid A gibi bir takım endotoksinler, peptidoglikanlar, ekzotoksinler, enzimler, lipoteikoik asit mikroorganizmanın enfeksiyona sebep olan mediatör yapılarıdır. Bu yapılar konak hücredeki monofagositik hücreler, endotel hücreler ve diğer hücrelerdeki CD14 ve TLRs (toll like receptors) gibi bir takım reseptörler tarafından tanınarak immün sistem aktivasyonuna yol açmaktadır. Sonuç olarak; sistemik inflamatuar yanıt, organ hasarı ve hemodinamik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olan kaskad aktive edilmiş olur (24).

İmmün sistemin aktivasyonu sonrasında konak hücresinde cevap olarak bir takım mediatörler salınmaktadır (Tablo 9) (25). Bu mediatörler pro ve anti-inflatuar etkili sitokinlerdir. Başlıca sitokinler; tümör nekrozis faktör (TNF), trombosit aktive edici faktör (PAF), interlökin 1, 2, 6 ve 8'dir (24). Ayrıca araşidonik asitten üretilen prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler de bu kaskad içinde görev alan diğer moleküllerdir. TNF molekülü lökosit adezyonu, nötrofil aktivasyonu, albümin

sentezinde azalma ve ateş oluşumunda etkili ara mediatörlerdendir. Yapılan çalışmalarda TNF düzeyinin ciddi sepsis ile ilişkili olduğu ve sağkalım ile arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (26).

Tablo 9. Sepsiste Mediatörler

Hücre	Proinflamatuar Mediyatörler	Düzenleyici Mediyatörler	Anti-inflamatuar Mediyatörler
Monosit/Makrofaj	TNF α , IL-1, IL-8, IFN γ , doku faktörü, prostanooidler, lökatrienler, PAF, NO	IL-6, IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF- β
Nötrofiller	İntegrin ekspresyonu, superoksit, TNF α , IL-1		BPI Defensinler Asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	TNF α , IFN γ	IL-12	IL-4, IL-10 sIL-2r
Endotel Hücresi	Selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	Serotonin, prostanooidler	PDGF	
Plasma Komponentleri	Koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBD	

BPI: Bakteriyal permeabilite arttıran protein; **CRP:** C reaktif protein; **ICAM:** Hücre içi adezyon molekülü; **VCAM:** Damar hücre adezyon molekülü; **IFN γ :** İnterferon γ ; **IL-1Ra:** İnterlökin 1 reseptör antagonisti; **NO:** Nitrik oksit; **LBP:** Lipopolisakkarit bağlayan protein; **PAF:** Trombosit aktive eden faktör; **PDGF:** Trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; **sIL-2r:** solubl IL-2 reseptör; **sTNFr:** solubl TNF reseptör; **TGF- β :** Transforming büyüme faktörü; **TNF α :** Tümör nekroz faktör α .

Endotoksinlerin neden olduğu bir başka tablo da koagülasyon sistemi aktivasyonudur. Koagülasyon sonucu oluşan fibrin trombüsleri mikrovasküler dokularda birikir ve organ disfonksiyonuna sebebiyet verir. Zamanla pıhtılaşma proteinlerinin yıkımı da artar ve bu durum kanamaya meyil oluşturur. Yani konak vücudunda hem trombüs hem de kanama meydana gelir. Bu durum Dissemine İntrovasküler Koagülasyon (DIC) olarak tanımlanır. DIC gelişimi sepsiste kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (24).

Sepsisteki bu süreç mikrovasküler dolaşıma zarar vererek, sepsisteki mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. En fazla organ hasarı respiratuar sistem, karaciğerler, böbrekler ve bağırsaklarda görülmektedir (24).

2.6. SKORLAMA YÖNTEMLERİ

2.6.1. SIRS ve sepsis ile ilişkisi

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, konağın immün sisteminin aktive olması ile ortaya çıkan inflamatuvar belirteçlerde artış ile seyreden bir sistemik yanıttır. İlk olarak 1991 senesinde tanımı yapılmış olup 2001'de tanı kriterleri belirtilerek tanımlaması genişletilmiştir (2,3). SIRS tanısı konulabilmesi için gerekli kriterler;

- Vücut sıcaklığının 38 °C üstünde veya 36 °C altında olması,
- Dakikadaki kalp atım sayısının 90 atım/dk'nın üstünde olması,
- Dakikadaki soluk sayısının 20 soluk/dk'nın üstünde olması veya $pCO_2 < 32$ mmHg olması,
- Beyaz küre sayısının 12000 hücre/mm³'ün üzerinde olması veya 4000 hücre/mm³'ün altında olması ya da % 10'dan fazla immatür bant formasyonu olan beyaz küre görülmesidir (3).

Bu sendromdaki kriterler, enfeksiyon parametreleri ile yükseldiği gibi steril inflamatuvar durumlarda, otoimmün süreçlerde, yanıklarda ve hemorajik şok durumlarında da yükselebildiğinden sepsis tanısı koymada zorluğa yol açabilmektedir (1).

2.6.2. SOFA Skoru ve Sepsis ile İlişkisi

Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi organ disfonksiyonuyla beraber mortalite ve morbidite değerlendirmek için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Mevcut haliyle SOFA skoru daha ziyade hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan organ disfonksiyonu, mortalite ve morbidite oranlarına işaret ettiğinden yoğun bakımlar için ideal bir skorlama sistemi olarak kabul edilmektedir (27).

Skorlamanın temelde genel bir laboratuvar ve klinik değerlendirmeye dayanan kardiyovasküler, solunum, renal, hepatik sistem, hematolojik ve nörolojik değerlendirmeyi kapsar (28).

Skorlama yapılırken iki önemli amaç dikkate alınmış olup, bunlardan ilki organ yetmezliklerinin farklı organlar arasındaki sonuçlarının ortaya konulması, ikincisi ise organ disfonksiyonu durumunda geliştirilen tedavi ve yaklaşımların gidişatının değerlendirilebilmesidir (28). Nitekim yapılan çalışmalarda SOFA skorunun

gidişatına göre tedavi planlarında değişim yapılması mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (29). İlave olarak SOFA skoru gidişatı ve tekrarlayan skorlamalar arasında ortaya çıkan farkın tedavi açısından anlamlı sonuçlar oluşturmasını sonucunda da Δ SOFA (tekrarlayan skorlamalar arasındaki fark) terimi ortaya çıkmıştır (30). Son olarak 2016 yılındaki sepsis konsensusunda ise, yapılan çalışmalar değerlendirilmiş ve Δ SOFA değerinde iki ve üzerindeki artışlar mortalite riskinde yaklaşık 25 kat artışa sebebiyet verdiği ortaya konmuş olduğundan, Δ SOFA'nın 2 veya üzerindeki artışları organ disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (1).

Skorlamanın yapılabilmesi için laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulması, hastada mevcut olan kronik hastalıklarının yeteri kadar bilinmiyor olması skorlamanın yapılmasını ve doğruluğunu etkileyebilmektedir. Tüm bu sebepler göz önünde bulundurulduğunda SOFA hesaplamasında bir takım zorluklarla karşılaşılmasına rağmen organ disfonksiyonu değerlendirmesinde kullanışlı bir parametredir (3).

2.6.3. qSOFA Skoru ve Sepsis ile İlişkisi

Mevcut skorlama yöntemlerinin hesaplanma süresinin uzun olması ve çok sayıda parametre içermesi gibi sıkıntılar nedeni ile daha hızlı ve kolay hesaplanabilen skorlama yöntemleri araştırılmış ve qSOFA skoru geliştirilmiştir. Hastaneye ilk başvuru sırasında kullanılabilmesi, laboratuvar parametrelerini gerektirmemesi ve kolay tekrarlanabilir özellikte olması qSOFA skorunun öne çıkan özellikleridir. Bu skorlama sisteminde bilinç değişikliği, solunum sayısı ve sistolik kan basıncı değerlerinden iki veya daha fazla pozitif durum olmasına ilave olarak kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyon varlığı hastaya sepsis tanısı koymakta kullanılan parametrelerdir (Tablo10) (1).

Tablo 10. qSOFA Skorlama Sistemi

qSOFA Skoru

- Glaskow Koma Skalası ≤ 13
- Solunum Sayısı ≥ 22 soluk/dakika
- Sistolik Kan Basıncı ≤ 100 mmHg

Sepsis ve qSOFA İlişkisi

- Kanıtlanmış veya Şüpheli Enfeksiyon
- qSOFA skorunda 2 veya daha fazla pozitif durum olması

Yoğun bakım dışındaki servislere bulunan sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda mortalite ve yoğun bakım yatış ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında qSOFA skorunun, SOFA veya Δ SOFA skorlarına göre istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Buna karşın bilincin değerlendirilemediği hastalarda ise yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (1).

2.6.4. APACHE II Skoru ve Sepsis ile İlişkisi

İlk olarak 1981 senesinde kullanımı başlanan APACHEskoru özellikle yoğun bakımlardaki ilk 24 saatteki mortaliteyi hesaplamak amacı ile geliştirilmiştir (31). Ancak zaman içerisinde, ilk ortaya atılan prototip basitleştirilerek revize edilmiş ve APACHE II skoru kullanılmaya başlanmıştır. Bu skor yoğun bakımda yatan hastaların ilk 24 saati içindeki elde edilmiş fizyolojik parametreler, bilinen kronik hastalıklar ve yaş kriterlerinden almış oldukları en kötü bulguları dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Skorlama sırasında APACHE II'nin en yüksek puanı 71 olmakla birlikte, skorun 24 puan ve üzerinde olması da yüksek mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (Tablo 11) (32).

Tablo 11. APACHE II Skorlaması

A. Fizyolojik skor	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Isı (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı/dk	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Sol. Sayısı/dk	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon A-aDO ₂ veya PaO ₂ (mmHg) a. FiO ₂ ≥0.5, A-a DO ₂ b. FiO ₂ <0.5, PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum HCO ₃ ⁻ (Venöz, mmol/l, AKG yoksa kullanılır)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum Na ⁺ (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum K ⁺ (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinine (mg/dl) ABY' de skor 2x	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glaskow koma skoru (GKS)	puan= 15- gerçek GKS								
B.Yaş puanı (yıl)	≤44=0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74=5 puan, ≥ 75= 6 puan								
C.Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immunsupresyon varsa*									
a) opere edilmemiş yada acil opere edilmiş hasta = 5 puan, b) elektif postoperatif hasta = 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru= A+B+C									
*Hepatik: biyopsiyle kanıtlanmış siroz, buna bağlı GIS kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar; Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, seconder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi; İmmunsupresyon: İmmunsupressör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda).									

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

Sepsis tanısının konulabilmesi için spesifik bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tanısal yaklaşım sepsis şüphesi ile gelen hastanın hikayesi, özgeçmişi ve fizik muayenesi temeline dayanır. Ancak sepsisli hastalarda pek çok organ aynı anda etkilenebildiğinden ve bu etkilenimin şiddeti farklı derecelerde olabildiğinden dolayı, hastaların klinik olarak değişken prezentasyonlarla başvurabileceği akılda tutulmalıdır (23).

Gram negatif bakterilere bağlı sepsislerde predispozan faktörler arasında diyabet, lenfoproliferatif hastalık, siroz, yanıklar, invazif işlemler ve kemoterapi bulunur. Gram pozitiflere bağlı sepsisin risk faktörleri arasında vasküler kataterler, yanıklar, kalıcı mekanik aletler ve IV ilaç kullanımı bulunur. Hastanın hikayesi alınırken ve özgeçmişı kaydedilirken şikayet ya da semptomların başlangıç zamanı, süresinin yanında bahsi geçen konulara da dikkat edilmelidir. Yine hastanın kronik hastalıkları, kullanmış olduğu reçeteli ya da reçetesiz ilaçlar, beslenme şekli, normal zamandaki bilinç ve oryantasyon durumu sorgulanmalıdır (24).

Sepsiste hastalarda en sık karşılaşılan fizik muayene bulguları ateş veya hipotermi, takipne, taşikardi, lökositoz veya lökopeni, trombositopeni (özellikle yoğun bakımda takipli hastalarda) ve mental durum değişiklikleridir. Mental durum değişikliği menenjitte erken dönem bulgusu olmasına karşın, menenjit dışındaki sepsise neden olabilecek olan enfeksiyon durumlarında geç dönem bulgusudur. Bu yüzden tanıda gecikmelere neden olabileceği unutulmamalıdır. Ateş ise enfeksiyon şüphesini akla getiren en erken bulgudur. Hastalarda şok tablosu gelişmesinin ardından damar permeabilitesinde azalmaya bağlı hipovolemi, hipotansiyon ve kompanzasyon ile ortaya çıkan taşikardi görülebilir. Takipne, sepsise bağlı ortaya çıkan metabolik asidozun kompanzasyonu ile oluşan respiratuar alkalozu yansıtmaktadır. Primer enfeksiyon kaynağının akciğer olması halinde ise pnömoni ve ARDS'ye bağlı takipne görülebilmektedir. Aynı zamanda sepsis tablosundaki sıvı tedavisi başlanmış olan hastalarda yüklenme bulgularının ortaya çıkabileceği ve bu durumda solunum paternini bozabileceği unutulmamalıdır (23).

Sepsisin ilerleyen dönemlerinde ise organ disfonksiyonu bulguları ortaya çıkabilir ve etkilenmiş olan organa bağlı olarak bulgular çeşitlilik gösterebilir (23). Buna göre;

- **Serebral disfonksiyon:** Mental durum değişikliği, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, letarji ve deliryum tabloları,
- **Dolaşımsal disfonksiyon:** Miyokardiyal disfonksiyon, kalp hızında ve kardiyak outputta artış, periferik vasküler dirençte azalma ve arteryel kan basıncında düşme,
- **Solunumsal disfonksiyon:** Hiperventilasyon, ARDS, respiratuar alkaloz,

- **Endokrin disfonksiyon:** Adrenal yetmezlik, lipid düzeyinde değişiklik, hiperglisemi ve nadiren hipoglisemi,
- **İmmün disfonksiyon:** Sekonder enfeksiyonlarda artış,
- **Gastrointestinal disfonksiyon:** Kolestatik sarılık, karaciğer enzimlerinde artış, bağırsaklardan bakteri translokasyonu, parolitik ileus, pankreatit, gastrik erozyonlar,
- **Kas ve sinir sistemi disfonksiyonu:** Nöropatiler ve miyopati,
- **Üriner disfonksiyon:** Azotemi, oligüri, anüri, böbrek yetmezliği tablosu olarak karşıımıza çıkabilir.

Klinik bulgular ise laboratuvar tetkikleri ile desteklenmelidir. Bu aşamada kullanılan laboratuvar testlerinin bir kısmı enfeksiyon göstergesi olarak sepsis tanısı konulmasında güçlü değere sahip iken bir kısmı ise non spesifik ama sepsis şüphesini destekleyen parametrelerdir. Bu nedenle laboratuvar bulguları biyokimyasal parametreler ve biyobelirteçler non spesifik testler içinde sayılmakta, kan kültürü ve moleküler testler ise spesifik tetkikler kabul edilmektedir (2).

2.7.1. LABORATUAR BULGULARI

2.7.1.1. Beyaz Küre

Sepsis tanımlamasında sıklıkla kullanılan bir skorlama yöntemi olan SIRS parametrelerinin içinde de yer alan lökosit düzeyinin özgüllüğü düşük ancak duyarlılığı yüksektir. Lökositoz ya da lökopeni görülmesi beklenen değişikliklerdendir. Lökosit sayısının $> 12.000/mm^3$ veya $< 4000/mm^3$ olması, aynı zamanda formülde sola kayma yani immatür band formunun % 10 üzerinde olması tanı için değerlidir. Lökopeni özellikle yaşlılar, yenidoğanlar ve immün süpresif olan hastalarda karşıımıza çıkar. Lökoid reaksiyon durumunda ise lökosit sayıları $50.000/mm^3$ üzerinde dahi saptanabilmektedir. Buna karşın steroid kullanımı, immün süpresif durumlar, kan transfüzyonu veya yakın zamanlı cerrahi öyküsü halinde ise yanlış değerler ölçülebilmektedir (2).

2.7.1.2. Trombosit

Sepsiste trombosit sayısında azalma (trombosit $< 100.000/mm^3$ veya %50'den fazla miktarda düşüş) ve trombosit fonksiyonlarında bozukluk görülebilmektedir (33). Bu

durum ise mortal seyreden DIC gelişimini indüklemekte ve organ hasarına sebebiyet vermektedir (34).

2.7.1.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Sepsis sırasında ortaya çıkan sitokinler tarafından kemik iliğinin uyarılması ile nötrofil ve öncüllerinin sayısında artış olmakta ve nötrofil hakimiyeti ortaya çıkabilmektedir. Periferik yayma yapılması halinde nötrofillerde vakuolizasyon ve Dohle Cisimciği görülebilmektedir. Nötrofillerde görülen toksik granülasyona bağlı oluşan vakuolizasyon bakteriyemi ile yakından ilişkili olarak bulunmuştur (35).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ise tam kan sayımı çalışılması ile elde edilebilen, hesaplaması kolay, ucuz ve inflamasyonun bir göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanılmış bir parametredir. NLO son yıllarda inflamatuvar hastalıklar dışında da kanser ve kronik hastalıklar gibi pek çok hastalıkta araştırılan bir parametre haline gelmiştir (35-37).

2.7.1.4. Biyokimyasal Parametreler

Sepsiste biyokimyasal parametreler sıklıkla son organ hasarını ortaya koyabilmek için kullanılır. Bu amaçla böbrek yetmezliğinin ve aynı zamanda septik şokun bulgularını takip etmek amacı ile Kan Üre Nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyesinin yakın takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonunu gösteren transaminaz seviyeleri, alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyleri ağır sepsis ve septik şok durumlarında yükselebilmektedir. Özellikle hiperbilirubinemiye artan direkt bilirubin seviyesi bakteriyemiye bağlı karaciğer hasarını gösterebilmektedir (38).

Sepsis durumunda hastalarda hipoglisemi ya da hiperglisemi de görülebilmektedir. Sepsis ciddiyetinin artış göstermesi ile birlikte patogeneizde rol alan endotel hasarı ve kapiller membranda sızma nedenleri ile plazma albümin seviyelerinde belirgin düşüşler görülebilmektedir. Plazma albümin seviyerleri 1,5-2 g/dl'e kadar gerileyebilmektedir (34). Sepsis dışında yetersiz beslenme, akut faz reaktanlarının sentezinde kullanılmasından dolayı da albümin seviyelerinde düşüş görülebilir. Miyokard disfonksiyonu gelişmiş olan hastalarda ise troponin, natriüretik peptidler ve myoglobin miktarlarında artış görülebilir. Çalışmalarda özellikle bazal natriüretik peptid ve yüksek sensitif troponin seviyelerindeki artış ile mortalite arasında anlamlı

ilişki gösterilmiştir (39). Myoglobinin ise kardiyak özgüllüğü yüksek ama duyarlılığı düşük bulunmuştur (40).

2.7.1.5. Arteriyel Kan Gazı

Sepsiste tekrarlayan kan gazı çalışmaları takip ve tedaviye yanıt açısından değerlidir. Solunum parametrelerinin izlemi için istenen arteriyel kan gazında sepsisin erken dönemlerinde respiratuar alkaloz görülür iken geç dönemlerde ise metabolik asidoz görülmektedir. Metabolik asidozun böbrekteki ortaya çıkan disfonksiyondan ve laktat seviyelerindeki yükselmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aynı zamanda asidozun derecesinin sepsisin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (34).

2.7.1.6. Koagülasyon Parametreleri

Sepsis endotel hasarı, damar zedelenmesi ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına yol açan bir tablodur. Sepsisin ilerleyen dönemlerinde trombosit sayısındaki düşme ve trombosit fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan damar içi pıhtılaşma ve trombosit yıkımındaki artışın DIC gelişimine sebebiyet verdiği bilinmektedir. Aynı zamanda aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) ve protrombin zamanında da uzama gösterilmiştir. Oluşan pıhtılaşma-fibrinoliz döngüsü sonrasında ortaya çıkan D-dimer ise fibrin son yıkım ürünüdür. D-dimer yüksekliği sepsis ile ilişkilendirilmiş ve sepsis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40).

2.7.2. BİYOBELİRTEÇLER

Sepsis tanısında kullanılan SIRS kriterleri enfeksiyöz durumlarda olduğu gibi steril inflamasyon durumlarında da yükselebilmekte ve bu durum tanı koymada zorluk yaratabilmektedir. Bu nedenle SIRS tanısındaki kriterlerin enfeksiyon kaynaklı olup olmadığını ortaya koyabilmek için, özellikle enfeksiyon durumunda artış gösteren ve akut faz reaktanlarından olan biyobelirteçlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (41). Bu belirteçlerin arasında daha anlamlı bulunan ve yaygın olarak kullanılanlar Prokalsitonin (PCT) ve C-Reaktif Protein (CRP)'dir (42). Bu nedenle bu iki parametre SIRS kriterleri ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır [3].

2.7.2.1. C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda artış gösteren bir akut faz reaktanıdır (43). Başlıca hepatositlerden olmak üzere düz kas hücrelerinden,

makrofajlardan ve lenfositlerden, inflamatuvar sitokinlerin yanıtına karşılık sentezlenmekte olan bir proteindir (44).

CRP ilk olarak 1930 yılında bulunmuş olup ismindeki 'c' harfi; pnömokok kapsülündeki "c protein" ile reaksiyona giren insanların kanında üretilmiş olmasından gelmektedir (45). Zamanla yapılan çalışmalarda CRP'nin sadece pnömokok enfeksiyonlarında değil tüm inflamatuvar durumlarda artış gösterdiği gösterilmiş ve bu nedenle akut faz reaktanı olarak kabul edilmiştir (43).

CRP'nin akut inflamasyondaki rolü net olarak belirgin değildir. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır (46). Pro-inflamatuvar etkisi konak hücre tarafından zarar verilmiş mikroorganizmalarda açığa çıkan fosfolipid tabakaya bağlanması ve makrofajların bu hücrelere saldırmasını hızlandırması ile oluşmaktadır (47). Anti-inflamatuvar etkisi ise karaciğerde interlökin-6 (IL-6) aracılığı ile sentezlenme, kompleman sistemi aktivasyonu ve nitrik oksit üretimini artırma üzerinden görülmektedir (43).

CRP değerleri hücre zedelenmesinin ve doku nekrozunun fazla olduğu bölgelerde yüksek olarak bulunmuş, sonuç olarak inflamatuvar ve nekrotik süreçlerde belirteç olabileceğine kanaat getirilmiştir (46). Aynı zamanda CRP kronik seyreden ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara sekonder olarak oluşan inflamasyonlarda da yükseklik gösterebilmektedir (48). Buna karşın CRP'nin non-enfeksiyöz durumlarda da artabildiği ortaya konmuştur. Özellikle doku hasarına yol açan travma ve cerrahi durumlarında yükseldiği ve cerrahi sonrası dönemde de hızlı bir şekilde gerilediği gösterilmiştir (47).

Özellikle sepsis tanısı konulmuş hastalarda ilk 24 saatte CRP değerindeki artışın yüksek sensitivitesi olduğu ortaya konulmuştur. CRP sepsisten şüphe edilen hastalarda kandaki pik seviyelerine kısa sürede ulaşmasından dolayı erken belirteçlerden kabul edilmiştir (49). Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin sepsis durumunda organ disfonksiyonu, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (44,50). CRP takibi yapılan hastalarda, tedavi sonrasındaki serum seviyelerinde erken gerileme olan hastaların sağ kalım oranları anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (50).

Sağlıklı bireylerde CRP < 1 mg/dl ölçülmektedir. Serum seviyeleri inflamasyondan 6-8 saat sonra kanda ölçülebilir düzeylere çıkmaktayken, yaklaşık 48 saatte pik değerine ulaşır (46).

Sonuç olarak CRP ölçümü, sepsisli hastaların erken tanısında, mortalite öngörmede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (44,50).

2.7.2.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsiyum metabolizmasında görev alan bir hormon olan kalsitoninin öncül formudur. Biyokimyasal açıdan bakıldığında hem hormon hem de sitokin yapısındadır. Hormonlar sistemik etki oluştururken, sitokinler lokal etkili maddelerdir. Prokalsitonin de hem lokal hem de sistemik etkili olabilmektedir. Başlıca sentez edildiği organlar karaciğer, böbrek, yağ dokusu ve kas tabakasıdır (51).

Prokalsitonin, ilk olarak 1993 senesinde araştırmalara girmiş, bakteriyel enfeksiyon ve sepsiste artış gösterdiği ortaya konmuştur (52). Hipoteze göre bakteri duvarındaki sitokin ve endotoksinler, kalsitonin üretiminde son basamakta aksama yapmakta ve böylece prokalsitonin seviyesini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda prokalsitonin seviyelerinin sadece lokal enfeksiyon bölgesindeki hücrelerde değil, konağın tüm dokularında artış gösterdiği ve bu durumun enfeksiyona sistemik cevabı tetikleyerek ciddi sepsis tablosunu ortaya çıkardığı görülmüştür (53).

Prokalsitonin serum düzeyleri sağlıklı bireylerde < 0,05 ng/ml gibi düşük düzeylerde saptanmaktadır. Prokalsitonin değerleri bakteriyel invazyonu takiben 2-4 saat içinde kanda saptanabilen değerlere yükselmekte ve 24 saat içinde ise pik değerine ulaşmaktadır (54).

CRP sistemik hastalıkların alevlenmesi sırasında ve viral enfeksiyonlar sırasında da artış göstermektedir. Buna karşın PCT serum düzeyleri ise bahsedilen durumların dışında bakteriyel enfeksiyon artışı ile yakından ilişkili olup, CRP ile karşılaştırıldığında bakteriyel enfeksiyonlardaki sensitivite ve spesifitesinin CRP'den anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (55,56). Aynı zamanda CRP'den farklı olarak PCT serum düzeyleri immün supresif durum ve ilaç tedavisi gibi faktörlerden etkilenmemektedir (57).

2008 yılında Amerika’da yayınlanan sepsis kılavuzunda PCT, durumu kritik hastalarda risk değerlendirme ve yoğun bakımdaki hastaların ağır sepsise ilerlemesinin takip edilmesinde kullanılabilecek bir parametre olarak kabul edilmiştir (58). Serum PCT değerleri enfeksiyonun şiddeti ve sistemik yanıtın yoğunluğu ile ilişkili şekilde yükseklik gösterebilir [53]. Klinik kullanımında, yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörme, antimikrobiyal tedavi ihtiyacını değerlendirme ve antimikrobiyal tedaviye alınan yanıtın anlamlı olup olmadığını ortaya koymada kullanılabilmektedir (Tablo 12). Aynı zamanda, PCT yükselmesinin beklenmediği immün süpresif hastalıkların tanısının konulmasında da faydalıdır (51).

Tablo 12. Prokalsitonin Seviyeleri ve Antibiyotik Kullanımı

PCT - kılavuzluğundaki yaklaşım	
PCT \leq 0,1 $\mu\text{g/L}$	Antibiyotik Başlama
PCT \leq 0,25 $\mu\text{g/L}$	Antibiyotik Önerilmez
PCT $>$ 0,25 $\mu\text{g/L}$	Antibiyotik Başla

2.7.2.3. Laktat

Laktik asit, sitoplazmada gerçekleşen glikoliz ara ürünlerinden pirüvatın anaerobik koşullarda enzimatik reaksiyona girerek oluşturduğu bir üründür. Başlıca iskelet kası hücreleri, hepatositler, eritrositler ve cilt tarafından üretilmektedir. Laktik asit ise normal pH mevcut iken laktat ve hidrojen (H^+) olarak ayrışmaktadır (59).

Laktat mitokondriyal bir yakıt olarak solunumsal metabolizmada ya da glukoneogenez için karaciğerde kullanılmaktadır (59). İlk olarak 1976 yılında dokulara yetersiz oksijen dağılımı ya da doku hipoksisi durumlarında artış gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada oksijenin yetersiz geldiği dokuların anaerobik metabolizma üzerinden laktat seviyelerini arttığı sonucuna ulaşılmıştır (60).

Glikoliz sırasında ortaya çıkan pirüvat, ortamda oksijenin olmaması durumunda mitokondride asetil koenzim A’ya dönüşmek yerine sitoplazmada laktata dönüşmektedir (60). Böylece doku hipoksisi sonucunda kandaki laktat:pirüvat oranı değişmekte ve kanda laktat seviyesi ölçülebilir seviyelere yükselmektedir (61).

Kandaki normal laktat düzeyi 0,3-1,3 mmol/L'dir (59). Ölçümleri ise spektrofotometrik veya kan gazı analizi ile yapılmaktadır (62).

Laktat yüksekliğinin doku hipoksisi, altta yatan hastalık, ilaç kullanımı, toksisite ve konjenital metabolik hastalıklar gibi pek çok sebebi olduğu gösterilmiştir (60). Özellikle hipoksi durumunda karaciğerde perfüzyon bozukluğu, laktat metabolizmasını etkilediği için hiperlaktateminin en önemli sebebi haline gelmiştir (63).

Sepsiste artış gösteren istirahat metabolizma hızı, dokuların oksijen ihtiyacını arttırmakta ama bu durumun yeterli oksijen sunumu ile karşılanamaması sonucunda laktat seviyelerinde yükselme görülmektedir. Dokulara oksijen sunumunun yetersiz kalması sepsisteki mikrosirkülasyon ve kapiller permeabilitenin bozulmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir (61).

Sepsiste laktat düzeyleri; tanı konulmasında, sepsisin şiddetinin belirlenmesinde, sepsiste uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, morbidite ve mortaliteyi göstermede kullanılmaktadır (64).

Septik şokta yüksek seyreden laktat düzeyleri kötü prognoz göstergesidir (64). Kan laktat seviyesinin 4 mmol/L olduğu, ciddi metabolik asidozun eşlik ettiği (pH < 7,35) ve baz açığının 6'dan yüksek seyrettiği hastalarda mortalite oranları yüksek olarak bildirilmiştir (65). Aynı zamanda mortalite ile ilişkilendirildiğinden dolayı, 2016 yılından itibaren sepsis tanı kılavuzunda laktat seviyeleri de tanı için kullanıma dâhil edilmiştir (1).

2.7.2.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ölçümü, dansitelerinin yüksek olması nedeni ile kanda çökme özelliği gösteren eritrositlerin in vitro olarak çökme sürelerinin hesaplanmasına dayanmaktadır (47).

Normal şartlar altında eritrositler negatif yüklü oldukları için birbirine itici güç uygularlar ve bu çökmelerini engeller. Plazma proteinlerinin artış göstermesi durumunda, ortamdaki pozitif yük artar ve eritrositler agrege olarak çökerler (66).

ESH değerleri yaşa göre fizyolojik olarak artış gösterir (Tablo 13) (47).

Tablo 13. Eritrosit Sedimentasyon Hızının Normal Değerleri

Yaş	Normal Değerler
1-12 yaş	10-20 mm/saat
> 12 yaş (erkek)	< 15 mm/saat
> 12 yaş (kız)	< 20 mm/saat
Puberte sonrası	Her 5 yıl için 0.85 mm/saat artar

ESH, plazma proteinlerinin artış gösterdiği durumlarda yükseldiği için patoloji olup olmadığını görebilmek, ortamda hastalık mevcut ise takibinin yapılabilmesi, tedavinin yararlılığının değerlendirilebilmesi amaçları ile kullanılabilir. ESH kadınlarda, hiperkolesterolemisi olanlarda, anemik kişilerde ve hipoalbuminemi yalancı pozitiflik oluşturabilmektedir (47). Sepsiste ESH'nın kullanımı ise spesifite ve sensitivitesinin düşük olması nedeni tercih edilmemektedir (66).

2.7.2.5. Thiol-disülfid Hemostazı

Sepsisin, dolaşımında ve etkilenen organlarda ROT ve reaktif azot türlerinin fazlaca üretimi ile karakterize olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (67,68). Hücreler, hücre zarları ve hücre dışı sıvılar içindeki antioksidanlar, aşırı ve uygun olmayan ROT oluşumunu nötralize etmek için birtakım tepkimelere girmektedir (69). Aynı zamanda, antioksidan savunmalara aşırı yüklenildiğinde, hem mitokondri hem de hücrelerde lipidlere, proteinlere, karbohidratlara ve nükleik asitlere zarar verebilecek oksidatif stres ortaya çıkar (70). Organizmada oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Bu denge hücresel ve biyokimyasal fonksiyonların korunmasında gereklidir. Oksidatif stres, endojen ya da eksojen oksidanlara maruz kalan hücrelerde ROT seviyelerinin fizyolojik düzeyin üzerine çıktığında hücresel hasara sebep olur (71).

Thioller bir karbon ve bir kükürt atomundan oluşan sülfhidril grubu içeren organik bileşiklerdir (72). Plazmada bulunan thioller (-SH grubu içeren proteinler); albümin thiolleri, protein thiolleri, homosistein ve glutatyon gibi düşük molekül ağırlıklı thioller tarafından oluşturulmaktadır (73). Plazma thiollerinin prooksidan ve antioksidan etkileri vardır. Ancak thiol gruplarının hangi şekilde davranacağı ortamdaki oksidatif stres düzeyine, sülfür içeren aminoasitlerin seviyesine ve kişinin fizyolojik ve biyolojik durumuna bağlıdır (72). Antioksidan etkinlikleri daha belirgin

olan thiollerin, oksidatif strese maruziyetleri sonrasında kapasitelerinin azalması nedeniyle, vücudu reaktif oksijen türevlerinin etkilerinden koruyamadıkları ortaya çıkarılmıştır (73).

Thioller oksidanlar aracılığı ile oksidasyona uğramakta ve disülfid bağları oluşturmaktadır. Oksidatif stres koşullarında oluşan disülfid bağları tekrar reaksiyona girebilmekte ve tiol gruplarına indirgenebilmektedir. Böylelikle dinamik bir homeostaz oluşmaktadır. Bu homeostaz, antioksidan koruma, protein konfigürasyonunun stabilizasyonu, enzimatik reaksiyonlar, hücre içi sinyal iletimi ve apoptoz gibi pek çok hücrel fonksiyon sırasında korunmaya devam etmektedir (74). Bu nedenle patogenezinde oksidatif strese maruziyetin yer aldığı akut ve kronik pek çok hastalıkta bu dengenin bozulup bozulmadığı araştırılmaktadır. Bu dengenin diyabet, kanser, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson ve Alzheimer hastalığı dahil pek çok hastalığın patogenezinde rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (7-12). Dinamik tiol-disülfid dengesinin belirlenmesi, normal ya da anormal seyreden biyokimyasal değişiklikleri ortaya koymakta yardımcı olabilir (12).

2.7.3. KAN KÜLTÜRÜ

Sepsis tanısı kanulabilmesi için, tanıkriterlerini karşılayan hastalarda enfeksiyon varlığının kanıtlanması gereklidir. Enfeksiyon varlığı ve odağının erken saptanması mortalite oranlarını azaltmanın yanı sıra erken tedavi şansını ortaya çıkartmaktadır (3). Odak tespiti için mikrobiyolojik incelemeler, kültür tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (75).

Kan kültürü almak için standartize edilmemiş bazı kriterler mevcuttur. En sık kullanılan kriter ateş olmakla birlikte, mikroorganizma varlığı düşünülen hastalarda kliniğin bozulması, açıklanamayan ateş ve nötroopenik ateş durumlarında da kan kültürü alınabilmektedir. Sepsis hastalarında etken mikroorganizmanın yaklaşık % 90 bakteriyel kökenli olduğu düşünülürse, kan kültürleri antibiyoterapinin doğru ayarlanması ve hastanın yoğun bakımdaki gidişatı açısından oldukça önem arz etmektedir (76). Antibiyotik tedavinin hızlı ve doğru başlanmış olması sepsis hastalarında başarılı tedavi oranını yükseltmektedir (77).

Kan kültürlerinin pozitif olarak sonuçlanması birkaç günü bulabildiğinden dolayı, kültür sonuçlarının beklendiği süre içerisinde ampirik ve geniş spektrumlu bir antibiyoterapinin başlanması mortalite oranlarını düşürdüğünden dolayı önerilmektedir. Septik şoktaki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; antibiyotik tedavisinde bir saatlik gecikme sağ kalım oranında % 8 oranında düşüşe sebebiyet vermektedir (78).

2.8. TEDAVİ

Sepsiste tedavi planı birkaç basamakta yapılır. İlk basamak tedavinin gidişatını belirleyen başlangıç tedavisinden, ikinci basamak enfektif patojenin belirlenmesi ve ortadan kaldırmasından, üçüncü basamak ise inflamatuvar kaskadın oluşturduğu reaksiyonların engellenmesinden oluşmaktadır. Ancak tüm bu süreçler uygulanırken eş zamanlı uygulanması gereken destek tedavisi de unutulmamalıdır (1).

Sepsiste erken tanı ve hızlı tedavinin planlanması için pek çok çalışma yapılarak kılavuzlar oluşturulmuştur (79).

2.8.1. Acil Servisteki Başlangıç Tedavisi (Başlangıç Resüsitasyonu)

Acil servise başvuran hastalarda fizik muayene, vital bulgular ve iyi alınmış bir anamnez ile sepsisin ciddiyeti ile ilgili durum belirlenmelidir (1).

Sepsiste başlangıç tedavisinin amacı, oksijenizasyon ve normal perfüzyonun sağlanmasıdır. Hemodinamik durum yakından izlenmeli ve ek sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır. Bu izlemede oksijen saturasyonu, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve idrar çıkışı gibi özellikler invazif ve non-invazif yöntemlerle takip edilmelidir. Dinamik değişikliklerin statik değişikliklerden daha kullanışlı olduğu söylenmektedir. Değerlendirilmesi amaçlanan asıl parametre perfüzyon bozukluğudur. Hastaların değerlendirmesinde ağır hipovolemisi olan hastalarda idrar çıkışları, vazopressör destek tedavisi alanlarda ise cilt bulguları yanıtıcı olabilmektedir. Hipovolemi takibinde pasif bacak kaldırma testi kullanılabilir. Bacağın 30 derece kaldırılması ile uygulanan testte amaç, venöz geri dönüşü arttırarak kan basıncında geçici bir artışa neden olmaktır (79).

Sepsis tanısı almış olan hastalarda inflamatuvar sürece sekonder ortaya çıkan mikrovasküler permeabiledaki bozulma nedeni ile efektif intravasküler volüm

azalmaktadır. Ortaya çıkan hipoperfüzyon durumunun ilk tedavisi sıvı desteği olarak belirtilmektedir. İlk bir saatte 30 ml/kg sıvı desteğinin mortalite oranlarını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu aşamada hastalarda yüklenme bulgularının (pretibial ödem, akciğerlerde dinlemekle raller duyulması, hepatomegali, abdominal distansiyon) yakından takip edilmesi önerilmektedir (79).

İlk bir saat içinde laboratuvar tetkikleri gönderilmelidir. Kan kültürü gönderilmeli ancak kan kültürünü sonuçları beklenmeksizin geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır. Doku perfüzyon bozukluğunda tetkik olarak laktat düzeyleri kullanılmaktadır. İlk iki saatlik sıvı tedavisine rağmen laktat düzeyi 4 mmol/l'den fazla ise ya da ortalama arter basıncı 65 mmHg üzerine çıkamamış ise vazopressör desteği başlanmalıdır. Mikst venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) ve Santral Venöz Kateter (CVP) ile invaziv girişim yapılarak yakın takip yapılmalıdır. Ancak kardiyak fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda CVP'nin her zaman doğru sonuç göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır. ScvO₂ değerinin % 70'in üzerinde olması ise septik şoktaki hastalarda olumlu sonuçları göstermektedir (79).

Hastalar 4-6. saatler arasında hemodinamik açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Eğer hastanın hemodinamik durumu sıvı desteği ve vazopressör tedaviye yanıt vermiş ise destek tedavisine geçilmeli, yeterli yanıt alınamamış ise hasta tanı açısından tekrar değerlendirmelidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri hastanın kliniğine göre düzenlenmeli ve tedaviye alınan yanıtı göre değiştirilmelidir (79).

2.8.2. Sıvı-Destek Tedavisi

Sepsiste başlangıç sıvı tedavisinde tercih edilen ilk sıvı kristaloid solüsyonlardır. Özellikle dengeli elektrolit solüsyonları (Ringer laktat solüsyonu, Hartmann solüsyonu) ve salin solüsyonları (izotonik NaCl) önerilmektedir. İlk altı saat içinde hastaların sıvı ihtiyaçları 4-6 litre olarak belirtilmektedir. Bu nedenle ilk üç saatte en az 30 ml/kg intravenöz (IV) kristaloid solüsyonu önerilmektedir (79).

Hastalarda yüksek volümde sıvı replasmanının en sık karşılaşılan yan etkisi yüklenme bulgularının ortaya çıkmasıdır. İntravasküler volüm yükü fizik muayene bulguları (turgor basıncı, pretibial ödem, akciğer seslerinde raller) ve invaziv girişimler (inferior vena kava basıncı, CVP ölçümü) ile değerlendirilebilmektedir.

Hastalardaki sıvı açığının fazla olması ya da hastada bir takım yüklenme bulgularının olması sonrasında kristaloid solüsyonların yanına albümin replasmanı da eklenebilmektedir (79).

Hidroksietil nişasta solüsyonlarının ve jelatin solüsyonlarının sıvı tedavisi amacı ile kullanımını önerilmemektedir (79).

2.8.3. Vazoaktif Destek Tedavisi

Sepsis tedavisine başlanmış olan hastalarda perfüzyon sağlanabilecek hedef olarak belirlenen ortalama arteriyel basınç 65 mmHg olarak belirlenmiştir. Yeterli yapılmış olan hidrasyon tedavisine rağmen hastalarda hedef ortalama arteriyel basınca ulaşamaması halinde vazopressör destek başlanmalıdır. Vazopressör desteği başlanmış olan hastalarda invaziv arteriyel monitörizasyon yapılmalıdır (3).

Hastalarda ilk tercih edilen vazopressör ajan noradrenalindir. Noradrenaline rağmen ortalama arteriyel basınçta istenilen seviyeye ulaşamadıysa tedaviye vazopressin veya adrenalin eklenebilmektedir. Düşük aritmi riski ve bradikardisi olan hastalarda ajan olarak dopamin tercih edilebilmektedir. İnatçı hipotansiyonu olan hastalarda pozitif inotropik ajan kullanımı uygun olmakta birlikte tercih edilen ajan dobutamindir (1,3). Renal fonksiyonların korunması açısından uygulanmakta olan düşük doz dopamin uygulamasından ise vazgeçilmiştir (3).

Fenilefrin kullanımının da sepsiste rutini olmamasına rağmen norepinefrine cevap alınmadığı durumlarda kısa süreli etkisinden yararlanılmak amacı ile kullanılabilirliğinden bahsedilmektedir (1).

2.8.4. Antibiyoterapi Düzenlenmesi

Sepsiste tedavinin en önemli amaçlarından birisi de etken mikroorganizmanın tanınması ve efektif antibiyotiğin erken ve doğru şekilde başlanmasıdır. Bakteriyel, fungal ve viral bütün mikroorganizmaları kapsayacak şekilde ampirik geniş etkili antibiyoterapi ilk bir saat gibi erken dönemde başlanmalı ve etkene yönelik tedaviye olabildiğince hızlı bir şekilde geçilmelidir (Tablo 14) (80).

Tablo 14. Etken Mikroorganizmaya Göre Ampirik Tedavi

Konağın durumu	Olası patojen
Normal konak	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Yenidoğan	Grup B <i>Streptococcus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Yaşlılık	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, <i>Listeria monocytogenes</i>
Üriner sistem anomali	<i>Escherichia coli</i> , Enterobacteriaceae
Alkolizm	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Siroz	Gram-negatif çomaklar, <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i>
Aspleni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Diyabet	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., mukormikozis
Hipogammaglobulinemi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Escherichia coli</i>
Yanık	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler
Kistik fibrozis	Çoğul dirençli <i>Pseudomonas</i> spp. ve <i>Burkholderia</i> spp.
AIDS	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. (pnömoni etkeni), <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> kompleks
Solid organ transplantasyonu	Gram-negatif bakteriler, sitomegalovirüs
Intravasküler enstrümantasyon	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz-negatif stafilkoklar
Kronik steroid kullanımı	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Postoperatif dönem	<i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler

Etken patojeni olmayan, kültür sonuçlarında üreme olmayan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Bu aşamada prokalsitonin ve CRP gibi laboratuvar tetkiklerinden yararlanılabilmektedir (80).

Mantar enfeksiyonu gibi tedaviye dirençli enfeksiyonlar ya da çoklu mikroorganizma invazyonu düşünülen hastalarda kombine antibiyoterapi uygulanması önerilmektedir. Ciddi enfeksiyon ya da dirençli patojen düşünülmüyorsa kombine tedavi başlanması rutin olarak uygun görülmemektedir (80). Ampirik kombine tedavi süresi 3-5 günü aşmamalı, bu yüzden kültür sonuçlarına göre gerektiğinde kesilmelidir (81). Nötropenik hastalarda ise rutin kombine tedavi önerilmemektedir (80). Viral kökenli sepsis düşünülüyor ise hastaya en kısa zamanda antiviral tedavi başlanmalıdır (80).

Septik şoka yol açabilecek ciddi enfeksiyonlarda da 7-10 gün boyunca devam edecek antimikrobiyal tedavi önerilmektedir (80). Nötropenik hastalarda, etkeni mantar veya viral olanlarda, klinik cevabı yavaş ilerleyenlerde, Staphylococcus Aerus'a bağlı bakteriyemisi olanlarda tedavi süresi belirtilen hedefin üzerine çıkabilmektedir (81). Üriner sepsis durumlarında ise klinik iyileşmenin hızlı olması halinde antibiyoterapi erken dönemde kesilebilmektedir (80).

Sepsis tanılı hastalarda antibiyoterapinin erken dönemde kesilebilmesi için günlük takip yapılmalıdır. Günlük fizik muayene, vital değerlendirmeleri kapsayan klinik durum özetine, prokalsitonin gibi laboratuvar tetkikleri de eklenerek iyileşme halinde erken dönemde antibiyotik kesilebilmektedir (80).

2.8.5. Enfeksiyon Kaynak Kontrolü

Sepsis tanılı hastalarda etken olan kaynak araştırması (apse, nekroz, lokal enfeksiyon, kateterizasyon, yabancı cisim) hızlıca yapılmalı ve spesifik anatomik kaynak aranmalıdır. Kaynağın anatomik olarak tespit edilmesi halinde drene edilebiliyorsa drene edilmeli, kateterizasyona bağlı ise kateterizasyon yeri değiştirilmelidir (80). Drene edilebilecek bir enfeksiyon varlığında drenaj yapılabilecek en kolay yöntem ile drene edilmelidir. Peruktan drenaj, cerrahi drenaja tercih edilmelidir (81). İntravenöz kateterizasyona bağlı sepsis oluşması halinde, kateterizasyonun başka bölgeye alınması sonrasında enfekte kateterin çekilmesi önerilmektedir (80).

Enfektif pankreatik nekroz varlığında demarkasyon hattının oluşması beklenmeli ve drenaj hat oluşmasının ardından yapılmalıdır (80).

Sepsise bağlı mekanik ventilasyon desteği alması gereken hastalarda, ventilasyon ilişkili pnömoni gelişimini engellemek için oral klorheksidin glukonat kullanımı önerilmektedir (81).

2.8.6. Antikoagülan Tedavi Düzenlenmesi

Sepsis tanılı hastalarda anti-trombin kullanılması önerilmemektedir (80). Kanama bozukluğu, trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülen hastalarda da rutin taze donmuş plazma kullanımı önerilmemektedir (3).

2.8.7. Kortikosteroid Tedavi

Sıvı resüsitasyonuna ve vazopressör desteğe rağmen hipoperfüzyon bulguları devam etmekte olan hastalarda IV hidrokortizonun günlük 200 mg uygulanması önerilmektedir. Metilprednisolon uygulaması ise önerilmemektedir (3).

2.8.8. Kan Transfüzyonu

Literatüre bakıldığında septik şoktaki hastalarda hemoglobin seviyelerinin < 7 g/dl'nin altında (düşük) veya > 9 g/dl'nin üzerinde (yüksek) olduğu hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının yüksek bulunduğundan bahsedilmektedir (79). Bu yüzden septik şoktaki hastalarda hemoglobin seviyeleri 7 g/dl altına düşmedikçe herhangi bir müdahale bulunulması önerilmezken, kanama, miyokard iskemisi ve belirgin hipoksemi bulguları olan hastalarda ise 7 g/dl'e kadar beklenmemesi tavsiye edilmektedir (3).

Taze donmuş plazma ile ilgili önerilere bakıldığında ise hastalarda belirgin kanama odağı, invaziv girişim düşüncesi, trombosit fonksiyon bozuklukları, trombosit sayısında düşüş ve kanama bozuklukları gibi durumlar yoksa verilmesi önerilmemektedir (3).

2.8.9. İmmünglobulinler

Sepsis tanısı almış olan hastalarda IV immünglobulin tedavisi önerilmemektedir (79-81).

2.8.10. Mekanik Ventilasyon

Sepsise bağlı Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gelişmiş olan hastaların entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanması, lüzumu halinde ise sedasyon ve nöromusküler bloker infüzyonu ile takip edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda akciğer tidal volümü 6 ml/kg olarak ayarlanmalı, plato basınçları 30 cmH₂O değerini aşmamalı ve yüksek pozitif end-ekspiratuar basınç değerleri ayarlanmalıdır. Bu önerilen mekanik ventilasyon ayarlarının amacı akciğer parankimini solunum işine daha yüksek miktarda katabilmektir (80,81).

Kompliyans arttırmaya yönelik olarak ise, rekrutment manevraları önerilmektedir (80). Yapılan çalışmalarda PaO₂/FiO₂ < 150 olan ve supin pozisyonda takip edilen hastalara kıyasla pron pozisyonun, hastaların solunuma katılmayan diyafram

kaslarını da solunum işinde çalışır hale getirmesinden dolayı, tedaviye yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (79-81).

Mekanik ventilasyon desteği alan hastalardaki diğer öneriler ise, aspirasyon riskini önlemek için baş açısının 30-45 derece olarak ayarlanması, kas gevşetici ajanlar kullanılacak ise 48 saatten kısa süre olmak şartıyla kullanılması ve bronkospazm bulguları olmaması halinde β 2-agonistlerin rutin olarak kullanılmaması şeklindedir (80). İlave olarak bu hastaların tedavi süreçlerinin erken dönemlerinde mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaçları kalmasa dahi weaning denenmemesi ve bu konuda sabırlı olunması önerilmektedir (80,81).

2.8.11. Sedasyon, Analjezi, Nöromusküler Blokaj

Sepsis tanısı almış ve mekanik ventilatör ile takip edilen hastalarda sedasyon uygulanması düşünülüyor ise, bunun mümkün olduğunca düşük dozlarda ve titre edilerek uygulanması önerilmektedir. Bu yaklaşım özellikle organ fonksiyonlarının devam ettirilebilmesi açısından son derece büyük önem arz etmektedir (80,81). Nöromusküler bloke edici ajanların kullanımı ile ilgili olarak ise ARDS tablosundaki hastalarda kullanılabileceği, bunun dışındaki hastalarda ise kullanılmaması gerektiği ifade edilmektedir (80).

2.8.12. Glisemi Kontrolü

Sepsis tanılı hastalarda hem hipergliseminin hem de hipogliseminin mortalite ve morbiditede artışlara neden olmanın yanında, sepsise neden olan enfektif ajana karşı kullanılan antibiyoterapinin etkinliğini de azalttıkları bilinmektedir (81). Bu yüzden kan şekeri düzeylerinin 110-180 mg/dl aralığında tutulması, 180 mg/dl üzerindeki seviyelerde ise 0,1 U/kg/saatten insülin infüzyonunun başlanması önerilmektedir. İnsülin infüzyonu başlanılan hastalarda infüzyon hızı stabil hale gelene kadar 1-2 saatte bir, infüzyon hızı stabil hale gelmiş olan hastalarda ise dört saatte bir kan şekeri kontrolleri yapılması önerilmektedir (80).

2.8.13. Bikarbonat Tedavisi

Sepsis tanısı olan hastalarda rutin sodyum bikarbonat tedavisinin kanıtlanmış bir yararı bulunmamaktadır. Ancak hipoperfüzyon ile ilişkili olamayan laktik asidemi

durumunda ya da $pH < 7,15$ olan hastalarda hemodinamik parametreleri düzeltmek için kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (80,81).

2.8.14. Renal Replasman Tedavisi

Sepsis tanısı olan hastalarda hipoperfüzyonun ilerleyen dönemlerinde organ hasarları oluşabilmektedir. Eğer hasarlanma böbrekte oluşmuş ve akut böbrek yetmezliği gelişmiş ise bu hastalarda sürekli ya da aralıklı renal replasman tedavisi yapılması önerilmektedir (80). Sürekli renal replasman tedavisi ile aralıklı renal replasman tedavilerinin vital parametreler dışında birbirine üstünlükleri görülmemiştir (81). Ancak hemodinamik olarak anstabil seyretmekte olan hastalarda, vital parametrelerin korunması amacı ile, sürekli renal replasman tedavisi önerilmektedir (80).

Akut böbrek yetmezliği ve sepsis tanılı hastalarda kesin diyaliz endikasyonları gelişmeden, sadece üre kreatin değerlerinde yükselme ve diürezde kısıtlılık gelişmesi nedenleri ile renal replasman tedavisi ise önerilmemektedir (80,81).

2.8.15. Derin Ven Trombozu Tedavisi

Yoğun bakımda yatan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi için farmakolojik veya mekanik terapiler kullanılabilmektedir. Farmakolojik tedavinin mekanik tedaviye önceliği mevcuttur. Bu kapsamda sepsis tanılı hastalarda farmakolojik profilaksi için Unfraksiyone Heparin (UFH) veya Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH) kullanımı önerilmektedir (80). Diğer bir öncelikte LMWH açısından oluşmakta olup, UFH yerine kullanımı öncelikli olarak akla gelmelidir (80,81). Mekanik profilaksi ise, farmakolojik tedavinin kontraendike olduğu aktif kanamalı sepsis hastalarında tercih edilmesi gereken bir yaklaşımdır (81).

2.8.16. Stres Ülseri Profilaksisi

Sepsis tanısı ile takip edilen hastalarda rutin stres ülser profilaksisi önerilmemektedir. Gastrointestinal sistemde kanama riski bulunan, steroid tedavisi ya da anti-inflamatuar ilaç kullanımı olan hastalarda ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri ya da Histamin-2 Reseptör Blokerleri kullanımı uygun görülmektedir (80,81).

2.8.17. Nutrisyon Düzenlenmesi

Sepsis tanılı hastalarda erken enteral nutrisyon parenteral nutrisyona üstündür. Bu yüzden genel öneri, yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda yatışının ilk yedi günlük süreci içerisinde mümkünse IV glukoz tedavisi ve enteral beslenmenin başlanması, bu mümkün değilse parenteral nutrisyon desteğinin verilmesi şeklinindedir. Bu süreçte ilk 48 saat son derece önemli olduğundan dolayı hastalara IV glukoz solusyonları yerine öncelikle enteral beslenme desteğinin başlanması tavsiye edilmekte olup, beslenmeye başlanan bu ilk süreçte hipokalorik takviyelerin kullanılması önerilmektedir. Bu sayede hastalarda tam kalorik destek sağlanmış ve bağırsak fonksiyonlarının erken süreçte iyileşmesine katkıda bulunulmuş olmaktadır (79-81). Bu hastalara aynı zamanda prokinetik ajan desteği verilmesi de tavsiyeler arasında yer almaktadır (80). Enteral nutrisyona tolerasyonu sağlanamayan ya da yüksek aspirasyon riski içeren hastalarda ise post-pilorik beslenme için işlem yapılması tavsiye edilmektedir (80,81).

Sepsis hastalarında uygulanan nutrisyona yönelik yapılan diğer tavsiyeler arasında ise omega-3 yağ asitleri, aminoasitlerden glutamin ve arjinin ile IV selenyum kullanılması yer almaktadır (81).

2.8.18. Tedavi Amacı

Yoğun bakım sürecindeki sepsisli hastalarda ilk 72 saatlik dönemin ardından, hasta için gerekli olan prosed ral işlemlerin başlatılması ve hasta yakınlarına bilgi verilmesi sağlanmalıdır. Bu aşamada hasta palyatif bakım merkezi için hazırlanmalıdır (1).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, oksidatif stresin erken bir göstergesi olan tiol-disülfid hemostazının acil serviste sepsis düşünülen hastaların erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağına klinik, biyokimyasal belirteçler ve skorlama sistemleri üzerinden karşılaştırma yapılarak ortaya konması amaçlanmıştır.

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu prospektif, randomize ve kontrollü çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde 15.06.2018 - 15.12.2018 tarihleri arasında, 50 adet sepsis tanılı hasta ile 50 adet sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 100 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alınmış (Onay tarihi: 31.05.2018 Proje No: 37) ve çalışma süreçleri Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Bu kapsamda gönüllük esasına dayalı olarak hasta ve/veya hastaların birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş detaylı onam formu alınmıştır.

Çalışma grubundaki hastalar iki gruba ayrıldı. Buna göre;

- **Sepsis grubu:** Skorlama sistemlerinden hem SIRS hem de qSOFA'dan ≥ 2 üzerinde skor alan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan oluşturuldu.
- **Kontrol grubu:** Acil servise herhangi bir nedenle başvuran ve dışlama kriterlerine sahip olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- Acil servise enfeksiyon şüphesi ile başvuran,
- Hastayı karşılayan doktoru tarafından hemogram, biyokimya, CRP, prokalsitonin ve kan gazı parametleri çalışılan,
- Artık kalan kan serum kısmı 2 ml'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olan,
- Akut/Kronik Böbrek Yetmezliği olan,
- Akut/Kronik Karaciğer Yetersizliği olan,

- Akut Serebrovasküler Olay geçiren,
- Akut Koroner Sendrom saptanan,
- Malignite tanısı olan,
- Romatolojik hastalığı olan,
- Kortikosteroid kullanan,
- Febril nötropenisi olan,
- Son bir haftalık dönemde antibiyoterapi almış olan,
- Hastaneye başvuru esnasında ya da tanısız süreçlerin herhangi bir aşasında Kardiyoloji Pulmoner Resüsitasyon yapılan hastalar,
- Verilerinin bir kısmına ya da tamamına ulaşamayan hastalar çalışma dışı tutuldu.

3.2. Hastalara Ait Verilerin Toplanması

Çalışma kapsamında hastaların ilk başvuru esnasında elde edilen demografik verileri (yaş, cinsiyet, kilo ve boy), şikayetleri, semptom/ların başlangıç zamanları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, acil servise başvuru esnasındaki GKS'leri, gelişimindeki vital bulguları (Tansiyon, Kalp Atım Sayısı, Solunum Sayısı, Saturasyon ve Ateş), qSOFA ve SIRS skorlamalarına göre almış olduğu puanlar, tedavi süreçlerinde inotropik ihtiyaçlarının olup olmadığı ve kullanıldı ise hangi inotropik ajanın kullanıldığı önceden hazırlanmış hasta veri formuna kaydedildi. İlave olarak süreçleri tamamlanan hastaların hastane otomasyon sisteminde kayıtlı olan tetkik sonuçları arasında yer alan hematolojik, biyokimyasal, kan gazı ve inflamasyon ile ilişkili (CRP ve prokalsitonin gibi) sonuçlar da forma ilave edildi. Son olarakta interne edilen hastaların sırası ile 1-3, 3-7, < 30 gün ve hayatta kalanlar için mortal seyredip seyretmedikleri Ölüm Bildirim Sisteminden kontrol edilerek forma işlendi.

3.3. Laboratuvar Analizleri

Çalışmada kullanılan verilerin güvenilirliği açısından, ölçümlerin hangi laboratuvarda ve nasıl yapıldığı incelendi. Araştırmanın yapıldığı merkezde, tam kan sayımı Abott CELL-DYN 3700 (Amerika Birleşik Devletleri) cihazı ile, biyokimyasal parametreler Beckman Coulter A5800 (Japonya) cihazı ile, inflamatuvar belirteçlerden CRP SIEMENS BN II (Almanya) cihazı ile ve kan gazı

ABL 800 Flex (Danimarka) cihazı kullanılarak Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldığı görüldü. Hematolojik çalışmalar için EDTA'lı tam kan sayımı tüpünün, biyokimyasal parametreler için vakumlu, jelli ve antikoagülansız tüplerin kullanıldığı, sırası ile 5 ve 10 ml kan örneklerinin alındığı, alınan örneklerin en geç 30 dakika içerisinde laboratuvarlarda çalışıldığı gözlemlendi. Biyokimyasal ve inflamatuvar parametreler için alınan kan örnekleri NUVE NF1200R (Türkiye) santrifüj aleti ile 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildikten ve serumları ayrıldıktan sonra çalışıldığı saptandı.

3.4. Thiol-disülfit Çalışması

Thioldisülfit analizleri için hastaların artık serumları kullanıldı. Bu kapsamda artık serumlarda elde edilen numunelerden yaklaşık olarak 1.5 ml'lik serum kısmı alınarak kapaklı Eppendorf tüplerine konuldu (Isolab santrifüj tüpleri) ve -80°C ısıda tüm örnekler toplanıncaya kadar saklandı. Numuneler thioldisülfit analizleri için analiz gününden bir gün önce (24 saat) kuru buz sistemi ile laboratuvara aktarıldı ve tekrar mikro santrifüjlenerek Rel Assay Diagnostics kitleri ile Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen ve yeni bir teknik kullanılarak laboratuvarında bulunan otoanalizör (Beckman Coulter AU 680, Seri No: 2016024580, Japonya) cihazı kullanılarak çalışıldı. Çalışma kapsamında disülfit, doğal ve total thiol düzeyleri ölçüldü. Aynı zamanda da serum thiol/disülfit oranları da $\mu\text{mol/L}$ cinsinden hesaplanarak kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

- **Bağımsız Örnekler T-testi:** Parametrik testlerden birisi olan Bağımsız Örnekler T-testi, iki farklı örneklem grubunun ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla yapıldı. Grup üyeleri birbirinden ayrı olmakla birlikte grup ortalamaları arasında fark olup olmadığını araştırmak için kullanıldı (82).
- **Kruskal Wallis Testi:** Bu test, parametrik olma şartlarını (asgari 30 br gözlem, normal dağılım) taşımayan verilerde, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)'nin bir alternatifi olarak kullanıldı. Bu analiz, sürekli değişkenlere üç ya da daha fazla grup için karşılaştırma yapmayı sağladı (83).
- **LSD Testi:** LSD testi, Post-Hoc testlerinden birisi olmakla birlikte, gruplar arasında oluşan bir farklılığın kaynağını bulabilmek amacıyla yapılır. Bir

başka ifade ile farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının görülmesine yardımcı olur (84). Bu çalışmada, Kruskal Wallis ile ortaya konulan farklılığın kaynağını ortaya çıkarabilmek için kullanılmıştır.

- **Korelasyon Analizi:** Korelasyon analizi, iki değişken arasındaki doğrusal ilişkiyi test etmek ve varsa bu ilişkinin derecesini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Amaç, bağımsız bir değişkenin değişmesi durumunda, bağımlı bir değişkenin ne yönde değişim göstereceğini belirleyebilmektir (85).



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Acil Servisi'ne başvuran 50 sepsis tanılı hasta ve 50 tane de sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplamda 100 kişi dahil edildi.

Hastalara ilişkin demografik veriler Tablo 15'te gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan kişilerin tamamı dikkate alındığında % 46'sının erkek, sepsis hastalarında ise bu sayının % 58'inin kadın bireylerden oluştuğu, buna karşın kontrol grubunda herhangi bir cinsiyette üstünlüğün olmadığı ve oranların birbirine yakın olduğu saptandı. Yaş açısından bakıldığında ise, her ne kadar genel ortalama 55,49 yıl (Min: 19, Max: 93) olsa da sepsis grubunda bu oranın yaklaşık olarak 75,34 yıl (Min: 51, Max: 93) olduğu tespit edildi. Vücut kitle endeksleri açısından yapılan değerlendirmede de hesaplanan VKİ'in sepsis saptanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Sonuç olarak bu veriler ışığında sepsisin kadınlarda, yaşlılarda ve kilolu insanlarda daha fazla olduğu gözlemlendi.

Tablo 15. Hastalara ait demografik veriler

Demografik Özellikler		Kontrol grubu		Sepsis grubu		Genel	
		f	%	f	%	f	%
Cinsiyet	Erkek	25	50	21	42	46	46
	Kadın	25	50	29	58	54	54
Yaş	Ortalama	35,64		75,34		55,49	
	En Yüksek Değer	63		93		93	
	En Düşük Değer	19		51		19	
Boy	Ortalama	170,10 cm		169,66 cm		169,88 cm	
	En Yüksek Değer	192 cm		183 cm		192 cm	
	En Düşük Değer	158 cm		160 cm		158 cm	
Kilo	Ortalama	76,54 kg		84,64 kg		80,59 kg	
	En Yüksek Değer	110 kg		126 kg		126 kg	
	En Düşük Değer	50 kg		60 kg		50 kg	
VKİ	Ortalama	26,43		29,45		27,94	
	En Yüksek Değer	37,34		44,07		44,07	
	En Düşük Değer	18,36		20,51		18,36	

Tablo 16'da sepsis grubuna dahil edilen hastaların geliş şikayetleri, hastaneye ulaşım şekilleri ve semptom başlama zamanlarına ilişkin veriler yer almaktadır. Buna göre en sık başvuru şikayetinin % 30,9 oranı ile ateş yüksekliği, en az şikayetin ise % 1,3

oranı ile ishal olduğu saptandı. Semptom başlama zamanları açısından ise hastaların ortalama 38,56 saat gibi bir süre sonra hastaneye ulaştıkları tespit edildi. Hastaneye ulaşım şekli olarakta en fazla kullanılan yöntemin ambulans ile ulaşım olduğu ve hastaların nerede ise tamamına yakınının (% 98) bu yöntemi kullandıkları belirlendi.

Sepsis grubunda yer alan hastalardaki saptanan ek hastalıklara bakıldığında ise görüleceği üzere, ek hastalıklar içerisinde en fazla % 33,3 oranıyla Hipertansiyonun ilk sırada yer aldığı, bunu % 22,2 oranı ile Atrial Fibrilasyon, % 15,2 oranı ile Diabetes Mellitus'un ve % 11,1 ile de Serebrovasküler Olay'ın takip ettiği saptandı. Bu dört ek hastalığın toplamda oranlarına bakıldığında ortaya çıkan % 81,8'lik oranın dikkatimizi çeken bir oran olarak karşımıza çıktığı gözlemlendi.

sepsis grubuna dahil edilen hastaların geliş şikayetleri, hastaneye ulaşım şekilleri ve semptom başlama zamanlarına ilişkin veriler yer almaktadır.

Tablo 16. Sepsis grubuna dahil edilen hastaların geliş şikayetleri, hastaneye ulaşım şekilleri ve semptom başlama zamanlarına ilişkin veriler

		f	%
Şikayet	Bilinç değişikliği	42	27,6
	Ateş yüksekliği	47	30,9
	Halsizlik, kırınglık	31	20,4
	Üşüme, titreme	9	5,9
	Öksürük, balgam	13	8,6
	Dispne	6	3,9
	Göğüs Ağrısı	2	1,3
	İshal	2	1,3
Hastaneye Ulaşım Şekli	Ambulans	49	98
	Ayaktan	1	2
Semptom Başlama Zamanı	Ortalama (saat)	38,56	
	En Yüksek Değer (saat)	72	
	En Düşük Değer (saat)	8	
Ek Hastalıklar	Hipertansiyon	33	33,3
	Diabetes Mellitus	15	15,2
	Atrial Fibrilasyon	22	22,2
	Koroner Arter Hastalığı	7	7,1
	Serebrovasküler Hastalık	11	11,1
	Alzheimer Hastalığı	6	6,1
	KOAH	5	5,1

Tablo 17’de sepsis grubuna dahil edilen hastaların vital parametrelerine ilişkin veriler gösterilmiştir. Buna göre vital parametreler açısından kontrol grubu ile sepsis grubu arasında beklendiği üzere tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Sistolik kan basıncında (85,6 mmHg), diastolik kan basıncında (52,40 mmHg) ve saturasyon (91,2) değerlerinde düşme olduğu görüldü, buna karşın nabız (118,9 /dk), solunum sayısı (24 /dk) ve ateş (38,4 °C) değerlerinde ise yükselme olduğu saptandı.

Tablo 17. Sepsis grubuna dahil edilen hastaların vital parametrelerine ilişkin veriler

Vital parametrelerdeki ortalama değerler	Kontrol Grubu	Sepsis Grubu	Yapılan Test	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117,10	85,60	Bağımsız Örnekler T-testi	,000***
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,30	52,40		,000***
Nabız (dk)	75,90	118,90		,000***
Solunum Sayısı (dk)	12,78	24,24		,000***
Ateş (°C)	36,59	38,41		,000***
Saturasyon (%)	99,84	91,02		,000***

***sig.< 0,001

Sepsis tanı kriterleri olarak kullanılan qSOFA’nın bir alt başlığı niteliğinde olan GKS dikkate alınarak sepsis grubundaki hastalar incelendiğinde ortaya çıkan durum Tablo 18’de gösterilmiştir. Buna göre hastaların büyük bir çoğunluğunda GKS bir kriter niteliği taşımasında rağmen (% 90), % 10’luk bir grupta ise bu niteliği taşımadığı, dolayısı ile de sepsisli hastaların bir kısmında GKS’nin normal sınırlar içerisinde olabileceği sonucu elde edildi. Kriter olarak GKS’den puan alan hastaların ise çoğunluğunun 10-12 (% 62) puan aralığında yer aldığı gözlemlendi.

Tablo 18. Sepsis Şüphesi Olan Hastalarda GKS puanlamasının Dağılım Oranları

Glaskow Skoru	Koma	Puan	n	%	Genel (%)
14 ve üzeri		14	1	2	10
		15	4	8	
13 ve altı		3	1	2	90
		9	1	2	
		10	5	10	
		11	6	12	
		12	20	40	
		13	12	24	

Sepsis grubunda yer alan hastaların tanı konulması aşamasında kullanılan SIRS ve qSOFA skorlamalarındaki puan dağılımları Tablo 19’de gösterilmiştir. Skorlamalar kendi içerisinde tüm kriterleri karşılama bakımından karşılaştırıldığında SIRS kriterlerinin % 50 oranı ile qSOFA’dan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 19. Sepsis grubunda yer alan hastaların tanı konulması aşamasında kullanılan SIRS ve qSOFA skorlamalarındaki puan dağılımları

Skorlama Yöntemleri	Puan	f	%
qSOFA kriterleri	2	28	56
	3	22	44
SIRS kriterleri	2	2	4
	3	23	46
	4	25	50

Sepsis grubundaki hastaların laboratuvar tetkikleri analiz edildiğinde; lenfosit oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p<0,01$) buna karşın beyaz küre (WBC), nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, prokalsitonin ve laktat değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ($p<0,001$). Platelet oranlarında ise her ne kadar yükselme gözlenmiş olsada bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Sepsis Tanısı Alan Hastalarda Çalışılan Kan Parametrelerinin Kontrol Grubuna Göre Dağılım Oranları

Kan Parametreleri	Kontrol grubu	Sepsis Grubu	Yapılan test	p
WBC	8416,60	18104,20	Bağımsız örnekler T-testi	,000***
Nötrofil	4783,32	15473,16		,000***
Lenfosit	2776,50	1807,34		,002**
Nötrofil/lenfosit oranı	2,03	15,89		,000***
Platalet	250200	261020		,569 ⁷
CRP	2,89	190,33		,000***
Prokalsitonin	0,05	36,45		,000***
Laktat	1,27	3,82		,000***

sig.<0,01; *sig.<0,001; ⁷sig.>0,05

Çalışmamızın ana hedeflerinden biri olan tiol-disülfid düzeylerine ilişkin sonuçlar tablo 21’de gösterilmiştir. Sonuçlar kendi içerisinde incelendiğinde görüleceği üzere Disülfid/Total Thiol Oranı dışındaki bütün parametrelerin, (Total Thiol Seviyesi,

Native Thiol Seviyesi, Disülfid Seviyesi, NTL/TTL oranı, NTL/Disülfid oranı) sepsis grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı (p<0,001), buna karşın Disülfid/Total Thiol Oranının ise istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı tespit edildi (p<0,001).

Tablo 21. Hastalardaki Thiol-disülfid düzeylerine ilişkin sonuçlar

Kan Parametreleri	Kontrol grubu	Sepsis Grubu	Yapılan test	p
Total Thiol Seviyesi	2516,28	1032,56	Bağımsız Örnekler T-testi	,000***
Native Thiol Seviyesi	1357,10	495,96		,000***
Disülfid	579,59	268,30		,000***
Native Thiol Seviyesi / Total Thiol Seviyesi	53,84	46,96		,000***
Disülfid/Total Thiol Oranı	23,08	26,52		,000***
Native Thiol Seviyesi /Disülfid	233,65	178,57		,000***

***sig.<0,001

Tablo 22’de sepsis grubundaki hastalara verilen inotropik destek ile ilgili veriler yer almaktadır. Buna göre hastaların yaklaşık olarak yarısının (% 52) inotropik desteğe ihtiyacının olduğu tespit edildi.

Tablo 22. Sepsis tanısı alan hastaların inotropik destek ihtiyaçları ile ilgili veriler

İnotrop Desteği	F	%
Var	24	48
Yok	26	52

Sepsis grubunda yer alan hastalara ilişkin son tanı dağılımları tablo 23’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde görüleceği üzere öne çıkan sepsis nedenleri içerisinde en fazla görülen kaynağın % 47,4 oranı ile solunum sistemi (pnömoni) ve % 31,6 oranı ile de genitoüriner sistem (idrar yolu enfeksiyonu) kaynaklı olduğu tespit edildi. Yalnızca bu iki neden toplamda hastaların % 79’unu oluşturduğu gözlemlendi. En az oranın ise % 1,8 oranı ile Nekrotizan Fasiitten kaynaklandığı saptandı.

Tablo 23. Sepsis grubunda yer alan hastalara ilişkin son tanı dağılımları

Son Tanılar	n	%
Pnömoni	27	47,4
İdrar Yolu Enfeksiyonu	18	31,6
Selülit	4	7
Menenjit, Ensefalit	2	3,5
Intraabdominal Apse	3	5,3
Nekrotizan Fasiit	1	1,8
Akut Gastroenterit	2	3,5

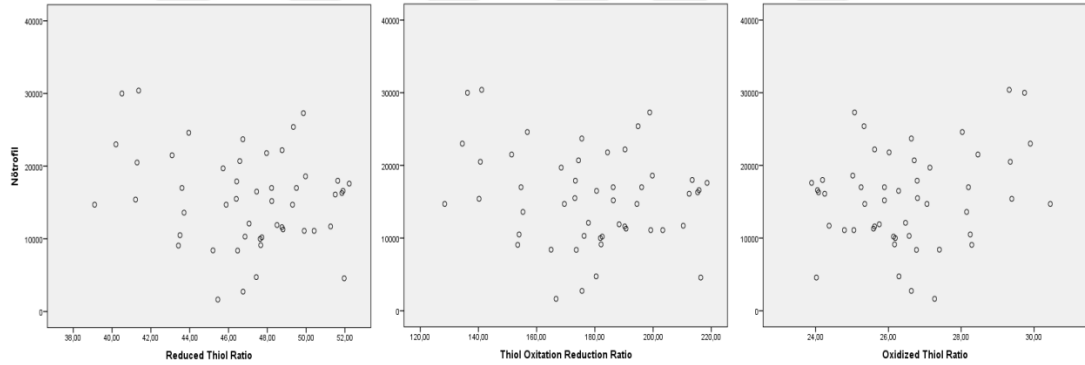
Sepsis grubundaki hastaların kan parametreleri ile tiol-disülfid oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler tablo 24’te gösterildi. Bu değerler incelendiğinde, gerek korelasyon katsayısı olan ‘r’nin düşüklüğü gerekse parantez içindeki p değerlerinin 0,05’ten büyük olmasından dolayı değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal ilişkinin var olmadığı tespit edildi. Beyaz küre, lenfosit, platelet, prokalsitonin ve laktat değerleri ile tiol-disülfid oranları arasında anlamlı ilişki olmadığı, nötrofil ele alındığında, nötrofil’in native/total tiol oranı (ntl/ttl) ($r=-,309$) ve native tiol/disülfid oranı ($r=-,297$) ile negatif, disülfid/total tiol oranı ($r=-,309$) ile de pozitif doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu saptandı. Nötrofil ve tiol-disülfid oranlarının çizelgesi şekil 2’de gösterildi. Bu katsayılar, Sungur’a göre değişkenler arasında zayıf bir ilişkinin varlığını ifade etmektedir (84). Buradan hareketle, sepsis olan hastaların nötrofil düzeyi arttığında ntl/ttl ve ntl/disülfid değerlerinin düştüğü, disülfid/ttl değerinin de paralel olarak yükseldiği görüldü. NLO değeri incelendiğinde, NLO’nun nötrofil ile benzerlik göstererek, aynı şiddet ve anlamlılık düzeylerinde, ntl/ttl ($r=-,309$) ve ntl/disülfid ($r=-,297$) değişkenleri ile negatif, disülfid/ttl ($r=-,309$) ile de pozitif doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu görüldü. NLO ile tiol-disülfid oranlarının çizelgesi şekil 3’te gösterildi. CRP değişkeni ele alındığında, ntl/ttl ($r=-,345$) ve ntl/disülfid ($r=-,332$) değişkenleri ile negatif, disülfid/ttl ($r=-,345$) ile de pozitif doğrusal bir ilişkiye sahip olduğu görüldü. Buradan hareketle, sepsis olan hastalarda CRP düzeyi arttıkça ntl/ttl ve ntl/disülfid değerlerinin düştüğü, disülfid/ttl değerinin ise yükseldiği tespit edildi. CRP ile tiol-disülfid oranlarının çizelgesi şekil 4’te gösterildi.

Tablo 24. Sepsis grubundaki hastaların kan parametreleri ile tiol-disülfid oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler

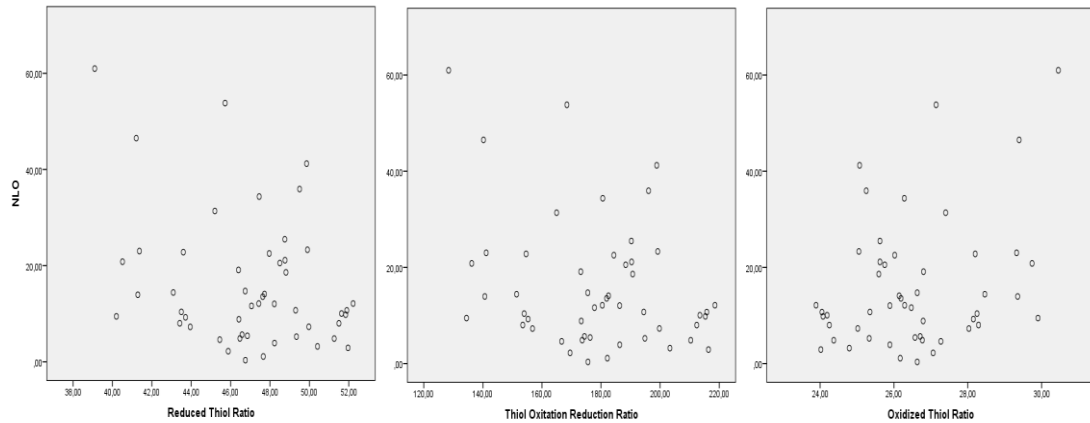
	TTL	NTL	Disülfid	NTL/TTL	Disülfid/TTL	NTL/Disülfid
WBC	-,027" (,852)	-,041" (,777)	-,010" (,943)	-,185" (,199)	,185" (,198)	-,171" (,236)
Nötrofil	-,245" (,086)	-,251" (,078)	-,236" (,099)	-,309* (,029)	,309* (,029)	-,297* (,036)
Lenfosit	,116" (,423)	,106" (,462)	,126" (,385)	,090" (,533)	-,090" (,533)	,080" (,579)
NLO	-,245" (,086)	-,251" (,078)	-,236" (,099)	-,309* (,029)	,309* (,029)	-,297* (,036)
Platalet	,115" (,427)	,096" (,508)	,136" (,345)	,002" (,990)	-,001" (,993)	,005" (,975)
CRP	-,172" (,233)	-,190" (,186)	-,149" (,302)	-,345* (,014)	,345* (,014)	-,332* (,019)
PRC	,168" (,245)	,152" (,292)	,184" (,201)	,115" (,426)	-,115" (,427)	,101" (,484)
Laktat	,045" (,757)	,048" (,742)	,041" (,778)	,080" (,583)	-,080" (,582)	,073" (,616)

*sig.<0,05; "sig.>0,05

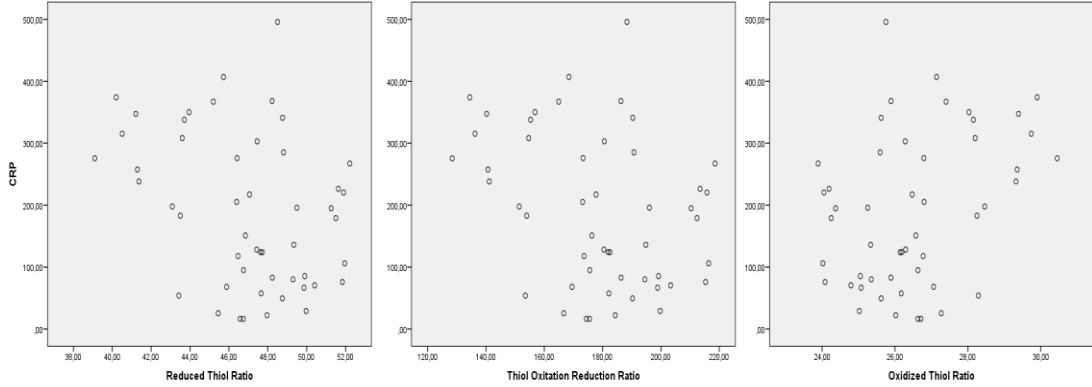
Şekil 2. Nötrofil Değeri İle Tiol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması



Şekil 3. NLO Değeri İle Tiol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması



Şekil 4. CRP Değeri İle Thiol-Disülfid Oranlarının Karşılaştırılması



Çalışmamızın sepsis grubunda yer alan hastalardaki ek hastalıklar ile thiol-disülfid oranları arasındaki ilişkiye bağlı hesaplamalar tablo 25’de gösterilmiştir. Ek hastalıklar ile thiol-disülfid oranları arasında karşılaştırılan tüm parametrelerdeki p değerlerinin 0,05'ten büyük olduğu görüldü. Sonuç olarak ek hastalık sayısı ile tiyol-disülfid parametreleri arasında istatistiksel olarak doğrusal bir anlamlı ilişkinin olmadığı saptandı.

Tablo 25. Sepsis grubunda yer alan hastalardaki ek hastalıklar ile thiol-disülfid oranları arasındaki ilişkiye bağlı hesaplamalar

	TTL	NTL	Disülfide	NTL/TTL	Disülfid/TTL	NTL/Disülfid
Ek Hastalık Sayısı	-,172” (,232)	-,158” (,272)	-,186” (,195)	-,092” (,523)	-,092” (,523)	-,098” (,497)

Not: Parantez içindeki değerler anlamlılık düzeyini (p değeri) ifade etmektedir.“sig.>0,05

Çalışmamızda sepsis grubunda olan hastaların mortalite oranlarının gün sayılarına göre incelendiği veriler tablo 26’da gösterilmiştir. Buna göre tüm vakalar dikkate alındığında en fazla ölümün % 58 oranı ile ilk bir ay içerisinde olduğu, ilk bir ay içerisinde de 8-30. günler arasında olduğu ve tüm sepsis hastaları dikkate alındığında, ilk üç gün içindeki oran % 16 (8 kişi), 4-7 gün arasındaki oran % 20 (10 kişi), 8-30 gün aralığında ise oran % 22 (11 kişi) olarak bulundu. Başka bir deyişle sepsis tanısı konulan hastaların 29’unun ilk bir ay içerisinde mortal seyrettiği tespit edildi. Yine bu grupta 21 hastanın (% 42) sağkalımının bir ayın üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 26. Sepsis tanısı almış olanların mortalite oranları

Mortalite Süreleri	n	%
1-3 gün	8	16
4-7 gün	10	20
8-30 gün	11	22
Hayatta Kalanlar	21	42

Sepsis grubundaki hastaların tiol-disülfid oranlarının, mortalite günleri ile ilişkisine ait bilgiler tablo 27’de gösterildi. TTL değişkeni incelendiğinde, 4-7 gün içinde mortal seyretmiş olan hastaların en yüksek TTL değerine sahip olduğu görüldü. 8-30 gün içinde mortal seyretmiş olan hastaların TTL değerlerinin ise gruplar arasındaki en düşük seviyede olduğu bulundu. Gruplar arasında ortaya çıkan bu farklılıklar istatistiksel olarak Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Kruskal Wallis testinin anlamlılık düzeyi $p=0,073>0,05$ olarak hesaplandığı için TTL değerinin mortalite durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı tespit edildi.

TTL ortalamalarında ortaya çıkan 4-7 gün > hayatta kalanlar > 1-3 gün > 8-30 gün şeklindeki mortalite sıralamasının, disülfid/TTL değişkeni hariç olmak üzere, benzer şekilde ntl, disülfide, ntl/ttl ve ntl/disülfid parametrelerinde de aynı sıralama ile mortalite günlerinin sıralandığı görüldü.

Disülfid/TTL parametresi ele alındığında, en yüksek değer 8-30 gün içinde mortal seyreden hastalarda ortaya çıktığı belirlendi. Ancak, bahsi geçen parametrelerde gruplar içinde ortaya çıkan bu farklılıklar, Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde, anlamlılık düzeyleri NTL ($p=0,076>0,05$), disülfide ($p=0,076>0,05$), NTL/TTL ($p=0,099>0,05$), Disülfid/TTL ($p=0,103>0,05$) ve NTL/disülfid ($p=0,099>0,05$) olarak hesaplandığı için farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tablo 27. Sepsis grubundaki hastaların tiol-disülfid oranlarının, mortalite günleri ile ilişkisine ait bilgiler

	Mortalite Durumu	f	Ortalama	Grup İçi Sıralama	Yapılan Test	p (sig.)
TTL	1-3 gün	8	1030,75	3	Kruskal Wallis	,073”
	4-7 gün	10	1212,40	1		
	8-30 gün	11	766,45	4		
	Hayatta Kalanlar	21	1087,00	2		
NTL	1-3 gün	8	489,62	3		,076”
	4-7 gün	10	593,30	1		
	8-30 gün	11	351,09	4		
	Hayatta Kalanlar	21	527,90	2		
Disülfide	1-3 gün	8	270,56	3		,076”
	4-7 gün	10	309,55	1		
	8-30 gün	11	207,68	4		
	Hayatta Kalanlar	21	279,54	2		
NTL/TTL	1-3 gün	8	47,03	3		,099”
	4-7 gün	10	47,96	1		
	8-30 gün	11	44,78	4		
	Hayatta Kalanlar	21	47,59	2		
Disülfid/TTL	1-3 gün	8	26,47	3	,103”	
	4-7 gün	10	26,01	1		
	8-30 gün	11	27,60	4		
	Hayatta Kalanlar	21	26,20	2		
NTL/Disülfid	1-3 gün	8	178,27	3	,099”	
	4-7 gün	10	185,97	1		
	8-30 gün	11	163,32	4		
	Hayatta Kalanlar	21	183,14	2		

“sig.>0,05

Çalışmamızda NLO ve laktat değerlerinin sepsis tanısı almış olan hastalarda mortalite üzerine etkileri tablo 28’de gösterildi. NLO parametresi incelendiğinde, en yüksek NLO değerinin 8-30 gün içinde mortal seyretmiş olan hastalarda ortaya çıktığı görüldü. Bununla beraber, 1-3 gün içinde mortal seyreden sepsis hastalarının da küçük bir farkla onu takip ettiği bulundu. Bu değerler Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde, p değerinin 0,356 olarak hesaplandığı görüldü ve $p > 0,05$ olması nedeni ile NLO seviyelerine göre değişen mortalite grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Laktat değeri incelendiğinde en yüksek laktat değerinin 1-3 gün içinde mortal seyreden hastalarda ortaya çıktığı tespit edildi. 8-30 içinde mortal seyreden hastalarda da laktat değerleri en düşük seviyede izlendiği ve farklılaşan bu laktat

değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p < 0.05$)

Tablo 28. NLO ve Laktat Değerlerinin Mortalite ile İlişkisi

	Mortalite Durumu	f	Ortalama	Grup İçi Sıralama	Yapılan Test	p (sig.)
NLO	1-3 gün	8	19,77	2	Kruskal Wallis	,356 ^{**}
	4-7 gün	10	11,47	4		
	8-30 gün	11	19,97	1		
	Hayatta Kalanlar	21	14,37	3		
Laktat	1-3 gün	8	5,28	1		,044*
	4-7 gün	10	4,87	2		
	8-30 gün	11	2,63	4		
	Hayatta Kalanlar	21	3,39	3		

*sig.<0,05; **sig.>0,05

Çalışmamızda laktat değerinin hangi mortalite grupları bakımından farklılık gösterdiğinin verileri tablo 30'da gösterildi. Bu amaçla Post-Hoc testlerinden biri olan LSD'ye başvuruldu. 1-3 gün içinde mortal seyreden hastaların ortalama laktat değeri 5,28, 4-7 gün içinde mortal seyreden hastaların ortalama laktat değeri (4,87), 8-30 gün içinde mortal seyreden sepsis hastalarının ortalama laktat değeri ise 2,63 ve bir aydan daha uzun hayatta kalan hastaların ortalama laktat değeri 3,39 saptanmış olup bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaştığı görüldü.

Tablo 29. Laktat Düzeylerinin Mortalite Günlerine Göre Oranı

Ana Grup	Kıyaslanan Grup	Ortalama Farkı	Yapılan Test	p (sig.)
1-3 gün	4-7 gün	0,417	LSD	,695 ^{**}
	8-30 gün	2,651		,014*
	Hayatta Kalanlar	1,891		,047*
4-7 gün	1-3 gün	-0,417		,695 ^{**}
	8-30 gün	2,233		,026*
	Hayatta Kalanlar	1,473		,092 ^{**}
8-30 gün	1-3 gün	-2,651		,014*
	4-7 gün	-2,233		,026*
	Hayatta Kalanlar	-0,759		,365 ^{**}
Hayatta Kalanlar	1-3 gün	-1,891		,047*
	4-7 gün	-1,473		,092 ^{**}
	8-30 gün	0,759		,365 ^{**}

*sig.<0,05; **sig.>0,05

5. TARTIŞMA

Sepsis, diğer enfektif hastalıklarda olduğu gibi patogeneğinde oksidatif denge bozukluğunun yer aldığı bir hastalıktır (86). Sepsis-3 klavuzunda da geçtiği üzere sepsisin patogenezi, tanı yöntemleri ve tedavi protokolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen tanı konulabilmesi için kullanılacak altın standart bir test henüz bulunamamıştır (1). Bu çalışmada sepsis tanısı için, skorlama yöntemleri ve biyomarkere ilave olarak, oksidatif stresin erken dönem göstergelerinden biri olarak kabul edilen thiol-disülfid hemostazının kullanılıp kullanılmayacağını gösterilmesi amaçlanmıştır (4).

Sepsis ile ilgili yapılmış çalışmaların çoğunda yaş ortalaması 65'in üzerinde bulunmuştur (14,87-89). Yaşın ilerlemesiyle fizyolojik kapasitenin ve strese olan cevabın azalması sonucu septik tablonun yaşlı hastalarda daha fazla ortaya çıkması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir (87, 88). Çalışmamızda sepsis tanılı hastaların yaş ortalaması 75,34 olarak hesaplanmış olup, bu sonucun literatürde yer alan bilgiler ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Sepsis ve VKİ arasındaki ilişkiler üzerine 2014 yılında Prescott ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, fazla kilolu olan hastalarda ($VKİ=25-29,9 /m^2$) sepsis görülme sıklığı fazla bulunmuştur (90). Konu ile ilgili diğer bir çalışmada 2016 yılında Pisitsak ve arkadaşları tarafından yapılmış ve $VKİ \geq 25/m^2$ saptanan hastalarda sepsis görülme oranı daha sık bulunmuştur (91). Bizim çalışma sonuçlarımız da literatürü destekler nitelikte olup sepsis hastalarında ölçülen ortalama VKİ oranları $29,45 /m^2$ olarak bulunmuştur. Tüm bu çalışma sonuçları dikkate alındığında fazla kilolu olmanın sepsis açısından predispozan bir faktör olduğu algısı ortaya çıkmakta ve fazla kilolu olma kötü olarak algılanmaktadır. Ancak literatürde fazla kilolu olma ve sepsis arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı düşüncedeki araştırmacılarda vardır. Nitekim Wang ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada BMI ile sepsis görülme olasılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair bir veriye ulaşamamışlar, hatta sepsis durumunda artmış katabolik süreçler için gerekli olan enerji kaynağı olarak kullanılacak adiposit doku bulundurmanın avantaj olabileceğini ifade etmişlerdir. Buna ilave olarak, Wang ve arkadaşları BMI ile sepsis arasındaki ilişkisinin, yalnızca BMI yüksekliğinden değil, BMI yüksekliği

nedeniyle ortaya çıkan ek metabolik hastalıklardan kaynaklanmış olabileceği açıklamasında da bulunmuşlardır (92). Bizim kanaatimizce de Wang ve arkadaşlarının konu ile ilgili açıklaması kabul edilebilir niteliktedir.

Sepsis şüphesi ile hastaneye başvuran hastaların geliş şikayetleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalara bakıldığında görüleceği üzere en sık başvuru şikayeti olarak karşımıza ateş yüksekliği ve mental durum değişikliği çıkmaktadır. Nitekim Patocka ve arkadaşları tarafından 2014 yılında acil servise sepsis şüphesi ile başvuran hastaların triyajlarının yapıldığı bir çalışmada, en sık başvuru şikayeti olarak 174 hasta ile (% 69,6) ile ateş yüksekliği ve 88 hasta (% 47,9) ile de mental durum değişikliğinin olduğunu ortaya koymuşlar ve bu durumun enfeksiyon durumlarında en sık ortaya çıkan bulgunun ateş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (93). Konu ile ilgili olarak yapılmış olan bir diğer çalışmada da Wang ve arkadaşları en sık başvuru şikayeti olarak % 45,5 oranı ile ateş yüksekliğini tespit etmişlerdir (94). Bizim çalışma sonuçlarımızda literatürü destekler nitelikte olup, en sık karşılaşılan geliş şikayeti % 30,9 oranı ile ateş yüksekliği ve % 27,6 oranı ile mental durum değişikliği olarak saptanmıştır. En sık başvuru şikayetinin ateş olması şaşırtıcı olmaktan uzak, hatta beklenen bir durumdur. Nitekim Patocka ve arkadaşları da bu şekilde yorum yapmışlardır.

Literatüre bakıldığında sepsis hastalarının hastane ulaşım şekilleri değişkenlik gösterebileceğinden bahsedilmektedir. Kimi hastalar kendi özel araçları ile kimi hastalar ise ambulans ile gelebilir. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1992 ile 2001 yılları arasında sepsis nedeniyle ambulans kullanarak hastaneye gelen hastaların yalnızca % 20'sinin bu yöntemle acil servise başvurduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise bu oran yaklaşık % 98 olarak bulunmuştur. Aradaki bu farkın hem ülkemizdeki sağlık hizmet sunumunun ücretsiz olmasından hem de bölgesel farklılıklardan kaynaklanmış olduğu kanaatindeyiz.

Sepsis ile komorbit hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında en sık görülen hastalıklar arasında hipertansiyonun Bewersdorf ve arkadaşlarınca % 47, Moore ve arkadaşlarınca % 90 ve bizim çalışmamızda ise % 33 oranı ile ilk sırada yer aldığı ortaya konmuştur. Buradaki ortak sonucun aksine Bewersdorf ve arkadaşlarınca % 44 ile Moore ve arkadaşlarınca ise % 23 oranı ile diabetes

mellitusun, bizim çalışmamızda ise atrial fibrilasyonun % 22 oranı ikinci sırada yer aldığından bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda diyabetes mellitus ise % 12 oranı ile üçüncü sırada yer almıştır. Atrial fibrilasyon Moore ve arkadaşlarının çalışmasında % 14 oranı ile ancak kendisine 5. sırada yer bulabilmiştir (96, 97). Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında sepsis ve komorbidite açısından mutlaka sorgulanması gereken hastalıklar arasında hipertansiyon ve diabetes mellitusun olması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Sepsis hastalarındaki vital parametreler hem tanısal süreçlerde hem de tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Bu kapsamda ölçümü yapılan parametrelerden birisi de sistolik ve diastolik kan basınçlarıdır. Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında sistolik ve diastolik kan basınçlarını sırası ile; Kyung su Kim ve arkadaşları 100,3/58,9 mmHg, Bewersdorf ve arkadaşları 126,3/74,1 mmHg ve Quentin ve arkadaşları ise yapmış oldukları iki farklı çalışmada 124,5/71,7 mmHg ve 124,1/71,2 mmHg olarak bulmuş ve rapor etmişlerdir (96, 98-100). Bizim çalışma sonuçlarına bakıldığında ise tüm bu çalışmalardan farklı olarak 85,60/52,40 mmHg bulunmuştur. Her iki parametrede de sepsis mevcut olan gruptaki değerlerin kontrol grubundaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen azalması gözlenmiştir. Çalışmamızda ortaya çıkan farklılığın sebeplerine baktığımızda, iki adet hastanın hastaneye geliş sistolik kan basınçlarının 50 mmHg olması, qSOFA parametrelerinden biri olan sistolik kan basıncı 100 mmHg den düşük olanların puan alması, hastaneye başvuruda geç kalınmış olabileceği düşünülebilir. Nitekim sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri, 2016 sepsis kılavuzunda kabul edilen SOFA ve qSOFA kriterlerine göre, sepsis şüphesi ile gelen hastalarda beklenen bir klinik bulgudur.

Nabız sayısı SIRS kriterleri içerisinde yer alan parametrelerden biri olup, 90 atım/dk üzerindeki değerler inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Nitekim 2016 yılında yayınlanan Sepsis-3 kılavuzunda da sepsis tanılı hastaların taşikardik seyretmesinin beklenen fizik muayene bulgularından biri olduğu belirtilmiştir (1). Sepsis tanılı hastalardaki nabız sayısı ile ilgili verilerin yer aldığı çalışmalara bakıldığında görüleceği üzere Quentin ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada nabız sayısı 110 atım/dakika, Bewersdorf ve arkadaşlarının yapmış

oldukları bir diğer çalışmada ise nabız sayısı 115 atım/dakika olarak rapor edilmiştir (96, 99). Bizim çalışmamızda da nabız sayısı 118 atım/dakika olarak bulunmuş olup, bu sonuç literatürü destekler niteliktedir.

Sepsisli hastalarda dikkate alınması gereken vital parametrelerden birisi de solunum sayısıdır. Solunum sayısına SIRS kriterleri açısından bakıldığında 20 soluk/dakikanın üzerinde olması, qSOFA da ise 22 soluk/dakikanın üzerinde olması sepsis tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (1). Sepsis hastalarında yapılmış çalışmalarda solunum sayısı ile ilgili verilere bakıldığında Bewersdorf ve arkadaşlarının solunum sayısını 23 soluk/dakika, Quentin ve arkadaşlarının ise iki farklı çalışmada solunum sayısını sırası ile 23 ve 22 soluk/dakika olarak rapor ettikleri görülmektedir (96, 99, 100). Bizim çalışmamızda ise solunum sayısı 24 soluk/dakika olarak bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar hem kendi içerisinde hem de klavuzlardaki işaret edilen bilgiler ile uyumlu olup, sepsisli hastalardaki tanısal yaklaşımda solunum sayısının önemine işaret etmektedir.

Ateş yüksekliği bizim çalışma sonuçlarımızla da desteklendiği üzere sepsisli hastaların en sık acil servis başvuru şikayetleri arasında yer alır. Ateş yüksekliği aynı zamanda SIRS tanı kriterleri arasında yer alıp 38 °C derecenin üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmektedir. Sepsisli hastalarda Quentin ve arkadaşları yapmış oldukları iki farklı çalışmada ateş yüksekliğine ilişkin 38,5 °C ve 38,4 °C olmak üzere iki farklı sonuç rapor etmişlerdir. Her iki değerde SIRS tanı kriterleri arasında yer alan 38 °C derecenin üzerinde olması bakımından anlamlıdır (99, 100). Bizim çalışmamızda bu çalışmaları destekler nitelikte olup, ölçülen değerlerin ortalaması 38,41 °C'dir. Tüm bu sonuçlar ortaya konan kriterlerin ne kadar değerli olduğunun birer göstergesidir.

Çalışmamızda saturasyon ölçümleri yapılarak elde edilen değerlerin ortalamaları sepsis grubu ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında sepsis grubunda anlamlı azalmanın olduğu saptanmıştır. Quentin ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda yapmış oldukları iki farklı çalışmadaki saturasyon değerleri ise sırası ile % 95 ve % 96 olarak rapor edilmiştir (99, 100). Bizim çalışma sonucunda elde ettiğimiz değerlerin literatürden farklılık arzemesi muhtemelen hasta popülasyonu, enfeksiyon kaynağı veya sepsis şiddeti ilişkili olabilir.

Güncel nitelikteki 2016 sepsis kılavuzuna göre mental durum değişikliği ve GKS düşüklüğü sepsisli hastalarda beklenen bir bulgudur. Buna göre GKS değerinin 13 ve altında olması qSOFA açısından bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (1). Literatüre bakıldığında Kyung su Kim ve arkadaşlarının sepsisli hastalarda GKS ortalamasını 12,2 olarak buldukları görülmektedir (98). Bizim çalışmamızda bu sonucu destekler niteliktedir ve bizim hastalarımızdaki ortalama ise 12'dir. Bu sonuçlar gösteriyor ki sepsis varlığında mental durum değişikliği GKS ile değerlendirilebilir bir klinik antitedir. Ancak GKS çok ciddi düzeyde düşmelerden ziyade orta düzeyde bir düşmenin beklenmesi gerektiği kanaati hasıl olmaktadır.

Halen acil serviste sepsis tanısı koyarken güncel klavuzlar her ne kadar qSOFA'nın kullanılmasını önerse de, bazı araştırmacılar qSOFA'nın tek başına sepsis tanısı koymada yeterli olmadığı ve SIRS kriterlerine geri dönülmesi gerektiğine ilişkin yayınlar yapmaktadır. İlave olarak her iki skorlama sisteminin birlikte kullanıldığı çalışmalarda ortaya çıkan sonuçların sensitivitesinin yüksek bulunmuş olması da bu görüşü destekler niteliktedir (101-103). Bu yüzden bizim çalışmamızda da SIRS ve qSOFA'nın her ikisi de dikkate alınmıştır. Haydar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sepsis tanısı alan hastalarda SIRS ve qSOFA skorlamalarından yararlanılmış ve SIRS skorlamasının sensitivitesi % 95,5, qSOFA skorlamasının sensitivitesi ise % 90.9 olarak bulunmuştur (103). Sprung ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SIRS kriterlerinden iki veya üç tanesinin bulunduğu hastaların % 93 oranında sepsis tanısı alarak yoğun bakıma yatışlarının yapıldığı rapor edilmiştir (101). Dulhanty ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sepsis tanısı almış olan hastalarda % 88,4 oranında SIRS kriterlerinden iki veya daha fazlasını karşıladığı ortaya konmuştur (102). Bizim çalışmamızda hem SIRS hem de qSOFA'dan ≥ 2 üzerinde skor alan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden bu oran % 100 olup, iki skorlama sisteminin daha üstün olduğuna dair bir yorum ortaya konmamıştır.

Sepsisli hastalar acil servise her ne kadar benzer şikayetler ile başvursalar da, son tanıları değişkenlik arzedebilir. Nitekim bizim çalışmamızdaki son tanıları bakıldığında ilk sırada pulmoner enfeksiyonların olduğu, bunu genitoüriner sistem enfeksiyonlarının takip ettiği ve bu iki tanıyı alan hasta oranının % 79 olduğu

gözlenmiştir. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Viale ve arkadaşları tıpkı bizim sonuçlarımızda olduğu gibi, son tanı olarak en fazla pulmoner enfeksiyonların (% 43), ikinci sıklıkta ise genitoüriner sistem enfeksiyonların (% 17) görüldüğünü rapor etmişlerdir (104). Wang ve arkadaşları da yapmış oldukları derlemede de pulmoner enfeksiyonlar ilk sırada, genitoüriner sistem enfeksiyonlarda ikinci sırada gösterilerek literatürle uyumlu bir sonuç yayınlamışlardır (9). Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki sepsisli hastalarda en sık etkilenen sistemler pulmoner ve genitoüriner sistemdir.

Sepsis hastaları farklı klinik prezentasyonlarda acil servise gelebilir. Bunlardan biri de septik şok tablosudur. Sepsis-3 klavuzu bu hastalara öncelikle yeterli sıvı destek tedavisinin uygulanmasını, tansiyon değerleri istenilen düzeylere çıkarılamayan hastalarda ise inotropik ve/veya vasoaktif ajan desteğini sağlanmasını önermektedir (1). Prasad ve arkadaşlarının 2017 yılında acil serviste sepsis tanısı konulan hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada bu konuyu incelemişler ve % 46,6 hastanın inotropik veya vasoaktif destek tedavine ihtiyaç duyduğunu saptamışlardır (105). Baykara ve arkadaşları ise bu oranı % 49 olarak bulmuşlardır (106). Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında ise bu oranın % 54 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara bakıldığında sepsis hastalarının neredeyse yarısına yakınında inotropik veya vasoaktif ajan desteğinin başlanması gerektiği gözlenmektedir.

Çalışmamızda sepsis tanısı almış olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde hemogram parametreleri çalışılmış ve 2016 sepsis kılavuzuna göre sepsiste değişimi anlamlı kabul edilmiş olan değerler ele alınmıştır. Beyaz küre, lenfosit, nötrofil sayımları ve nötrofil/lenfosit oranı, platelet değerleri hesaplanmış ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır.

Beyaz küre ölçümleri baz alındığında Aminzadeh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sepsis tanısı almış olan hastalarda beyaz küre değerleri incelenmiş, sepsis saptanmış olan grupta beyaz küre ortalama değerleri $17.061/mm^3$ iken, kontrol grubunda ortalama beyaz küre değerleri $13.567/mm^3$ olarak bulunmuştur (107). Lavoignet ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış olduğu bir başka çalışmada ise enfektif hastalarda ve sağlıklı hastalarda bakılmış olan beyaz küre değerleri incelendiğinde, hasta grupta ortalama değerler $13.502 /mm^3$ ölçülmüş iken, sağlıklı

grupta ortalama lökosit değerleri 9,247 /mm³ olarak ölçülmüştür (108). Torre-prados ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka çalışmada ise sepsis mevcut olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki beyaz küre değerleri incelenmiş, sepsis grubun ortalama beyaz küre değerleri 14,700/mm³, kontrol grubunda ise bu değerler 12.900/mm³ saptanmıştır (109). Çalışmamızda ölçülen beyaz küre değerleri sepsis ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, sepsis grubundaki beyaz küre ortalama değerleri 18.104/mm³, kontrol grubunda ise 8,416/mm³ olarak bulunmuştur. Mevcut sonuç literatürü destekler niteliktedir. Lökosit değerlerinin septik hastalardaki yükselme sebebi olarak enfeksiyonlara konağın verdiği bir yanıtın sonucu olduğundan bahsedilmekte ve bu durumun beklenen bir bulgu olduğundan bahsedilmektedir (107-109).

Kan parametrelerinden biri olan lenfosit seviyeleri Manohar ve arkadaşlarınca 2018 yılında yapmış oldukları bir çalışmada değerlendirilmiş, sepsisli hastalardaki lenfosit değerlerinin (%14,33 /mm³) sağlıklı bireylerden daha düşük olduğunu (% 28,56 /mm³) göstermişlerdir (110). Sepsiste görülen bu lenfositopeni durumu; marjinyasyon, lenfatik sistemde lenfositlerin yeniden dağılımı ve septik şok durumundaki belirgin apopitoz ile açıklanmıştır (111). Çalışma sonuçlarımızda literatürdeki sonuçlar ile uyumlu olup beklendiği üzere bizim hastalarımızda da lenfositopeni görülmüştür.

Sepsis tanı skorlamalarından biri olan SIRS kriterlerinden nötrofil sayısının artış ya da azalış göstermesi anlamlıdır. Manohar ve arkadaşları sepsisli hastalardaki nötrofil sayılarına ilişkin 2018 yılında yapmış oldukları bir çalışmada artışın olduğunu ortaya koymuşlardır. Sepsis hastalarındaki oran % 74,97/mm³ iken, kontrol grubunda % 67,64/mm³ olarak bulunmuştur (110). Bizim çalışma sonuçlarımız da Manohar ve arkadaşlarını destekler nitelikte olup nötrofil sayıları kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında da görüleceği üzere bir diğer parametre olan NLO'nın sepsis hastalarında yükselmesi beklenir. Nitekim Manhoar ve arkadaşları, Zahorec ve arkadaşları ve bizim çalışma sonuçlarımız bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Her üç çalışmada da sepsisli hastalarda NLO artışı gösterilmiştir (110, 112). Çalışmamızda sepsisli hastalarda NLO 15,89 iken kontrol grubunda bu oran 2,03 olarak ölçülmüştür.

Platelet değerlerine ilişkin 2016 sepsis kılavuzuna bakıldığında sepsis tanıli hastalarda beklenen platelet değerlerinde düşüştür (1). Ancak bizim çalışmamızda bu durmu destekler nitelikte bir veriye ulaşılamamış, bilakis yükselme olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu gözlenmiştir.

Sepsis tanısında 2016 sepsis kılavuzu CRP değerlerindeki yüksekliğin kullanılabilceğini belirtmiştir (1). Nitekim, Ugarte ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sepsis tanısı almış 111 hasta ile sağlıklı 79 bireydeki CRP değerleri karşılaştırılmış ve hasta bireylerdeki ortalama CRP değerinin 12,1 mg/dl, sağlıklı bireylerde ise bu değer 5,6 mg/dl olarak ölçüldüğünü rapor etmişlerdir (113). Povia ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada sağlıklı ve sepsis tanıli hastalarda CRP değerleri için cut off değerini 8,7 mg/dl olarak bulmuş ve CRP ölçümünün sensitivitesini % 93,4 spesifitesini ise % 86,1 olarak hesaplanmıştır. Povia ve arkadaşları aynı zamanda yüksek CRP değerleri ile sepsis ciddiyeti arasında da bir ilişki olduğunu da ortaya koymuşlardır (44). Tüm bu sonuçlara bakıldığında CRP'nin hem tanı hem de sepsis ciddiyetini tahmin etmede kullanılabilcek değerli bir parametre olduğu ortaya çıkmaktadır.

Literatürde sepsis tanısı konulması aşamasında inflamatuvar belirteçlerden prokalsitonin seviyelerinin önemli bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (114,115). Wacker ve arkadaşlarının yapmış oldukları derlemede, sepsis tanısı koymada prokalsitonin yüksekliğinin sensitivitesi %77, spesifitesi % 79 saptanmıştır (114). Anand ve arkadaşlarının yapmış oldukları diğer bir çalışmada ise, sepsis tanısı düşünülerek kan kültürü alınan hastalardaki prokalsitonin değerleri incelenmiş olup, prokalsitonin < 0,01 ng/ml tespit edilenlerde kan kültüründe üreme olmadığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında prokalsitonin seviyelerindeki yüksekliğin enfeksiyon tanısının konulmasında anlamlı olduğu rapor edilmiştir (115). Bu konu ile ilgili olarak Uzzan ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında prokalsitoninin, sepsis ve SIRS ayırımında kullanıldığı ve sepsis tanısında CRP'den daha sensitif bir parametre olduğu bulunmuştur (116). Son yayınlanan 2016 sepsis kılavuzu da prokalsitonin yüksekliğinin, tanı konulması aşamasında CRP düzeylerinden daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamız da literatürü

destekler nitelikte olup, sepsis grubunun prokalsitonin değerlerinin ortalaması 36,45 ng/ml bulunmuş, kontrol grubunda ortalama değerleri ise 0,05 ng/ml hesaplanmıştır.

Sepsis-3 kılavuzunda tanımlanan septik şok kriterlerinden biri olan, mortalite ve morbiditeyi gösteren, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan laktat değerleri çalışmamızda değerlendirilmiştir (1). Vincent ve arkadaşlarının yapmış oldukları literatür taramasında sepsis tanısı konulan hastalarda perfüzyon bozukluğu ve hipoksi nedeni ile laktat seviyelerinde artma görüldüğü, bu değer > 2 mmol/L üzerinde seyretmesinin hastalardaki organ disfonksiyonunun artışı ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (117). Sepsis tanısı konulan hastaların ilk başvurularında ölçülen laktat değerleri ile ilgili Bewersdorf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada laktat değerlerinin ortalaması 3,16 mmol/L, Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise laktat değerinin ortalaması 3,31 mmol/L olarak rapor edilmiştir (97, 118). Bizim çalışmamızda laktat seviyeleri sepsis tanısı almış olan hastalarda ortalama 3,82 mmol/L olarak hesaplanmış olup, ortaya çıkan sonuç literatür ile uyumludur.

Sepsis grubundaki hastaların mortalite süreleri değerlendirildiğinde; Blanco ve arkadaşlarının sepsisteki mortalite oranları üzerine yapmış oldukları çalışmada erken dönemde mortalite oranlarının yüksek seyrettiği, ilk iki günlük mortalite oranının % 14,8 olduğu, ilk bir ay içinde ise mortalite oranının % 47,9 olduğu gösterilmiştir (119). Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise ilk bir aylık süreçte mortal seyreden hasta oranı % 26,63, 90 günlük süreçte mortal seyreden hastaların oranı % 31,97 olarak hesaplanmıştır (118). Bizim çalışmamızda da, güncel nitelikteki 2016 sepsis kılavuzunda üzerinde durulan önemli konulardan biri olan, mortalite yüksekliğinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. En mortal seyreden hastaların olduğu grubun % 58 oran ile ilk bir aylık dönemde olduğu, bu dönemde ise en çok ilk bir hafta içerisinde meydana geldiği gözlenmiştir. Sherwin ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada sepsisteki mortalite oranları ile antibiyotik kullanımı arasında bir ilişki olduğundan bahsetmiş ve erken antibiyotik kullanımı ile mortalite oranlarının azalacağını ifade etmişlerdir (120). Diğer taraftan Andrews ve arkadaşları da mortalite üzerine yapmış oldukları bir çalışmada erken sıvı tedavisinin tıpkı erken antibiyotik kullanımında olduğu gibi mortalite oranlarını azaltacağını belirtilmişlerdir

(121). Literatürdeki sepsis üzerine yapılan çalışmalardaki mortalite sürelerinin farklılık arz etmesinin, hasta popülasyonlarının farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Sepsis tanısı alan hastalardaki laktat seviyelerinin mortalite üzerine etkileri incelendiğinde, Su Mi Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada başlangıç laktat seviyelerinin < 4 mmol/L olarak ölçülen hastaların 24 saatlik mortalite oranları % 10 iken, 48 saatlik mortalite oranı ise % 30 olarak hesaplamışlardır. Laktat seviyerleri > 8 mmol/L olarak ölçülen hastaların mortalite oranları ise 24 saatte % 52,8, 48 saatte ise % 72,2 olarak rapor edilmiştir (122). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olduğu görülmüş, 1-3 gün içinde mortal seyreden hastalarda laktat ortalama değeri 5,28 mmol/L, 4-7 gün içinde mortal seyreden hastalarda laktat ortalama değeri 4,87 mmol/L, ilk bir ayda mortal seyreden hastalarda ise 4,16 mmol/L olarak hesaplanmıştır. Bir aydan fazla yaşayan hastalarda ise bu oran 3,39 mmol/L'dir. Su Mi Lee ve arkadaşlarının çalışmalarında yüksek laktat seviyeleri organ disfonksiyonu ve septik şok ile ilişkilendirilmiştir (122). Aynı zamanda 2016 sepsis kılavuzunda da laktat seviyelerinin yüksek seyretmesi sepsisin şiddeti ve mortalite ile bağlantılı bulunmuştur (1). Bizim çalışma sonuçlarımızda hem literatürü hem de kılavuz ile uyumludur. Bir aydan fazla yaşayan hastalarda laktat değerleri 3,39 mmol/L olup, bu değer bahsedildiği gibi < 4 mmol/L altındadır.

Oksidatif stresin sepsis durumunda ortaya çıkardığı patoloji, hipoperfüzyon ve hipoksi durumlarından dolayı oluşan paradoksal serbest radikal üretimi ve oksidatif strese bağlı oluşan mitokondriyal disfonksiyondur (5). Mitokondride ortaya çıkan disfonksiyon ortaya çıkan paradoksal serbest radikallerinin eletron transport zincirini olumsuz etkilemesine bağlıdır. Ortaya çıkan bu tabloyu düzeltmek için ise vücutta bulunan anti-oksidan proteinler devreye girmektedir (123). Guerreiro ve arkadaşları ile Chuang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda sepsis veya septik şok mevcut olan hastaların kanlarında total oksidan moleküllerin ölçümleri yapılarak istatistiksel olarak anlamlı yükseklikler saptanmıştır (124,125). Aynı şekilde çalışmalar sonucunda sepsisteki oksidan moleküllerin hastalık mevcudiyetine ve şiddetine göre anlamlı olarak artış gösterdiği de rapor edilmiştir. Bu durum anti-inflamatuar mekanizmaların baskılayamadığı pro-inflamatuar sitokin artışına ve oksidatif strese bağlanmıştır (124).

Endojen anti-oksidan moleküllerdeki thiollerin bir kükürt ve bir hidrojen atomundan oluşan grupları, oksidatif stres halinde disülfid bağlarını oluşturmakta ve bu reaksiyon denge durumunda tersinir şekilde kararlı halde bulunmaktadır (5). Oksidatif stres durumunda bozulan tiol-disülfid hemostazının kanda ölçülebilir olması nedeni ile, patogenezinde oksidatif stresin yer aldığı enfektif hastalıklar diyabet, kanser, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği ve Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalıkta tiol-disülfid hemostazı çalışılmıştır (7-12, 126-131).

Mevcut literatürler tarandıktan sonra görülmüştür ki patogenezinde oksidatif stresin önemli yer bulduğu sepsis ve septik şok durumlarında, erişkinlerdeki tiol-disülfid hemostazı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Oksidatif stresin erken göstergesi olarak kullanılan bir laboratuvar parametresi olan tiyol-disülfid hemostazının, acil servise başvuru sırasında erken sepsis tanısında kullanılabileceğini savunmaktayız.

Çalışmamızda sepsis tanısı mevcut olan hastalarda toplam tiol seviyeleri, doğal tiol seviyeleri ve disülfid seviyeleri ölçülmüş olup redükte tiyol oranı (NTL/TTL), okside tiol oranı (disülfid/TTL) ve tiol oksidasyon-redüksiyon oranları (NTL/disülfid) hesaplanmıştır. Sepsis tanısı alan grupta kontrol grubuna göre toplam tiol seviyeleri, doğal tiol seviyeleri ve disülfid seviyeleri, redükte tiyol oranı (NTL/TTL) ve tiol oksidasyon-redüksiyon oranları (NTL/disülfid) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen seviyelerde azalma gösterirken, okside tiol oranı (disülfid/TTL) ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen artış göstermiştir.

Kundi ve arkadaşlarının akut miyokard enfarktüsünde, da, Köken ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliği mevcut olan hastalarda, Gökhan ve arkadaşlarının acil servisteki genitoüriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda, tiol-disülfid hemostazı üzerine yapmış oldukları çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu şekilde olup toplam tiol seviyeleri, doğal tiol seviyeleri, disülfid seviyeleri, NTL/TTL ve NTL/disülfid oranları kontrol grubuna göre azalma olduğu, disülfid/TTL oranında ise kontrol grubuna artış olduğu tespit edilmiştir (129-131).

Çalışmamızda tiyol-disülfid hemostazındaki değişim ile sepsis mevcut olan hastalarda çalışılmış laboratuvar parametreleri ve aynı zamanda hastaların sahip olduğu ek hastalıklar arasında bir korelasyon olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu iki değişken arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Gökhan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda bakılan tiol-disülfid oranları ile NLO ilişkisi de istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (131). Bu karşılaştırma, sepsis durumunda düşük saptanmış olan tiol-disülfid oranlarının, hastalarda yüksek ya da düşük saptanan laboratuvar tetkiklerinden veya ek hastalıklarından etkilenmediğini göstermiştir. Bu nedenle tiol-disülfid hemostazı sepsiste izole tanı koydurabilecek bir tetkik olduğu sonucu düşünülebilir.

Sepsis tanıli hastaların tiol-disülfid hemostazını oluşturan parametreleri ile sepsiste yükselen diğer kan parametrelerinin korelasyonları çalışmamızda incelendi, kan parametreleri ile total/native tiol seviyeleri ve disülfid seviyeleri açısından her ne kadar negatif korelasyon olsa da bu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Literatürde bu konu ile yapılmış bir araştırma olmaması nedeniyle ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

6- SONUÇLAR

1. Sepsis ileri yaş, kadın cinsiyet ve fazla kilolularda daha sık görülmektedir.
2. Sepsis hastaları en sık ateş yüksekliği, ikinci sırada mental durum değişikliği şikayetleri ile başvurmaktadır. Hastaların neredeyse tamamında bu şikayetlerden biri ya da birlikteliği bulunmaktadır.
3. Sepsisli hastaların hastaneye ulaşımında en sık kullandıkları yöntem ambulanstır. Nitekim çalışmamızda hastaların neredeyse tamamı ambulans kullanarak başvurmuştur.
4. Sepsis hastalarında en sık görülen komorbid hastalıkları sırasıyla Hipertansiyon, Atriyal Fibrilasyon ve Diyabetes Mellitustur.
5. Sepsis hastaları acil servise hipotansif, hipertermik, taşipneik, taşikardik ve desatüre başvurmaktadır. Bu vital parametreler birlikte ya da tek başlarına bulunabilir.
6. Sepsisteki en sık karşılaşılan enfeksiyon kaynakları arasında ilk sırada pulmoner sistemdeki pnömoniler, ikinci sırada ise genitoüriner sistemdeki idrar yolu enfeksiyonları gelmektedir.
7. Sepsis tanısı alan hastalar hastaneye geç başvurmakta ve yaklaşık olarak yarısı inotropik veya vazoaktif destek tedavisine gereksinim duymaktadır.
8. Sepsis hastalarında beyaz küre, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranlarında artış olmakta, lenfosit sayısında ise azalma olmaktadır.
9. Sepsis hastalarında inflamatuvar belirteçlerden olan CRP ve PCT artışı gözlenmektedir.
10. Laktat seviyesi > 4 mmol/L olduğunda mortalite oranları artmaktadır.
11. Sepsiste oksidatif stresin erken bir göstergesi olan tiol-disülfid hemostazı etkilenir. Tiol-disülfid hemostazı oluşturan total tiol seviyeleri, native tiol seviyeleri ve disülfid seviyeleri, NTL/TTL ve NTL/disülfid oranlarında anlamlı azalmakta, Disülfid/TTL oranında ise anlamlı artmaktadır.

12. Sepsisli hastalarda tiol-disülfid hemoztazı ile diğer kan parametreleri ve mortalite arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır.



KAYNAKLAR

1. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ...& Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
2. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992, 101(6), 1644-1655.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6
4. David Bar-Or, Matthew M. Carrick, Charles W. Mains, Leonard T. Rael, Denetta Slone & Edward N. Brody (2015) Sepsis, oxidative stress, and hypoxia: Are there clues to better treatment?, *Redox Report*, 20:5, 193-197.
5. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Brody EN. Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biol* 2015;4C:340–5
6. Erel O, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. Volume 47, Issue 18, December 2014, Pages 326-332.
7. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010;15(12):8890–903.
8. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74(3):787–96.
9. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47(6):353–8.
10. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011;50(4):495–509.

11. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/ cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2012;34(3-4):231-7.
12. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2013;62:13-25.
13. Ayres, S. M. (1985). SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 13(10), 864-866.
14. Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629-1638.
15. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4-11.
16. Esper A.M, Martin G.S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 13: 120, 2009.
17. 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* 35: 1244-1250, 2007.
18. Rezende E, Silva Junior JM, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics* 64: 457-464, 2008.
19. Papali A, Verceles AC, Augustin ME, Colas LN, Jean-Francois CH, Patel DM, Todd NW, McCurdy MT, West TE. Sepsis in Haiti: prevalence, treatment, and outcomes in Port-au-Prince referral hospital. *J Crit Care* 38: 35-40, 2016.
20. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;278:234-40.

21. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–2329.
22. Adhikari NKJ, Fowler R, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010;376:1339–1346.
23. Khwannimit, B., & Bhurayanontachai, R. (2009). The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiology & Infection*, 137(9), 1333-1341.
24. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457, 1991.
25. Doğanay M. Sepsis yeni tanımlar ve patogenez. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derg* 1996;1(1):3-10.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
27. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758.
28. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., ... & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine*, 22(7), 707-710.
29. Goldhill, D. R., & Sumner, A. (1998). Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Critical care medicine*, 26(8), 1337-1345.
30. Vincent, J. L., De Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... & Blecher, S. (1998). Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *CritCareMed*, 26(11), 1793-1800.

31. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al: APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. Crit Care Med 9:591, 1981.
32. Kılıç Yusuf A. Yoğun Bakım Skorumları Sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1):26-31.
33. Türk Hematoloji Derneği Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/YDPS-10-5-2100.pdf>) Erişim tarihi: 09.12.2015.,
34. Lynn WA. Sepsis: Infectious Diseases: volume one, section 2. Armstrong D, Cohen J. (eds) Mosby: London; 613-627, 1999.
35. Geng, Sheng-Kai, Shao-Mei, Yi-Peng. Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection. Medicine: August 2018 – 98 (35).
36. Büyükkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboğa IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2014; 20: 159-63.
37. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. Clin. Chim. Acta 395(1-2), 27-31 (2008).
38. Franson TR, Hierholzer WJ, Jr., LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyper bilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis 1985;7:1-9.
39. Troponin testing: Analytical aspects. Allan S Jaffe et al. Upto Date 2017, www.uptodate.com
40. Fan Shu-Ling, Miller Nancy S., Lee John, Remick Daniel G., Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine, Clinica Chimica Acta (2016).
41. Reinhart K. Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. MinervaAnesthesiol 2001;67:675-82.

42. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and followup of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-35.
43. Gabay C, Kushner I. Acute-phase protein and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999;340:448-54.
44. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:101-8.
45. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52:561-71.
46. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-25.
47. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50:23-36.
48. Benzaquen LR, Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39:459-97
49. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insight and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25-36
50. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:124021.
51. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013;28:285-91
52. Assicot M, Gendrel D. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
53. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.

54. Chan T, Gu F. Early Diagnosis of Sepsis Using Serum Biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(5):487-496.
55. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Med Mal Infect.* 2014;S0399-077X(14)00014-6.
56. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
57. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessments and antibiotic stewardship in infections – hope for hype?. *Swiss Med WKLY.* 2009; 139(23-24): 318-326.
58. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330–40.
59. Phipers B, Pierce TJM. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6: 128-132, 2006.
60. Cohen RD, Woods HF. The clinical presentation and classification of lactic acidosis. *Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis.* (Cohen RD, Woods HF. Ed). Sixth edition. Oxford, Blackwell Scientific. 1–200, 1976.
61. Suetrong B, Walley Kr. Lactic acidosis in sepsis: It’s not all anaerobic. *Chest.* 2016;149(1):252-61.
62. Bakker J. Blood lactate levels. *Curr Opin Crit Care* 5: 234–239. 1999.
63. Topeli İskit A, Önür Altıntaş ND. Sepsis Tanısı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):85-91.
64. S Nandwani, M Saluja, M Vats & Y Mehta. Lactic Acidosis In Critically Ill Patients. *People’s Journal of Scientific Research.* Vol.3(1), Jan 2010.

65. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-lactic acidosis study group. *Am J Med* 97: 47–54, 1994.
66. Aysalar U, Sandıkçı N, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimetasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hala değerli mi? *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2007;11:154-162.
67. Dare AJ, Phillips ARJ, Hickey AJR, Mittal A, Loveday B, Thompson N, et al. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1517–25.
68. Andrades ME, Ritter C, Dal-Pizzol F. The role of free radicals in sepsis development. *Front Biosci* 2009;1:277–87.
69. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1106–14.
70. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107:57–64.
71. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, et al. Serum total antioxidant capacity during the first week of sepsis and mortality. *J Crit Care*. 2018; 47:139-44.
72. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2 Suppl.):653S–69S.
73. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.
74. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013;288(37):26489–96.
75. Llewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S10-32.

76. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. SurvivingSepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
77. Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era ofmolecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. Clin Microbiol Rev 2010;23:235-51.
78. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration ofhypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.
79. Wong HR, Nowak JE, Standage SW, de Oliveira CF. Sepsis. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, Carcillio JA, Clark RSB, Relvas MS, Rotta AT, Thompson AE, Tobias JD editors. Pediatric Critical Care, 4th edition. Philadelphia. 2011; 103; 1413-29.
80. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. Intensive Care Med 43: 304-377, 2017.
81. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 20: 41, 2012.
82. Ak, B. (2010). Parametrik hipotez testleri, içinde SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri (Ed. Ş. Kalaycı). Ankara: Asil Yayın Dağıtım.
83. Antalyalı, Ö.L. (2010). Varyans analizi (ANOVA-MANOVA), içinde SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri (Ed. Ş. Kalaycı). Ankara: Asil Yayın Dağıtım.
84. Demirgil, H. (2010). Parametrik olmayan (non-parametric) hipotez testleri, içinde SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri (Ed. Ş. Kalaycı). Ankara: Asil Yayın Dağıtım.

85. Sungur, O. (2010). Korelasyon analizi, “SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri” (Ed. Kalaycı, Şeref) içinde, Ankara: Asil Yayın Dağıtım
86. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;1-10.
87. Starr EM, Saito H (2014). Sepsis in Old Age: Review of Human and Animal Studies *Aging and Diseases* 5, (2); 126-136.
88. Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*, 34: 15-21.
89. Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ...& Coats, T. J. (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301-1311.
90. Prescott HC, Chang VW, O'Brien JM Jr, Langa KM, Iwashyna TJ. Obesity and 1-year outcomes in older Americans with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42:1766–74.
91. Pisitsak C, Lee JGH, Boyd JH, Coxson HO, Russell JA, Walley KR. Increased ratio of visceral to subcutaneous adipose tissue in septic patients is associated with adverse outcome. *Crit Care Med.* 2016;44:1966–73.
92. Wang et al. The role of increased body mass index in outcomes of sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology* (2017) 17:118,1-11.
93. 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.
94. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised National Estimates of Emergency Department Visits for Sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2017 September ; 45(9): 1443–1449.

95. Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. Infectious disease/brief research report. *Annals of Emergency Medicine*. 2006;48(3):326-31.
96. Bewersdorf JP, Hautmann O, Kofinck D, Khalil AA, Abidin IZ, Loch A. The SPEED (sepsis patient evaluation in the emergency department) score: a risk stratification and outcome prediction tool. *European Journal of Emergency Medicine* 2017, 24:170–175.
97. Moore JX, Donnelly JP, Griffin R, Safford MM, Howard G, Baddley J and Wang HE. Community characteristics and regional variations in sepsis. *International Journal of Epidemiology*, 2017, 1607–17.
98. Kim SK, Suh GJ, Kim K, Kwon WY, Shin J, Jo YH, Lee JH. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment score is not sensitive enough to predict 28-day mortality in emergency department patients with sepsis: a retrospective review. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6(1):77-83.
99. Quinten VM, Meurs M, Wolffensperger AE, Maaten JC, Ligtenberg JJM. Sepsis patients in the emergency department: stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *European Journal of Emergency Medicine*. 2018; 25(5), 328-34.
100. Quinten VM, Meurs M, Maaten JC, et al. Trends in vital signs and routine biomarkers in patients with sepsis during resuscitation in the emergency department: a prospective observational pilot study. *BMJ Open* 2016;6,1-9.
101. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32:421–7.
102. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med*. 2008;34:1654–61.

103. Haydar S, Spainer M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(11), 1730-3.
104. Viale et al. Infectious Diseases Team for the Early Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65,1253-9.
105. Prasad V, Lynch JC, Pasakarnis CL, Thorsen JE, Filbin MR, Reisner AT, Heldt T. Classification models to predict vasopressor administration for septic shock in emergency department. 39th annual international conference of IEEE engineering in medicine and biology society. 2017, 2650-3.
106. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, Demirağ K, Baydemir C, Ünal N. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter study. *Critical Care*. 2018;22,1-14.
107. Aminzadeh Z, Parsa E. Relationship between Age and Peripheral White Blood Cell Count in Patients with Sepsis. *Int J Prev Med*. 2011; 2(4): 238–242.
108. Lavoignet et al. White blood cell count and eosinopenia as valuable tools for the diagnosis of bacterial infections in the ED. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;35,83-88.
109. Torre-prados MV, Torre AD, Conesa RE. Prognosis value of biomarkers in severe sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2015;19.
110. Manhoar M, Prasad SB, Raj S, Kumar KPG, Sreekrishnan TP. The Eminence of Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Predicting Bacteremia for Community-acquired Infections at an Emergency Medicine Department in a Tertiary Care Setting. *J Emerg Trauma Shock*. 2018; 11(4): 271–275
111. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: Variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood*. 1996;87:4261–75.

112. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5–14
113. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 1999; 27:498–504.
114. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:426–435.
115. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015; 30:218. e7–12.
116. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996–2003.
117. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS: The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 20:257, 2016.
118. Zhang Z, Chen K, Ni H, Fan H. Predictive value of lactate in unselected critically ill patients: an analysis using fractional polynomials. *J Thorac Dis*. 2014;6:995–1003.
119. Jesus Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, Collado J, Garcia-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, Frutos MD, Lopez MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care* 2008, 12 (6);1-14.

120. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? *The Journal of Emergency Medicine*. 2017;30,1–8.
121. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Mabula C, Bwalya M, Bernard GR. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(13):1233-40.
122. Su Mi Lee, Won Suk An. New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7),1388-90.
123. Brealey D, Singer M. Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5(5):365–71.
124. Chuang CC, Shieh SC, Chi CH, Tu YF, Hor LI, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *CritCare*. 2006; 10:R36.
125. Guerreiro MO, Petronilho F, Andrades M, Constantino L, Mina FG, Moreira JC, et al. Plasma superoxidedismutase activity and mortality in septic patients [corrected]. *J Trauma*. 2010;69:E102-06.
126. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Tayfur Yürekli Ö, Solakoğlu T, Tahtacı M, Ersoy O, Erel Ö. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(3):348-53.
127. Yüzbaşıoğlu Y, Haydar GE, Otal Y, Erdoğan S, Neşelioğlu S, Kılıçarslan A, Kılınç İ, Arık YE. Thiol–disulfide Homeostasis in Acute Appendicitis. *Med J Islamic World AcadSci*. 2017;117(3):143-8.
128. Ayar G, Sahin S, Men Atmaca Y, Uysal Yazici M, Neselioglu S, Erel O. Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):143-8.
129. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Çetgn M, Kızıltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with nstemi. *Scandcardiovasc j*. 2015,49:95–100.

130. Köken T, Kahraman A. Et al. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve sülfidril grubları düzeyi üzerine etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2001;10(2), 83-5.

131. Gökhan Ş, Tanrıverdi F, Pamukçu Günaydın G, Yıldırım Ç, Kahraman FA, Özhasenekler A, et al. Importance of Thiol/ Disulfide Homeostasis and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Diagnosing of Urinary Tract Infections in the Emergency Department. Cyprus J Med Sci 2019; 4(1): 19-23.

