



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**65 YAŞ ÜSTÜ SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA ACİL
SERVİSTE İLK BAKILAN PLATELET LENFOSİT ORANI VE
LAKTAT DÜZEYİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EBRU BIYIKLI

Ankara, 2017



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**65 YAŞ ÜSTÜ SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA ACİL
SERVİSTE İLK BAKILAN PLATELET LENFOSİT ORANI VE
LAKTAT DÜZEYİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EBRU BIYIKLI

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

Ankara, 2017

ÖZET

Sepsis, özellikle yaşlı hasta nüfusunda sık görülen, mortal seyredabilen ve tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Bu çalışmada acil serviste 65 yaş üstü sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalitenin öngörülmesinde platelet-lenfosit oranı (PLR) ve laktat düzeylerinin kullanımının etkisini araştırmayı amaçladık.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Servis'ine 1 Ağustos 2014 ile 1 Ağustos 2016 tarihleri arasındaki 2 yıllık süreçte başvuran 65 yaş üzerindeki sepsis ve septik şok tanısı almış hastaların demografik özelliklerini, komorbid hastalıklarını, başvuru anındaki hemodinamik parametrelerini, acil servisteki ilk tedavi ihtiyaçlarını (sıvı, vazopressör, kan transfüzyonu, steroid ve antibiyotik gibi), mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamalarını hasta bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları arşivinden elde ettik. 30 günlük mortaliteyle ilgili bilgileri ise Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) aracılığıyla edindik. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında normal dağılan verileri bağımsız iki örnek t-testi ile değerlendirdik. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testini kullandık. Hastaların mortalite durumlarına göre qSOFA skorlarını Chi-square testiyle değerlendirdik. Mortalite üzerine bağımsız faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yaptık. $p < 0,05$ değerini istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik.

Otuz gün içerisinde mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında sistolik ve diastolik kan basıncı (sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,002$), Glaskow Koma Skalası puanı ($p < 0,001$) ve kan üre azotu ($p < 0,001$) yönünden anlamlı fark saptadık. Solunum sayısı ($p=0,503$), ateş ($p=0,588$), pulse oksijen saturasyonu ($p=0,172$), kreatinin ($p=0,082$), hemoglobin ($p=0,541$), ortalama platelet hacmi ($p=0,593$), lenfosit ($p=0,478$), PLR ($p=0,821$) ve laktat düzeyi ($p=0,120$) yönünden ise anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızda iki grup arasında quick-Sepsis related Organ Failure Assessment (qSOFA) skorları yönünden anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Mortalite ve qSOFA arasında ise pozitif yönde korelasyon saptadık (Pearson korelasyon katsayısı 0,321). Bununla birlikte lojistik regresyon analizinde qSOFA'nın, mortalitenin bağımsız bir belirteci olmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak PLR'nin mortaliteyi öngörme yönünden klinisyene katkısını göstermeye ilişkin başka çalışmalara da ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Çalışmamızda mortalite gözlenen gruptaki ilk bakılan laktat düzeyleri gözlenmeyen gruba göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Konuyla ilgili önceki çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda hastaların seri laktat ölçümlerinin başlangıçta bakılan tek laktat düzeyine göre klinisyene mortaliteyi öngördürme yönünde daha fazla yarar sağlayacağı inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, septik şok, laktat, platelet lenfosit oranı

The role of initial platelet-to-lymphocyte ratio and lactate level in the emergency department in predicting mortality from sepsis and septic shock in patients older than 65 years

ABSTRACT

Sepsis is a disease that can be mortal and costly to treat. The disease is especially common among elderly patients. In this study, we investigated the role of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels measured in the emergency department for predicting the mortality from sepsis in patients older than 65 years.

We enrolled 131 patients who were older than 65 and diagnosed with sepsis and septic shock in the emergency department of Baskent University Ankara Hospital between 1 August 2014 and 1 August 2016. We used the patient information management system and patient files archive information to obtain information about these patients' demographic information, comorbid diseases, admission hemodynamic parameters, emergency department interventions (e.g., fluid replacement, vasopressor administration, blood transfusion, steroid use, and antibiotherapy), mechanical ventilation status, and cardiopulmoner resuscitation needs. We also obtained information about their 30 days' mortality from the Central Demographics Management System.

We detected a statistically significant difference between systolic and diastolic blood pressures ($p = 0.045$ and $p = 0.002$, respectively), Glasgow Coma Scale ($p < 0.001$), and blood urea nitrogen ($p < 0.001$) of the groups with and without mortality by 30 days. Respiration rate ($p = 0.503$), fever ($p = 0.588$), pulse oxygen saturation ($p = 0.172$), creatinine ($p = 0.082$), hemoglobin ($p = 0.541$), mean platelet volume ($p = 0.593$), lymphocyte ($p = 0.478$), platelet-lymphocyte ratio (PLR) ($p = 0.821$), and lactate levels ($p = 0.120$) were not statistically significant. We also revealed a statistically significant difference ($p = 0.001$) between the two groups with respect to the quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA) scores. We detected a positive correlation between the mortality and qSOFA ($r=0.321$, $p<0.05$). However, qSOFA was not an independent predictor of mortality in logistic regression analysis.

In conclusion, we suggest that further studies of PLR are required to predict mortality in this patient population. Although lactate levels were higher in the mortality

group, the difference was not significantly different. Under the light of data from previous studies, we suggest that continuous monitoring of lactate levels, as compared to an initial single measurement of lactate level, would provide clinicians with more relevant information about short term mortality.

Key words: Sepsis, septic shock, lactate, platelet-to-lymphocyte ratio

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Özet | iii |
| Abstract | v |
| İçindekiler | vii |
| Kısaltmalar ve simgeler dizini | ix |
| Şekil ve tablo dizinleri | xi |
| 1. Giriş | 1 |
| 2. Genel bilgiler | 2 |
| 2.1. Sepsis tanımı | 2 |
| 2.2. Epidemiyoloji ve maliyet | 6 |
| 2.3. Etyoloji | 7 |
| 2.4. Patofizyoloji | 8 |
| 2.5. Tanı yöntemleri | 9 |
| 2.6. Platelet / lenfosit oranı | 10 |
| 2.7. Laktat | 11 |
| 2.7.1. Normal laktat üretimi | 11 |
| 2.7.2. Laktat ölçümü | 11 |
| 2.7.3. Laktat ve laktik asidoz | 12 |
| 2.7.4. NADH ve NAD ⁺ | 12 |
| 2.7.5. Normal laktat metabolizması | 12 |
| 2.7.6. Hiperlaktatemi sebepleri | 13 |
| 2.7.7. Laktat ve ciddi hastalık | 15 |
| 2.8. Tedavi | 15 |
| 2.8.1. Acil serviste tedavi | 16 |
| 2.8.2. IV sıvı tedavisi | 17 |
| 2.8.3. Vazopressör tedavi | 17 |
| 2.8.4. Antibiyotik tedavisi | 18 |
| 2.8.5. Kaynak kontrolü | 19 |
| 2.8.6. Enfeksiyon önleme | 19 |
| 2.8.7. Kortikosteroid tedavisi | 19 |
| 2.8.8. Kan transfüzyonu | 19 |
| 2.8.9. İmmüoglobülinler | 20 |
| 2.8.10. Mekanik ventilasyon | 20 |
| 2.8.11. Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.8.12. Glukoz kontrolü | 21 |
| 2.8.13. Bikarbonat terapisi | 21 |
| 2.8.14. Renal replasman tedavisi | 21 |
| 2.8.15. Derin ven trombozu proflaksisi | 21 |
| 2.8.16. Stres ülseri proflaksisi | 22 |
| 2.8.17. Nütrisyon | 22 |
| 2.8.18. Sonrasında bakım amaçlarının düzenlenmesi | 22 |
| 3. Gereç ve yöntem | 23 |
| 4. Bulgular | 24 |
| 5. Tartışma | 31 |
| 6. Kaynaklar | 35 |

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACCP: Göğüs Hastalıkları Amerikan Koleji

AMP: Adenozin monofosfat

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu

Asetil CoA: Asetil koenzim A

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan üre azotu

CO₂: Karbondioksit

CRP: C-Reaktif Protein

CVP: Santral venöz basınç

ESICM: Yoğun Bakım Avrupa Topluluğu

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GKS: Glaskow Koma Skalası

H⁺: Hidrojen iyonu

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IQR: Çeyrekler arası aralık

LDH: Laktat dehidrogenaz

MERNİS: Merkezi Nüfus İdare Sistemi

MPV: Ortalama platelet hacmi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

NAD⁺: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADH: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid

NaHCO₃: Sodyum bikarbonat

N/L: Nötrofil/Lenfosit oranı

NO: Nitrit oksit

OAB: Ortalama arteriyel basıncı

PAF: Trombosit aktive eden faktör

PCT: Prokalsitonin

PDH: Piruvat dehidrogenaz

PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı

PFK: Fosfofruktokinaz

PIRO: Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction baş harfleri

PLR: Platelet lenfosit oranı

PPI: Proton pompa inhibitörü

qSOFA: quick-Sepsis related Organ Failure Assessment

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

SAA: Serum Amiloid A

SCCM: Yoğun Bakım Topluluğu

ScvO₂: Santral venöz oksijen satürasyonu

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SOFA: Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği (Sepsis related Organ Failure Assessment)

SS: Standart sapma

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

USG: Ultrasonografi

| ŞEKİL VE TABLO DİZİNLERİ | Sayfa |
|---|--------------|
| Tablo 1. SOFA Skoru | 5 |
| Tablo 2. Hastaların Glaskow Koma Skalası puanlarına göre dağılımı | 25 |
| Tablo 3. Mortalite olan ve olmayan gruplara ait veriler (normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılmayan veriler için ortanca(çeyrekler arası aralık-IQR) değerleri) | 26 |
| Tablo 4. Hastaların enfeksiyon kaynakları | 27 |
| Tablo 5. Hastaların ek hastalıkları | 28 |
| Tablo 6. Hastalara acil serviste ilk başlanan tedaviler | 29 |
| Tablo 7. Lojistik regresyon analizi | 30 |
| | |
| Şekil 1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları | 24 |
| Şekil 2. Hastaların mortalite durumları | 24 |
| Şekil 3. Hastaların qSOFA Skorlarına göre dağılımı | 27 |

1. GİRİŞ

Sepsis, özellikle yaşlı hasta nüfusunda sık görülen, mortal seyredabilen ve tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. (1) Sepsis tanısı konulan hastaların oranının her geçen yıl artış gösterdiği bildirilmiştir. (2) Yaş olarak 65 üstü hastaların artan acil servis başvurularıyla birlikte sepsis hastalarının acildeki yönetimi de önem kazanmaktadır. (3) Acil serviste bu hastaların tanısında ve mortalitesinin öngörülmesinde laktat düzeylerindeki artışın yararlı olduğu gösterilmiştir. (4)

Yıl 2016'da yayınlanan sepsis ve septik şok tanımlamalarına göre Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA-Sepsis related Organ Failure Assessment) skoru belirlenmiştir. (5) Bu skorlama sisteminin acil serviste daha pratik olarak kullanılabilir olanı quickSOFA (qSOFA) olarak isimlendirilmiştir. qSOFA'da; enfeksiyon tanısının yanı sıra sistolik kan basıncının 100 mmHg ve altında olması, Glasgow Koma Skorunun (GKS) 15'in altında olması, solunum sayısının dakikada 22 ve üstünde olması olmak üzere 3 kriter mevcuttur. Her birinden 1 puan alınan bu kriterlerden toplamda 2 veya daha fazla puan alınması, yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon durumunun hızlı bir göstergesi olarak öne çıkmıştır. qSOFA kriterleri herhangi bir laboratuvar testine ihtiyaç duyulmaksızın prognoza dair fikir vermek konusunda yararlı bulunmuştur. (5) qSOFA kriterlerinden 2 veya daha fazlasına, ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg ve üzerinde tutacak şekilde vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyinin 2 mmol/L'nin üstünde olması eklenmesi, septik şok olarak tanımlanmıştır.

Sepsisteki hastaların tanısında ve prognozu öngörmede laktat düzeyinin yanı sıra prokalsitonin ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır. (6) Bununla birlikte bu testler tam kan sayımına göre yüksek maliyetlidir ve prokalsitonin şu an için ülkemizde acil servislerde Sosyal Güvenlik Kurumu'nun geri ödemesi kapsamında yer almamaktadır.

Tam kan sayımında herhangi bir ek maliyet gerekmeksizin bakılabilen platelet lenfosit oranının bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. (7) Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda platelet lenfosit oranının akut mezenterik iskemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi, romatoid artrit, renal hücreli karsinom gibi hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir. (8-11)

Çalışmamızda 1 Ağustos 2015 - 1 Ağustos 2016 tarihleri arasında acil servisimizde qSOFA kriterlerine göre sepsis ve septik şok tanısı almış 65 yaş üstü hastaların, başvuru anındaki laktat düzeyleriyle platelet/lenfosit oranlarının 30 günlük mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sepsis tanımı

“Sepsis”, Yunanca’da geçen, ”bakteri varlığında hayvanlarda ve bitkilerde gelişen organik bozulma” anlamına gelen bir kelimedir. Sepsis kelimesine tarihte ilk defa Homer’in şiirlerinde rastlanmıştır, orada “ben çürüdüm” anlamında “sepo” kelimesinin fiil hali olarak kullanmıştır. Sepsis kelimesine “Hipokrat’ın toplu yapıtlarında” da rastlanılmıştır, orada ağların çürümesi anlamında kullanmıştır. Aristoteles, Plutarch ve Galen de sepsis kelimesini Hipokrat’ın kullandığı anlamda kullanmıştır. Sepsis kelimesi 2700 yıldır benzer anlamıyla kullanılmaktadır. (12)

Sepsis, enfeksiyona karşı oluşan sistemik yanıt ve buna bağlı organ hasarı eşlik edebilen bir durumdur. (13) Göğüs Hastalıkları Amerikan Koleji (ACCP) ve Yoğun Bakım Topluluğu (SCCM) tarafından 1991 yılında yapılan Konsensüs Konferansı’nda sepsis ve bununla ilgili kavramlarda söz birliği olması için ortak tanımlar belirlenmiştir. Buna göre:

- 1- Enfeksiyon: Esasında steril olan doku, vücut sıvısı veya vücut boşluklarında mikroorganizma bulunmasıdır. Vücut buna inflamatuvar yanıt vermeyebilir, asemptomatik veya subklinik olarak görülebilir.
- 2- Bakteriemi: Kanda bakteri varlığı ve bunun kültürle gösterilmesidir.
- 3- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Vücutta bir uyaran karşısında meydana gelen yaygın inflamatuvar yanıttır. SIRS; enfeksiyon, travma, yanık, akut pankreatit, otoimmün mekanizmalar, hemorajik şok gibi durumlarda görülebilir. SIRS kriterleri;

- Vücut ısısının 38°C’den fazla veya 36 °C’den az olması,
- Kalp hızının 90/dakika’dan fazla olması
- Solunum hızının 20/dk’dan fazla, parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO₂)’nin 32 mmHg’den az olması
- Beyaz kürenin mikrolitrede 12000’den fazla veya 4000’den az olması veya periferik yaymada %10’dan fazla immatür formların saptanması olarak belirlenmiştir.

Bu kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması SIRS olarak tanımlanmaktadır.

- 4- Sepsis: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun eşlik ettiği enfeksiyon varlığına denir.
- 5- Ciddi sepsis: Sepsis olgularında organ fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon, oligüri, mental durum değişikliği, laktat düzeyinin artması gibi hipoperfüzyon bulgularının olması olarak tanımlanmıştır.
- 6- Septik şok: Sepsisteki hastalarda, sıvı tedavisine rağmen düzelmeyen, dirençli ve başka sebeplere bağlı olmayan hipotansiyon varlığında gelişen bir durumdur. Hipotansiyon ise sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olması veya ortalama arteriyal kan basıncının 60 mmHg'dan düşük olması veya başlangıç sistolik kan basıncından 40 mmHg düşük olması olarak tanımlanır. (14, 15)

2001 yılında tekrar yapılan Konsensus Konferansında sepsis, ciddi sepsis, septik şok tanımlarının klinisyen ve araştırmacılar için yararlı olduğu fakat hastanın enfeksiyona karşı yanıtının evrenmesi ve prognozunu tam olarak göstermediği; SIRS kriterlerinin yararlı olmasının yanı sıra yüksek duyarlılıkta ve düşük özgüllükte olduğu kanısına varılmıştır. Bunun için de klinik evreleme için, sepsisi kanser gibi bir hastalık olarak ele alıp TNM sınıflandırmasına benzer bir PIRO (Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction baş harfleri) sınıflaması öne sürülmüştür.

1. Predispozisyon (Predisposition): Predispozan faktörler sepsiste hastalığın ilerleyişi, verilen tedaviye yanıt gibi faktörlerde temel etkilere sahiptir. Bu faktörler arasında genetik faktörler, yaş, ek hastalıklar, geçirilmiş travma, immünsüpresif tedavi alma gibi birçok etken bulunmaktadır.
2. Enfeksiyon (Infection): Enfeksiyonun yeri, tipi, yaygınlığı prognozda önemli bir yere sahiptir. Ayrıca verilen tedavi, verilme süresi de prognozu etkilemektedir.
3. Yanıt (Response): Günümüzde sepsis tedavisinde amaç tedaviye karşı enfeksiyon etkeninin verdiği yanıtın çok hastanın, yani konağın verdiği yanıtıdır. Konağın tedaviye yanıtını karakterize etmek için de biyomarkerların kullanılması önerilmektedir. Bu biyomarkerlar arasında prokalsitonin, interlökin 6, HLA-DR, TNF vb. mediyatörler bulunmaktadır.
4. Organ disfonksiyonu (Organ dysfunction): Organ disfonksiyonunun ciddiyeti sepsiste prognozda önemli bir belirteçtir. TNM sistemine benzer kanserde uzak organ metastazı ile sepsiste organ disfonksiyonu eşdeğer sayılmaktadır.

PIRO sistemi günümüzde kullanılmasa da ileride çalışmalar yapılması için bir model olarak gösterilmektedir. Ayrıca sepsise konak yanıtını değerlendirmede kullanılan biyomarkerların yetersiz olduğu ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği öne sürülmüştür. (15)

2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) ve SCCM tarafından Sepsis-3 isimli toplantı gerçekleştirilmiş ve bu toplantıda sepsis ile ilgili kavramlar yeniden gözden geçirilmiştir. Bu toplantıdan çıkan sonuca göre sepsis; enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtı ve buna bağlı gelişen organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu ise SOFA skorunda 2 ve daha üstü puan alınması ile belirlenmektedir. Bilinen hastalığı olmayan hastalarda ise SOFA skorunun, sıfırın üstünde anlamlı kabul edilmesi gerekmektedir. (Tablo 1)

Tablo 1. SOFA Skoru

| SOFA Skoru | | | | | |
|---|-------------------|----------------------------|--|--|--|
| Organ sistemi | Skor | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| <u>Solunum</u> PaO ₂ /FiO ₂ mmHg | 400 den yüksek | 400 ve 400'den az | 300 ve 300'den az | 200 ve 200'den az | 100 ve 100'den az |
| <u>Kardiyovasküler</u> Hipotansiyon | Yok | OAB 70mmHg'dan düşük | Dopamin 5 veya 5'ten az ve herhangi bir dozda verilen Dobutamin* | Dopamin 5'ten fazla veya adrenalin 0,1 veya 0,1'den az veya noradrenalin 0,1 veya 0,1'den az* | Dopamin 15 veya 15'ten fazla veya adrenalin 0,1'den fazla veya noradrenalin 0,1'den fazla |
| <u>Karaciğer</u> Bilirubin mg/dL | 1,2'den az | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | 12'den fazla |
| <u>Koagülasyon</u> Trombosit 10 ³ /mm ³ | 150'den fazla | 150 veya 150'den az | 100 veya 100'den az | 50 veya 50'den az | 20 veya 20'den az |
| <u>Böbrek</u> Kreatinin mg/dL veya idrar çıkışı ml/gün | 1,2'den az | 1,2-1,9 | 2,0-3,4 | 3,5-4,9 500'den az | 5,0'ten fazla 200'den az |
| <u>Nörolojik</u> GKS | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | 6'dan az |

*Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 sa g/kg/dk dozunda verilmiş olmalıTablo sepsis ve septik şok tanımları için 3. Uluslar arası konsensus'tan uyarlanmıştır.

Yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda ise enfeksiyondan şüpheleniliyorsa qSOFA kriterlerinin hastanın prognozu hakkında önemli bir bilgi verdiği öngörülmektedir.

qSOFA kriterleri ise;

- Glaskow koma skoru < 15
- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg
- Solunum sayısı ≥ 22 /dakika olması olarak belirlenmiştir.

Her birinden 1 puan alınan bu kriterlerden toplamda 2 veya daha fazla puan alınması yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon varlığını göstermektedir.

Çalışma grubunun önerdiği akış şemasına göre enfeksiyondan şüphelenilen hastada qSOFA puanı 2 veya 2'den fazla ise organ işlev bozukluğu yönünden araştırılması, bunun için de SOFA kriterlerine bakılması önerilmektedir. qSOFA puanı 2'den az fakat yine de sepsisten şüpheleniliyorsa yine organ işlev bozukluğu için araştırılma ve SOFA kriterlerine bakılması önerilmektedir. Eğer qSOFA puanı 2 veya 2'den fazla ise sepsis olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. qSOFA puanı 2'den az ise klinik takip ve gereklilik halinde sepsis açısından yeniden değerlendirme önerilmektedir. Sepsisteki hastada yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı (OAB) 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopresör gereksinimi ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L'den fazla olması ise septik şok olarak değerlendirilmektedir. (5)

Buna göre ciddi sepsis tanımı kullanımdan kalkmıştır. (5)

2.2.Epidemiyoloji ve maliyet

Sepsis, özellikle yaşlı hasta nüfusunda sık görülen, mortal seyredabilen ve tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Sepsis insidansının giderek arttığı belirtilmektedir. İnsidansın artması ise yaş ortalamasının artması, ilaçlara direnç gelişmesi, immünsüpresyon gibi durumlara bağlanmaktadır. (20) Bu insidansın ülkelere, gelişmişlik düzeyine, hastanın yaşına ve ırkına göre değişmekte olduğu bildirilmiştir.

Sepsis konusunda yapılan çalışmalara göre sepsisin insidansı 100.000 kişide 50-300 arasında değişmektedir. (1-16)

Acil servise başvuran hastalarda ise %6,4 oranında sepsis görüldüğü bildirilmiştir. (17) Haiti’de 2016 yılında yapılan bir araştırmada da acil servise başvuran hastalarda sepsis görülme oranı %21 iken ciddi sepsis görülme oranı %10 olarak bulunmuştur. (19)

Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda sepsis prevalansı %11-30 ve septik şok prevalansı %6-10 olarak bildirilmiştir. (16)

Sepsis, kliniği giderek ağırlaşmaktadır. Hastaların yaklaşık %64’ünde en az bir organ disfonksiyonu, %25’inde iki organ disfonksiyonu görülmektedir. En çok etkilenen sistemlerinse respiratuar sistem (%28,4), kardiyovasküler sistem (%25,3), renal sistem (%23,1) iken bazı hastalarda da koagülasyon bozuklukları (%14,3), santral sinir sistemi (%6) ve hepatik sistem (2,9) bozuklukları görüldüğü ifade edilmektedir. (21)

Sepsisin mortalite oranı %30 ve septik şokun mortalite oranı %70 olarak bildirilmiştir. (16) Acil serviste ise sepsis mortalitesinin %24,2 olarak görüldüğü belirtilmiştir. (19)

Sepsis maliyet açısından da yüksek maliyetle seyreden bir hastalıktır. Sepsisli bir hastanın maliyetinin ortalama 25.000-30.000 Euro civarında olduğu; bu değer in infantlarda, yaşlılarda ve organ disfonksiyonu eşlik eden hastalarda daha da arttığı bildirilmektedir. (18)

2.3.Etyoloji

Sepsiste önceleri gram negatif bakteriler daha fazla suçlanırken son yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin oranının arttığı gösterilmiştir. Gram pozitif bakterilerin %30-50, gram negatif (-) bakterilerinse %25-30 oranında sepsise neden olduğu saptanmıştır. (18) Gram pozitif (+) bakterilerden ise en çok etken olarak metisilin duyarlı S.aureus (%5-11) bulunmuştur. İkinci sırada ise metisilin dirençli S.aureus (%5-11) yer almaktadır, bunu ise streptokokus pnömonia (%9-12), enterokok suşları (%3-13), anaeroblar (%1-2), diğer gram + bakteriler (%1-5) izlemektedir. Gram - bakterilerden en çok etken olarak E.coli (%9-27) bulunmuştur. İkinci sırada ise psödomonas aeruginosa (%8-15) yer almaktadır. Bunları ise klebsiella pnömonia (%2-7), hemofilus influenza (%2-10), anaeroplara (%3-7), ve diğer gram - bakteriler (%3-12) izlemektedir. Bunun dışında mantar türlerinden candida albicans (%1-3), yeast (%1), parazitler (%1-3) ve virüsler (%2-4) de sepsise neden olabilmektedir. (18)

2.4.Patofizyoloji

Dokularda enfeksiyon gelişmesi veya travma sonrası doku hasarı olması sonucu vücutta savunma sistemleri aktive olmaktadır ve çeşitli sitokinler salınır. Mikroorganizmaların toksinleri ve bazı antijenik yapıları inflamasyon başlatmaktadır. Endotoksinler (lipopolisakkaritler, lipid A gibi), peptidoglikan, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, süperantijenler, enzimler inflamasyona sebep olan mikrobiyal yapılar ve toksinlerdir. Bu yapılar ve toksinler mononükleer fagositik hücrelerin üzerinde bulunan CD14 reseptörüne bağlanır ve uyarı oluştururlar. Bu uyarı sonucu monositlerden tümör nekrozis faktör α (TNF- α), interlökin 1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-12 (IL-12), trombosit aktive eden faktör (PAF), interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinler salınarak kaskad başlar. Lokal enfeksiyonlarda bu kaskad işe yararken sistemik veya ağır enfeksiyonlarda büyük miktarlarda sentezlenmesi sonucu yaygın endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı ise hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Lökosit yüzeyinde bulunan adhezyon molekülleri TNF tarafından aktive edilir ve nötrofiller endotel hücrelerine yapışır. Bu yapışma sonucu nötrofiller aktive olur ve degranülasyon gerçekleşir. Degranülasyon sonucu toksik oksijen radikalleri ve proteazlar endotel hücrelerinin zedelenmesini kolaylaştırmaktadır. Sitokinlerin uyarımı veya endotoksinin direkt etkisi ile araziidonik asit metabolitleri olan prostoglandin, tromboksan ve lökotrienler salınır ve bunlar kapiller permeabilite artışına sebep olur. Endotoksinler ile eş zamanlı kompleman sistemini de aktive olur, bunun sonucunda C3a ve C5a salınır. Bu komplemanlar mast hücreleri ve bazofilleri uyarır ve hipotansiyon oluşturan histamin gibi bazı vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına sebep olur. Nitrit oksit (NO) ,endotel tarafından salgılanan ve yaygın vazodilatasyonda sorumlu mediatörlerden biridir. (22, 23)

Endotoksinler ayrıca koagülasyon sistemini de aktive eder. Hücrelerden salınan sitokinler ile trombin yapımı uyarılır ve önce ekstrinsik yol, sonra ise faktör XII'nin aktive olmasıyla intrinsik yol aktive olarak koagülasyon sistemi başlar. Fibrin trombüsleri mikrovasküler yatakta oluşur ve organ yetersizliğine katkıda bulunur. Zamanla pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi artar ve sonuçta kanama oluşur. Yani hastalarda hem trombüs gelişimi hem de kanama meydana gelir. Ayrıca fibrin, plazmin tarafından fibrinolizise uğrar. Bu tabloya dissemine intravasküler koagülasyon olarak tanımlanır ve sepsiste kötü prognoza sebep olmaktadır. (22, 23)

Enfeksiyona karşı oluşan bu aşırı inflamatuvar yanıt eş zamanlı vücut tarafından IL-4, IL-10, IL-13, TNF reseptör antagonistleri, IL-1 reseptör antagonistleri gibi antiinflamatuvar sitokinler ve mediatörler tarafından dengelenmeye çalışılır. Ayrıca katekolamin salınımı ve kortizol üretiminde artma gibi metabolik aktivitede belirgin artış, endotel aktivasyonu, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, adezyon moleküllerinin artışı, trombosit aktive edici faktörün ve prostanooidlerin salınımı da oluşur. Bunlarla birlikte sepsisteki hastalarda bağışıklık baskılanmış olur. Bağışıklığın baskılanmasının diğer nedenleri arasında T-hücre yanıtında azalma, apoptotik hücrelerin immünsüpresif etkisi de yer almaktadır. (22)

Sepsisteki hastalar genellikle multi organ yetmezliği nedeniyle ölmektedir. Organ yetmezliği patofizyolojisi ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunda hipoksi ve doku hipoperfüzyonu büyük bir rol oynamaktadır. Trombüs oluşumuna bağlı azalan mikroperfüzyon, kanın düzensiz dağılımı, kapiller permeabilitenin azalması sonucu oluşan doku ödemi, nitrik oksit bağımlı vazopleji sonucu oluşan perfüzyon basıncının azalması, nötrofillerden açığa çıkan lizozomal enzimler ve oksijen radikallerine bağlı endotel hasarı ve direkt doku hasarı gibi mekanizmalar sonucu organ disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak nitrik oksitin etkisi sonucu oluşan mitokondriyal hasara bağlı kan hücrelerinin organlara oksijen taşımada yetersizlik de etken olabilmektedir. (24)

2.5. Tanı yöntemleri

Hastalarda sepsis tanısını koymak için standart bir tanı yöntemi bulunmamıştır. Genel olarak bulgu ve semptomlara bağlı istenebilecek laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında tam kan sayımı, biyokimya testleri, kan gazı, pıhtılaşma testleri, idrar mikroskopisi, idrar kültürü, balgam kültürü, dışkı mikroskopisi ve kültürü, yara kültürü, Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, laktat, prokalsitonin, CRP gibi testler bulunmaktadır. (25)

Sepsiste sıvı-elektrolitler içinde en çok görülen bozukluğun sodyum düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. (25) Asit-baz dengesinde ise solunumsal alkaloz en erken görülebilen belirti olduğu belirtilmiştir. Bu da solunum sayısının artışına bağlı karbondioksitin hızla atılmasıyla gerçekleşmektedir. Eş zamanlı metabolik asidoz olabilmektedir ve bu iki durumun birden olmasıyla pH normal olarak saptanabilmektedir. Bu durumda bikarbonat düzeyi tanıda yardımcı olabilir. (26)

Sepsiste tam kan sayımında lökositoz ($>12000/\mu\text{l}$) veya lökopeni ($<4000/\mu\text{l}$) olması, %10'dan fazla immatür formların bulunması tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Sepsiste sitokinlerin salınmasıyla kemik iliği uyarılır ve nötrofil ve öncülleri salınır. Böylece nötrofil hakimiyeti görülebilir. Sepsiste eş zamanlı trombositopeni ($<100000/\mu\text{l}$ veya %50'den fazla ani düşüş), trombosit fonksiyonlarında bozukluklar da görülebilmektedir. (27)

Doğal immünitinin bir parçası olan akut faz reaktanları da sepsis tanısında kullanılabilir. Bunlardan başlıcaları CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, fibronektin, kompleman komponentleri, seruloplazmin, haptoglobulin, serum amiloid A(SAA), prealbumin, prokalsitonin (PCT)'dir. Örneğin CRP enfeksiyon, cerrahi, yaralanma, travma, tümör, doku nekrozu ve benzeri inflamatuvar ve ateş gibi durumlarda IL-6'nın uyarısıyla karaciğerde sentezlenir. Kanda 4-6 saatte yükselir, pik değerine 24-36. saatte ulaşır, yarılanma ömrü 19 saattir. (28)

Prokalsitonin ise özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda proinflamatuvar uyarı ile monosit, hepatositler gibi değişik hücrelerde üretilir. 2-4 saatte yükselmeye başlar, pik değerine 6-8 saatte ulaşır. İyileşme başladığında ise hızla düşer. Prokalsitonin üretimi için en güçlü uyarıcı bakteri endotoksinidir. Parazitik veya fungal enfeksiyonlarda da kullanılabilir. Fakat viral enfeksiyonlar, onkolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, sınırlı ve lokal enfeksiyonlarda prokalsitonin artmaz. (29)

En sık iki enfeksiyon odağı ise idrar yolu enfeksiyonu ve pnömonidir ve bunları belirlemede tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi kullanılır. (30) Karın içi abse, koleksiyon, safra kesesi ve safra yolları ile ilgili patolojilerde Ultrasonografi (USG) tercih edilir. Retroperitoneal veya nonbilyer enfeksiyonlarda, renal patolojilerde ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) faydalı olur. (30)

Enfeksiyon odağı için alınan kültürler de etkenin izolasyonu için gereklidir. Kan kültürü iki perifer yoldan ve varsa kateterden alınmalıdır. Bunun yanında idrar kültürü, dışkı kültürü, balgam kültürü, deri ve yumuşak doku kültürü alınmalıdır. Gereklik halinde serebrospinal, eklem, plevral ve peritoneal sıvı kültürleri de alınabilir. (31)

2.6. Platelet/lenfosit oranı

Yeni geliştirilen tam kan parametreleri sepsisin tanısı ve prognozunda ve diğer hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Kolay ulaşılabilir olması, ucuz olması, diğer

parametrelerin pahalı ve zor ulaşılabilir olması bu yöntemlerin geliştirilmesinin sebeplerindedir. Yapılan çalışmalarda nötrofil/lenfosit (N/L) oranının sepsis tanı ve prognozunu göstermede CRP ve lökosit sayısına göre üstünlüğü ve prokalsitonin ile korelasyonu gösterilmiştir. (32)

PLR da inflamasyon göstergesi olarak yeni yeni kullanıma giren bir parametredir. Yapılan bir çalışmada romatoid artritli hastalarda N/L oranı ve PLR anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. (33) Başka bir çalışmada ise hemodiyalize giren hastalarda PLR'nin N/L oranına göre inflamasyonu göstermede daha anlamlı olduğu saptanmıştır. (34) Hatta PLR'nin endometriyum hiperplazisi ve kanserinin ayırımında da kullanılabileceği bulunmuştur. (35) Durmuş ve arkadaşları ise PLR'yi kalp yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve kalp yetmezliği tanısı koydurmasa bile kalp yetmezlikli hastalıklarda mortalite hakkında fikir verebileceğini öne sürmüştür. (36)

2.7. Laktat

Normal plazma laktat konsantrasyonu 0,3-1,3 mmol/L'dir. Plazma konsantrasyonu laktatın üretimi ve metabolizması arasındaki dengeyi yansıtır. İnsanlarda L-isomeri şeklinde bulunur. (40)

2.7.1. Normal laktat üretimi

Stoplazmada gerçekleşen glikolizin ara ürünü piruvattır. Aerobik koşullarda piruvat Krebs döngüsüne katılmak için asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüşür. Anaerobik koşullarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi ile piruvat laktik aside dönüştürülür. Sulu çözeltide laktik asit neredeyse tamamen laktat ve hidrojen iyonuna (H^+) ayrışır (pH 7,4'te). Yani laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerine geçebilen terimler olarak kullanılmaktadır. Plazmada laktat, sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) tarafından tamponlanmaktadır.

Eritrositler, iskelet kası miyositleri, perivenöz hepatositler ve cilt ise laktat üretiminin kaynağıdır. Laktat üretiminin bazali 0,8 mmol/kg'dır. (40)

2.7.2. Laktat ölçümü

Laktat ölçümünde spektrofotometrik ve kan gazı analizörleri olmak üzere iki yöntem mevcuttur. Spektrofotometrik yöntemde proteinden arındırılmış kanda ölçüm yapılır. Kan gazı analizörlerinde yapılan ölçümde laktat yaklaşık %13 daha fazla ölçülür

fakat hematokrite göre düzeltilirse bu fark azalır.(41) Tam kanda ölçülen laktat ise in vitro eritrosit glikolizinin devam etmesi sonucu yanlış yüksek çıkabilir. Eğer ölçüm hemen yapılmayacaksa proteinlerin presipite ettirilerek, soğutularak veya glikoliz inhibitörleri katılarak kanın stabil hale getirilmesi gerekmektedir. (40)

2.7.3. Laktat ve laktik asidoz

Laktik asit ayrışımından elde edilen hidrojen iyonları ATP yapımında oksidatif fosforilasyona uğrayarak kullanılabilir. Laktat üretilirken oksidatif yolda sorun olduğunda H^+ artmakta ve asidoz gelişmektedir. Ciddi egzersiz esnasında oluşan ciddi laktat üretimi oksidatif fosforilasyon devam ettiği için asidoza neden olmamaktadır. (40)

2.7.4. İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD⁺)

Glikolizde piruvatın laktata çevrimi için NAD^+ oluşumu gereklidir. Piruvatın laktata çevrim hızını ise NADH sunumu denetler. Çok miktarda ATP'ye ihtiyaç duyan kalp gibi organlar piruvatın asetil CoA'ya dönüşümüne ihtiyacı vardır. Bu organlarda mitokondri membranlarında elektron transferinde kullanılan ve NADH'yı NAD^+ e okside eden taşıyıcılar NADH düzeyini düşük tutmak için kullanılmaktadır. Birincil taşıyıcı mekanizma olarak malat-aspartat yolu bulunur. İkinci olarak ise gliserol-fosfat yolu bulunmaktadır. Bu yollara oks-fos taşıyıcı yolu denmektedir. Eğer glikoliz hızı artar ve oks-fos yolu bunu kaldıramayacak düzeye gelirse NADH düzeyi artarak laktat oluşumu ile NAD^+ rejenere olur, böylelikle laktat konsantrasyonu artar. (40)

2.7.5. Normal laktat metabolizması

Laktatın %70'i karaciğer tarafından temizlenir. Monokarboksilat taşıyıcısı ve daha az olarak difüzyon olmak üzere iki yolla laktat karaciğere alınır. Difüzyon laktat konsantrasyonu 2 mmol/L'den yüksek olduğunda önemlidir. Laktat metabolizması, genellikle periportal hepatositlerde gerçekleşir. Daha çok glukoneogenez şeklindedir. Bundan daha az olarak ise okside olup karbondioksit (CO_2) ve suya dönüşür. Mitokondriden zengin iskelet ve kardiyak miyositler ve proksimal tübül hücreleri gibi organlar ise geri kalan laktatı piruvata çevirerek uzaklaştırırlar. Bunun için oks-fos sisteminde oluşan NAD^+ 'a ihtiyaç duyarlar. Renal yoldan ise laktatın %5'ten azı atılmaktadır. (40)

2.7.6. Hiperlaktatemi sebepleri

- **Artan laktat üretimi**

Hiperlaktatemi (5mmol/L'den fazla) iki tipe ayrılmaktadır. Tip A'da doku hipoksisinin tüketimden fazla üretime neden olduğu durumdur. Tip B'de ise doku hipoksisinin rolü yoktur. Tip B'de kendi içinde nedene göre üçe ayrılmaktadır. B1 altta yatan hastalığa bağlı, B2 ilaç ve toksinlere bağlı, B3 ise doğumsal metabolik bozukluklara bağlı. (42, 43) Fakat kritik hastalıklarda sebep multifaktöriyeldir ve bu sınıflama basite indirgemiş bulunmaktadır. Yani fonksiyonel olarak kullanışlı değildir. (40)

- **Artan glikoliz:** Piruvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD^+ , glikoliz artışın sağlanması için gereklidir. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi ise hız kısıtlıdır. ATP miktarının azalmasına neden olan hipoksemi, hipoperfüzyon, anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi ve ciddi egzersiz gibi durumlarda adenosin monofosfat (AMP) artışına bağlı olarak PFK stimüle olur. Ek olarak, hem endojen hem de eksojen salınan katekolaminlerle de glikolizi artırır. Ağır egzersizlerde, tip 2 miyositler yüksek konsantrasyonda laktat üretir (herhangi bir sorun çıkarmadan 25 mmol/L'ye kadar çıkabilir). Bu üretim artan kardiyak enerji ihtiyacının bir kısmını karşılar. Ağır egzersiz sonrası dinlenme esnasında tip 1 kas fibrinleri ise artan laktat metabolizmasından sorumludur. (40)
- **Metabolizma bozuklukları:** Piruvat dehidrogenaz (PDH) aktivitesi doğumsal metabolizma hastalıklarında bozulur, bu tiamin eksikliğine ve endotoksine bağlıdır. (44) Malignite veya kritik hastalıklara bağlı oluşan protein katabolizmasında alanin artar ve alanin piruvata dönüşür. Krebs döngüsündeki herhangi bir defekt veya elektron transport zincirindeki bir defekt piruvatın birikimine sebep olur. (40)

- **Azalan hepatik laktat klirensi**

Karaciğer kardiyak outputun %25'ini alır. Hepatik portal ven karaciğer kan akımının %75'ini ve oksijeninin %50-60'ını sağlar. İntrinsik hepatik hastalıkta, değişen hepatik kan akımı ve hepatik oksijen sunumunda karaciğerin laktat metabolizma kapasitesi etkilenir.

Laktat klirensi hepatik kan akımı normalin %25'ine düşerse azalır. Ciddi şokta laktat alımı monokarboksilat taşıyıcısı tarafından satüre edilir, intrasellüler asidoz gelişimi glukoneogenezi inhibe eder ve karaciğere gelen kan azalmasından dolayı

metabolizma için daha az laktat gelir. Anaerobik koşullarda, hepatik enerji üretiminde glikoliz esas biçim haline gelir. Bunlardan dolayı karaciğer glukoneogenez için laktat tüketen organ olmaktan çıkar ve laktat üreten organ olur. (40)

- **Oral hipoglisemik ilaçlar:** Renal ve hepatik glukoneogenezi biguanid oral hipoglisemik ilaçlar inhibe eder. Metformin ise sadece renal fonksiyon bozukluğunda laktat metabolizmasını etkiler. Renal ve karaciğer bozukluğunda kontrendikedir. Alkol dehidrogenaz gibi diğer enzim sistemlerinin tüketimiyle NAD^+ temini etkilenir. Bu etanol intoksikasyonunda belirgin hale gelir. Glukoneogenez tip 1 diyabette bozulmuştur. (40)
- **Hartmann solüsyonu:** Güçlü iyon farkı bu solüsyonda 28 meq/L'dir. Normal değer olan 40-42 meq/L'ye, iyon farkı 0 olan %0,9'luk saline göre daha yakındır. Bu yüzden Hartmann solüsyonu %0,9'luk salinle kıyaslandığında daha az şekilde hiperkloremik asidoza neden olur. Laktat (29 mmol/L) ise buna karşı iyon olarak daha güçlü davranır. Karaciğer laktatı metabolize edinceye kadar geçici olarak asidoza neden olur. (45)

- **Sepsis**

Septik durumlarda endotoksine veya organ travmasına cevaben fagositlerden aşırı salınan laktatın yanı sıra hepatik laktat kullanımı ve ekstraksiyonunun azalması da hiperlaktatemiye neden olur. (40)

- **Kronik hastalık**

Kronik hastalıklı karaciğerin azalmış laktat metabolizma yeteneği, periferik üretimde artış olduğunda veya karaciğer hasarı arttığında daha belirgin hale gelmektedir. (40)

- **Azalan ekstrahepatik metabolizma**

Mitokondriden zengin organlarda oksijen sunumu azalırsa veya oksidatif yollarda intrinsik anormallikler varsa laktatı metabolize etmeleri azalır. Bu gibi durumlarda, karaciğer gibi, onlar da laktat tüketen organ yerine üreten organ haline gelir. (40)

- **Renal atımın azalması**

Böbreklerde ekskresyon, glukoneogenez ve oksidasyon ile laktat işlenir. Eşik doz böbrekte 6-10 mmol/L'dir. Sadece hiperlaktatemi varlığında renal ekskresyon önemli hale gelir. (40)

2.7.7. Laktat ve ciddi hastalık

Kan laktat konsantrasyonu 5 mmol/L'den fazla olan ciddi asidozlu (<7,35) veya baz açığı 6'dan fazla olan hastalarda mortalite oranının %80 olduğu bildirilmiştir. (46)

- **Kardiyak arrest ve resüsitasyon**

Kardiyak arrest esnasında veya ciddi hipovolemi durumunda gelişen hipoksiye bağlı anaerobik metabolizma tetiklenir. Hücresel hipoksiyi ise serum laktat düzeyi yansıtır. Hastane içerisinde gelişen kardiyak arrest esnasında ve spontan dolaşım sağlanmasından sonraki 1. saat laktat konsantrasyonları sağkalım için prediktiftir. (47)

- **Sepsis**

Erken sepsiste doku hipoksisini hiperlaktatemi yansıtabilir. Bu sonuçla sağlanan erken oksijenizasyon tedavi sonucunu iyileştirebilir. (29) Sepsis tanısı konmuş ve tablo oturmuş ise laktat konsantrasyonunun yorumu zorlaşır. Çünkü stabil sepsisli hastalarda oksijen sunumu artmış ve anaerobik metabolizmanın tetiklenmesine neden olan düzeyin üzerindedir. Laktat üretiminin artmasından çok laktat klirensinin bozulmasının önemi daha fazladır. Bazı hastalarda stres altında değişen karbonhidrat metabolizmasına bağlı olarak da aerobik laktat üretimi gelişebilir. (48) Dikloroasetat ise septik hastalarda PDH aktivitesini artırır ve kandaki laktat konsantrasyonunu düşürür fakat sağkalım ve hemodinami üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. (30, 49)

- **İntestinal enfarkt**

Anaerobik metabolizmayı tetikleyen bir başka sebep barsak hipoksisidir. Karaciğer portal venden daha çok laktat alır. Öncelikle bu laktat periportal hepatositlerde ya okside edilir ya da glukozu çevrilir. Bakteri yer değişimi ve derin sıvı kaçağı dolaşım kollapsına neden olur. Genel oksijen ulaşımı azalır. Endojen katetkolamin salınımı dolaşımı desteklemeye çalışır fakat eş zamanlı glikolizi ve laktat formasyonunu artırır. Şok gelişmesiyle hepatik kan akımında azalma meydana gelir ve gelişen intrasellüler asidoza bağlı olarak laktat ile glukoneogenez oluşumu baskılanır. Karaciğer laktatı temizleyeceğine üreten konumuna geçer. Barsaktaki bakteriler tarafından glukoz ve karbonhidrat D-laktat'a çevrilir. Bu formattaki laktat insan LDH'ı ile yavaşça metabolize edilir, bu da laktik asidoz oluşmasına neden olur. (40)

2.8. Tedavi

2.8.1. Acil serviste tedavi

Acile başvuran sepsisli hastalarda ilk önce triaj kısmında vital bulgulara bakılarak, anamnez alınarak ve fizik muayene yapılarak hastalığın ciddiyetinin anlaşılması gerekmektedir.

İlk yapılması gereken ise her acil hastada olduğu gibi “ABC (Airway-Breathing-Circulation)” sağlanmasıdır. Hava yolu açıklığı kontrol edilmeli, solunum değerlendirilmeli, dolaşım sağlanmalıdır. Gereklik halinde airway takılmalı ya da entübe edilmelidir. Eğer hasta uyumlu ise noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) denenebilir. Damar yolu hemen açılmalıdır, tercihen santral veya iki adet periferik damar yolu sağlanmalıdır. Hasta hipotansif ise veya laktat 4 mmol/L üzerinde ise saatte en az 30 mL/kg gidecek şekilde sıvı tedavisine başlanmalıdır.

İlk 1 saat içerisinde laboratuvar tetkikleri gönderilmelidir. Bunlar içerisinde serum laktat düzeyi, kan ve idrar kültürleri de olmalıdır. Akciğere yönelik akciğer grafisi çekilmelidir. Kardiyak fonksiyonlar ve vena kava değerlendirmesi için yatak başı ultrasonografi düşünülebilir. Geniş etkili antibiyotik ile enfeksiyon kaynak kontrolü sağlanmalıdır. Uygun görüntüleme yapılmalıdır.

İlk 2 saat içerisinde saatte 30 mL/kg sıvı gitmesine rağmen sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan düşükse veya serum laktat düzeyi 4 mmol/L'den fazla ise santral venöz kateter takılmalı, santral venöz basınç (CVP) bakılmalı, eğer mümkünse santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) monitörizasyonu sağlanmalı, dirençli hipotansiyon varsa yani ortalama arteriyel basınç 65 mmHg'dan düşükse arteriyel line açılmalıdır. Tansiyonu yükseltmek için, laktat seviyesini düşürmek için, ScvO₂'yi %70'in üzerinde tutmak için vazopressörler ve hızlı sıvı infüzyonu denenebilir. ScvO₂ %70'in altında ise hematokrit >%30 olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilebilir. Sıvı tedavisi ve transfüzyona rağmen ScvO₂ %70'in altında ise dobutamin, milrinon gibi inotropik ajan başlanmalıdır. Hastanın aldığı-çıkardığı sıvı miktarları yakın takip edilmelidir.

Hastanın 3. saatte aldığı-çıkardığı sıvı tekrar ölçülmeli ve sıvı resüsitasyonuna cevap verip vermediği değerlendirilmelidir. Laboratuvar tetkikleri yeniden gönderilmeli ve organ yetmezliği açısından doğrulama yapılmalıdır.

Bu resüsitasyon hastaya 4-6. saat arasında etki ediyorsa son aşamaya geçilebilir. Eğer resüsitasyon etki etmiyor, hasta tedavilere cevap vermiyorsa baştan

değerlendirilmelidir. Vazopressör bağımlı hipotansiyon için kortikosteroid düşünülebilir. Glukoz kontrolü de yapılmalıdır.

Hasta her 20-30 dk'da bir resüsitasyona cevap açısından yeniden değerlendirilmelidir. (30, 37, 38, 39)

2.8.2. IV Sıvı tedavisi

Sıvı tedavisi sepsiste esas tedavilerden birisidir. Kristalloidler ise sepsis tedavisinde ilk tercihtir. Çok fazla kristalloid verilen hastalara albumin de verilebilir. Hipovolemi nedenli sepsis bağımlı organ hipoperfüzyonunda sıvı tedavisi saatte minimum 30 mL/kg olmalıdır. Bazı hastalar daha fazla sıvı tedavisine ihtiyaç duyabilir.

İntravasküler volüm, fizik muayenede turgor basıncına, venöz basınçlara, end organ hasarına bakılarak değerlendirilebilir. Ayrıca CVP, ScvO₂, inspriyumla arteriyal basınç değişimi, inferior vena kava çapı, oksijen satürasyonu gibi ölçümlerle de değerlendirilebilir. Ekokardiyografi de kardiyak output değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sıvı tedavisinde amaç ortalama arteriyal basıncı %65'in üzerinde tutmak, CVP'yi 8-12 mmHg arasında tutmak, ScvO₂'yi %70'in üzerinde tutmak, idrar çıkışının en az 0,5 mL/kg/sa olmasını sağlamaktır. (30, 37, 38, 39)

2.8.3. Vazopressör desteği

Ortalama arteriyal basınç 65 mmHg üzerinde tutulamıyorsa vazopressör tedavisine başlanmalıdır. Norepinefrin ilk tercih vazopressördür.

Norepinefrine yeterli yanıt alınamıyorsa epinefrin veya vasopressin (0,03 u/dk) eklenebilir. Sepsis bağımlı hipotansiyonda vasopressin tek başına önerilmemektedir. Ayrıca 0,03-0,04 u/dk'dan yüksek dozda vasopressin, diğer vazopressör ajanlara yanıtızsızlık ihtimalinde son kurtarma dozu olarak kullanılabilmesi için, erken dönemde önerilmemektedir.

Dopamin, norepinefrine ek olarak kullanılacak alternatif bir vazopressör ajandır. Fakat sadece taşikardi riski düşük olan, bradikardisi olan hastalarda kullanılmalıdır. Böbrek koruma amaçlı düşük doz dopamin kullanılmamalıdır.

Fenilefrin tek başına sepsis tedavisinde önerilmemektedir. Fakat norepinefrin bağımlı aritmilerde, kardiyak outputu yüksek fakat dirençli hipotansiyonu olan, kombine

inotrop/vazopressör ajanlara ve düşük doz vazopressine rağmen hedef ortalama arteriyel basınca ulaşamayan durumlarda kullanılabilir.

Miyokardiyal disfonksiyon varlığında, düşük kardiyak outputu olan hastalarda, normovolemik ve ortalama arteriyel basınç 65 mmHg'nın üzerinde olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının varlığında vazopressör tedaviye ek olarak inotropik ajan olan dobutamin 20 mcg/kg/dk'ya kadar tedaviye eklenmelidir.(30, 37, 39)

2.8.4. Antibiyotik tedavisi

Sepsis ve septik şokta tedavinin esas amacı ilk bir saat içerisinde etkili antibiyotik tedavisine başlamaktır. Bakteriyel, fungal, viral bütün olası patojenlere etki edebilecek, sepsis kaynağı olabilecek dokularda uygun konsantrasyonlara ulaşabilecek geniş etkili anti-enfektif tedavi başlanmalıdır. (30, 37, 39)

Antimikrobiyal rejim günlük olarak yeniden değerlendirilmeli ve en kısa zamanda sepsis kaynağı bulunup tekli tedavi ajanına geçilmelidir.

Septik görünen fakat sepsis kaynağı enfeksiyon olmayan hastalarda antimikrobiyal tedavi kesilmelidir. Bu tanıyı koymada ise klinisyen prokalsitonin veya benzer biyomarkerelerden yararlanabilir. (30, 37, 39)

Nötropenik hastalarda, Acinetobakter ve Psödomonas gibi çoklu antibiyotik dirençli tedavisi zor patojenlerde kombine ampirik tedavi kullanılmalıdır. Solunum yetmezliği ve septik şokta olan hastalarda P. Aeruginosa bakteriyemisine etkili geniş spektrumlu beta-laktam ve florokinolon veya aminoglikozid kombinasyonu verilmelidir. Streptokokus pnömonia enfeksiyonlarına bağlı septik şoktaki hastalarda beta-laktam ve makrolid kombinasyonları verilmelidir. (30, 37, 39)

Ampirik kombine tedavi 3-5 günden fazla sürmemelidir. Sorumlu patojen bir an önce bulunmalı ve tekli tedavi rejimine geçilmelidir. (30, 37, 39)

Genellikle tedavi 7-10 gün sürer. Tedaviye yavaş yanıt verenler, drene edilemeyen enfeksiyon odağı olanlar, S. Aureus bakteriyemisi, bazı fungal ve viral enfeksiyonlar veya nötropeni gibi immünsüprese hastalarda tedavi uzun sürebilir.

Viral kaynak saptanan olgularda en kısa zamanda antiviral tedavi başlanmalıdır. (30, 37, 39)

Nonenfeksiyöz, ciddi inflamatuvar süreçlerde antimikrobiyal ajanlar kullanılmamalıdır. (30, 37, 39)

2.8.5. Kaynak kontrolü

Enfeksiyon için spesifik bir anatomik kaynak (apse veya lokal enfeksiyon) bulunduğu anda ilk 12 saat içerisinde kaynak drene edilebiliyorsa drene edilmeli veya kontrol altına alınmalıdır. (30, 37, 39)

Eğer enfektif peripankretik nekroz varsa demarkasyon hattı oluşması beklenmeli ve sonra drenaj sağlanmalıdır. (30, 37, 39)

Drenaj yapılacak enfeksiyon kaynaklarında hastanın en az etkileneceği yol tercih edilmelidir. Mesela perkütan drenaj cerrahi drenaja tercih edilmelidir. (30, 37, 39)

Eğer enfeksiyon kaynağı intravasküler yol, kateter veya diğer cihazlar ise yeni vasküler yollar veya kaynaklar sağlanır sağlanmaz çıkarılmalıdır. (30, 37, 39)

2.8.6. Enfeksiyon önleme

Ventilatör bağımlı pnömoniyi önlemede selektif oral dekontaminasyon ve selektif sindirim sistemi dekontaminasyon yöntemleri kullanılabilir. (30, 37, 39)

Yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda ventilatör bağımlı pnömoni riskini azaltmak için oral klorheksidin glukonat oral dekontaminasyonda kullanılmaktadır. (30, 37, 39)

2.8.7. Kortikosteroid tedavisi

Sıvı replasmanı ve vazopressörlerle hemodinamik stabilite sağlanıyorsa hidrokortizon tedavisi önerilmemektedir. Eğer bu tedavilere rağmen hemodinamik stabilite sağlanamıyorsa günde 200 mg tek doz önerilmektedir. Hidrokortizon alan hastalarda ACTH sitümilasyon testi önerilmemektedir. Vazopressör ihtiyacı kalmayan hastalarda hidrokortizonlar azaltılarak kesilmelidir. Şok durumu olmayan sepsisli hastalarda kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir. (30, 37, 39)

2.8.8. Kan transfüzyonu

Doku hipoperfüzyonu giderildiğinde, eğer miyokard iskemisi, ciddi hipoksemi, akut kanama, iskemik kalp hastalığı yoksa, hemoglobin değeri 7 g/dl'nin altında ise kan transfüzyonu hemoglobin değerini 7-9 g/dl arasında tutmak için verilebilir. (30, 37, 39)

Sepsiste anemi varlığında eritropoietin kullanımı önerilmemektedir. (30, 37, 39)

Kanama profilinde bozukluk olduğunda eğer akut kanama yoksa veya invaziv girişim planlanmıyorsa taze donmuş plazma önerilmemektedir. (30, 37, 39)

Septik şokta antitrombin kullanımı önerilmemektedir. (30, 37, 39)

Aktif kanama yoksa, trombosit sayısı 10.000 mm^3 'ten az ise sepsisli hastalarda profilaktik olarak trombosit verilmelidir. Kanama riski olan hastalarda ise trombosit sayısı 20.000 mm^3 'ten az ise profilaktik trombosit replasmanı önerilmektedir. Aktif kanaması olan, ameliyat veya invaziv girişim planlanan hastalarda trombosit sayısının 50.000 mm^3 ve üzerinde olması önerilmektedir. (30, 37, 39)

2.8.9. İmmunoglobülinler

Yetişkin hastalarda sepsis ve septik şok tedavisinde IV immunoglobülinler önerilmemektedir. (30, 37, 39)

2.8.10. Mekanik ventilasyon

Sepsis bağımlı akut respiratuar distress sendromu (ARDS)'de hedef tidal volum 6 ml/kg olmalıdır. Plato basıncı $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ve altında olmalıdır. Pozitif ekspriyum sonu basıncı (PEEP), alveolar kollapsı önlemek için kullanılmalıdır. Sepsise bağlı orta ve ciddi ARDS'li hastalarda ise yüksek PEEP değerleri ise tavsiye edilmektedir. Ciddi refraktör hipoksemisi olan hastalarda atelektazileri açma manevrası tavsiye edilmektedir. Sepsise bağlı ARDS'li, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 100 mmHg 'dan düşük hastalarda yüzüstü pozisyon önerilmektedir. Mekanik ventilatör kullanılan sepsisli hastalarda aspirasyon ve ventilatör bağımlı pnömoni riskini azaltmak için yatak başının $30-45$ derece arasında olması önerilmektedir. Sepsis bağımlı ARDS'li hastalarda pulmoner arter kateteri önerilmemektedir. Bronkospazm gibi spesifik endikasyon yoksa sepsis ilişkili ARDS'de beta-2 agonist önerilmemektedir. (30, 37, 39)

Sepsis bağımlı ARDS'li hastalarda doku hipoperfüzyonu yoksa bolus sıvı replasmanı yerine konservatif sıvı replasmanı önerilmektedir. Mekanik ventilatördeki sepsisli hastalarda, mekanik ventilasyondan ayırma (weaning) için hazır olanlarda öncesinde spontan solunum denemesi yapılmalıdır. Spontan solunum denemesi yapılacak hastalar uyandırılabilir olmalı, hemodinamik açıdan vazopressör ajanlara ihtiyaç duymadan stabil olmalı, yeni bir ciddi durum gelişme olasılığı düşük olmalı, düşük ventilatör ve

ekspriyum sonu basınç ihtiyacı olmalı, yüz maskesi veya nazal kanülle giderilebilen düşük FiO_2 ihtiyacı olmalıdır. Hasta bu kriterleri karşılıyorsa mekanik ventilasyondan ayırma denenebilir. Noninvaziv mekanik ventilasyon düşük riskli sepsis bağımlı ARDS'li hastalarda riskler göz önünde bulundurularak, dikkatlice değerlendirilerek ve fayda göreceği düşünülüyorsa denenebilir. (30, 37, 39)

2.8.11. Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj

Mekanik ventilasyonlu hastalarda sürekli veya aralıklı sedasyon dozu minimize edilmeli, dikkatli titre edilmelidir. Eğer mümkünse ARDS dışındaki sepsisli hastalarda uzamış nöromusküler blokaj riskinden dolayı nöromusküler ajanlardan kaçınılmalıdır. (30, 37, 39)

2.8.12. Glukoz kontrolü

Sepsisteki hastalarda ardışık iki ölçümde kan glukoz seviyesi 180 mg/dl'nin üzerinde gelirse insülin başlanmalıdır. Kan şekeri 110-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. Kan şekeri regülasyonu sağlanıncaya kadar 1-2 saatte bir kan şekeri bakılmalıdır. Regüle olduktan sonra 4 saatte bir bakılmalıdır. (30, 37, 39)

2.8.13. Bikarbonat tedavisi

Hipoperfüzyon kaynaklı laktik asidozda pH 7.15 ve üzerinde ise veya hemodinamiyi düzeltmek için bikarbonat önerilmemektedir. (30, 37, 39)

2.8.14. Renal replasman tedavisi

Sepsiste olup akut böbrek yetmezliği olan hastalarda sürekli veya aralıklı renal replasman tedavisi önerilmektedir ve birbirine üstünlüğü yoktur. Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda sürekli renal replasman tedavisi önerilmektedir. (30, 37, 39)

2.8.15. Derin ven trombozu proflaksisi

Sepsisli hastalarda derin ven trombozu proflaksisi için günlük farmakoproflaksi uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ilk tercihtir. Eğer kreatinin klirensi düşükse düşük renal metabolizmaya sahip başka bir düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin veya dalteparin kullanılabilir. Heparin kullanımı için kontraendikasyonu olan hastalarda (trombositopeni, ciddi koagülopati, aktif kanama, yakın zamanda intraserebral kanama geçirmiş olma vb.) farmakoproflaksi yerine varis çorabı,

kompresyon aletleri gibi fiziksel profilaksi uygulanabilir. Risk azaldığında ise farmakoprofilaksiye başlanmalıdır. (30, 37, 39)

2.8.16. Stres ülseri profilaksisi

Kanama riski olan sepsis hastalarında H₂ reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü (PPI) kullanılabilir. PPI'lar H₂ reseptör blokörlerine tercih edilir. Kanama riski olmayan hastalarda profilaksiye gerek yoktur. (30, 37, 39)

2.8.17. Nütrisyon

Sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonra ilk 48 saat içerisinde sadece IV glukoz tedavisi yerine tolere edilebildiği kadarıyla oral veya enteral beslenme sağlanmalıdır. İlk haftada tolere edilebildiği kadarıyla düşük kalorili diyet (günlük 500 kalori) tavsiye edilmektedir. Sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonra ilk 7 gün içerisinde total parenteral beslenme yerine IV glukoz tedavisi ve enteral beslenme tercih edilmelidir. (30, 37, 39)

2.8.18. Sonrasında bakım amaçlarının düzenlenmesi

Bakımdan beklentilerin ve prognozun aile ve hastalarla paylaşılması önerilmektedir. Bakım amaçları yoğun bakıma girişten 72 saat içerisinde en uygun zamanda belirlenmelidir. (30, 37, 39)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

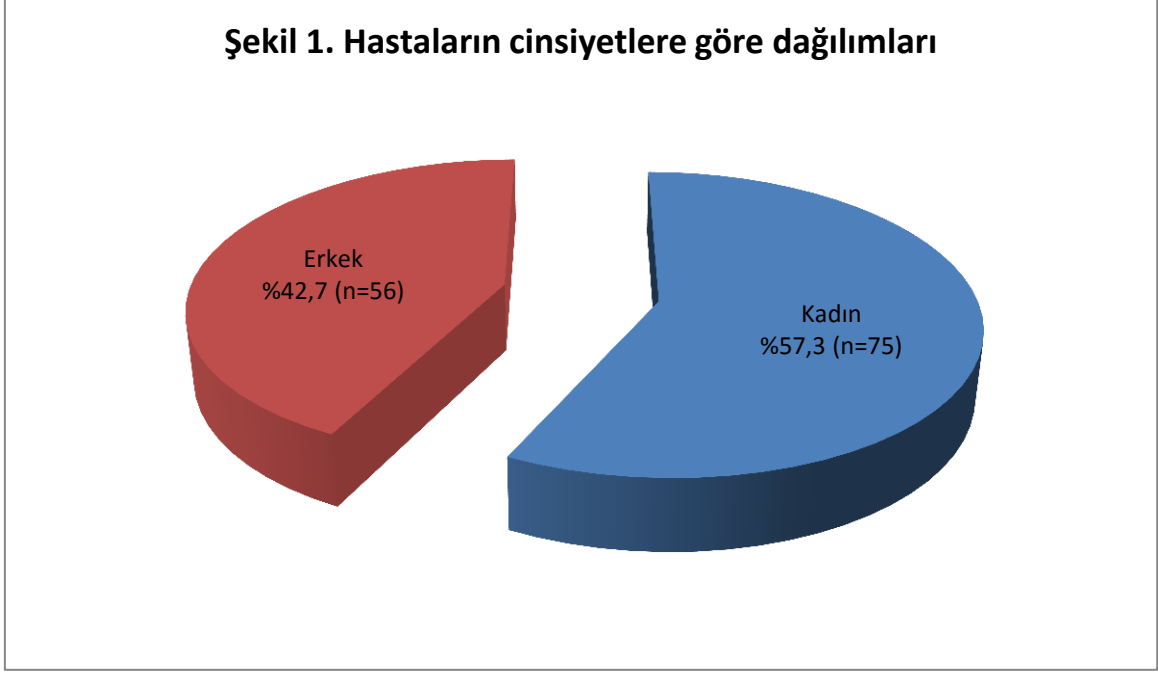
Bu gözlemsel çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun onayı alındıktan sonra (KA16/296, onay tarihi: 19.10.2016) Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışma 1 Ağustos 2014 - 1 Ağustos 2016 tarihleri arasında acil servise başvurarak sepsis ve septik şok tanısı almış 65 yaş üstü hastaların demografik özelliklerini, komorbid hastalıklarını, başvuru anındaki hemodinamik parametrelerini, acil servisteki ilk tedavi ihtiyaçlarını (sıvı, vazopressör, kan transfüzyonu, steroid ve antibiyotik gibi), mekanik ventilasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyaçlarını hasta bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları arşivinden elde ettik. 30 günlük mortaliteyle ilgili bilgileri ise Merkezi Nüfus İdare Sistemi (MERNİS) aracılığıyla edindik.

İstatistiksel Analiz

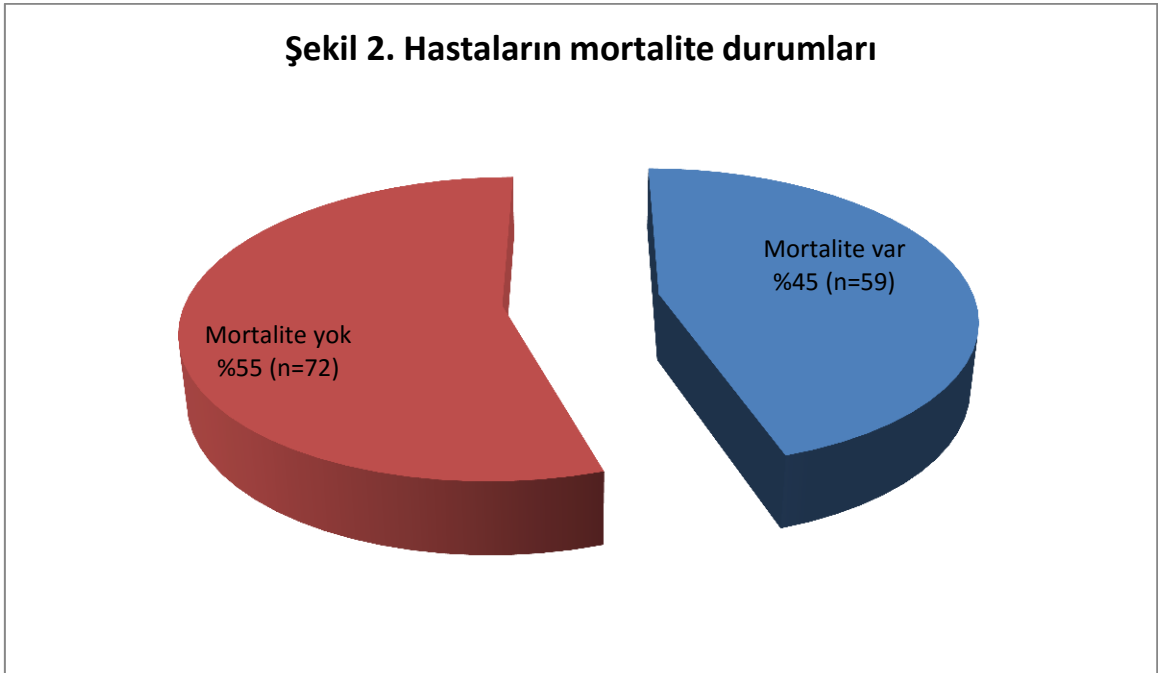
Verileri Microsoft Office 365 ve SPSS 17 paket programlarıyla analiz ettik. Hastalara ait yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, solunum sayısı, Glasgow koma skoru, ateş, nabız, oksijen saturasyonu, laktat, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin, lökosit, trombosit, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil, lenfosit, PLR değerlerinin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılan verilerin yaş, diastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı, nabız, potasyum, hemoglobin, lökosit, trombosit, RDW, nötrofil sayısı olduğunu tespit ettik. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında normal dağılan verileri bağımsız iki örnek t-testi ile değerlendirdik. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testini kullandık. Hastaların mortalite durumlarına göre qSOFA skorlarını Chi-square testiyle değerlendirdik. Mortalite üzerine bağımsız faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yaptık. $p < 0,05$ değerini istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik.

4. BULGULAR

Geriye dönük olarak elde ettiğiniz sonuçlara göre 1 Ağustos 2014 - 1 Ağustos 2016 tarihleri arasında acil servisimizde 131 hasta sepsis ve septik şok tanısı almıştı. Hastaların %57,3'ü (n=75) kadın, %42,7'si (n=56) erkekti (Şekil 1).



Hastaların %45'i (n=59) 30 gün içerisinde ex olmuştu (Şekil 2).



Hastaların %30,5'inin (n=40) acil serviste invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Hastaların GKS puanlarına göre dağılımlarını Tablo 2'de özetledik. Buna göre hastaların yarısından fazlası (%58) GKS puanı 15'ti.

Tablo 2. Hastaların Glasgow Koma Skalası puanlarına göre dağılımı

| GKS Puanı | Sıklık (n) | Yüzde (%) |
|-----------|------------|-----------|
| 3 | 3 | 2,3 |
| 4 | 1 | ,8 |
| 5 | 5 | 3,8 |
| 6 | 5 | 3,8 |
| 7 | 2 | 1,5 |
| 8 | 5 | 3,8 |
| 9 | 4 | 3,1 |
| 10 | 7 | 5,3 |
| 11 | 8 | 6,1 |
| 12 | 5 | 3,8 |
| 13 | 5 | 3,8 |
| 14 | 5 | 3,8 |
| 15 | 76 | 58,0 |
| Toplam | 131 | 100,0 |

30 gün içerisinde mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında normal dağılan veriler olan yaş, diastolik kan basıncı, nabız, potasyum, hemoglobin, lökosit, trombosit, RDW, nötrofil yönünden farklılık olup olmadığını bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirdik. Buna göre iki grup arasında sistolik (p=0,013) ve diastolik kan basıncı yönünden anlamlı farklılık saptadık (p=0,045).

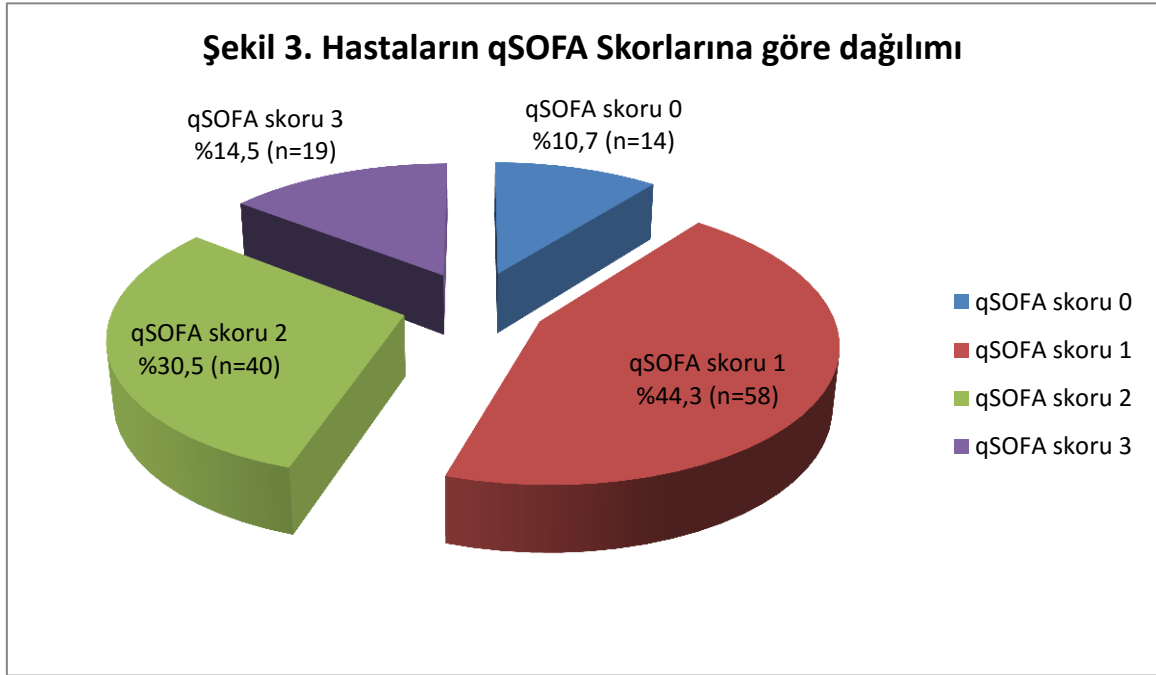
Normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmayı non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile değerlendirdik. Buna göre iki grup arasında Glasgow Koma Skalası puanı (p<0,001) ve BUN (p<0,001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Solunum sayısı (p=0,503), ateş (p=0,588), pulse oksijen saturasyonu (p=0,172), kreatinin (p=0,082), hemoglobin (p=0,541), MPV (p=0,593), lenfosit (p=0,478), PLR (p=0,821) ve laktat düzeyi (p=0,120) yönünden ise anlamlı fark saptamadık.

Mortalite olan ve olmayan gruplara ait normal dağılan veriler için ortalama±standart sapma(SS) ve normal dağılmayan veriler için ortanca(çeyrekler arası aralık-IQR) değerlerini Tablo 3’de gösterdik.

Tablo 3. Mortalite olan ve olmayan gruplara ait veriler (normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma(SS) ve normal dağılmayan veriler için ortanca(çeyrekler arası aralık-IQR) değerleri)

| Parametre | Mortalite yok | Mortalite var | p değeri |
|------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| Diastolik | 70,29±22,44 | 62,59±20,65 | 0,045 |
| Sistolik | 128,36±35,91 | 111,75± 39,12 | 0,002 |
| Yaş | 82,40±7,9 | 81,90±7,72 | 0,714 |
| Solunum sayısı | 22(10) | 24(8) | 0,503 |
| Ateş | 36,9(1,95) | 37(1,01) | 0,588 |
| Nabız | 100,01±22,53 | 106,61±23,22 | 0,103 |
| SpO2 | 85(13) | 83(20) | 0,172 |
| Laktat | 1,95(1,60) | 2,30(1,80) | 0,120 |
| BUN | 28,1(33,65) | 46,8(54) | <0,001 |
| Kreatinin | 1,18(1,22) | 1,79(1,99) | 0,082 |
| Sodyum | 135(7) | 136(12) | 0,498 |
| Potasyum | 4,26±0,76 | 4,47±0,71 | 0,108 |
| Hemoglobin | 12,55±2,41 | 12,25±2,26 | 0,541 |
| Lökosit | 12,24±7,01 | 13,77±6,90 | 0,213 |
| Trombosit | 208,11±95,65 | 217,79±95,42 | 0,565 |
| RDW | 15,50±2,59 | 15,95±2,87 | 0,774 |
| MPV | 7,53(1,43) | 7,56(1,57) | 0,593 |
| Nötrofil | 10,12±6,39 | 11,62±6,79 | 0,197 |
| Lenfosit | 0,94(0,90) | 1,01(1,25) | 0,478 |
| PLR | 207,60(189,63) | 168,31(209,83) | 0,821 |
| GKS | 15(1) | 13(7) | <0,001 |

Hastaların qSOFA skorlarına göre dağılımlarını şekil 3'te özetledik.



Buna göre hastaların en sık (%44,3) qSOFA skorunun 1 olduğunu tespit ettik.

Hastaların enfeksiyon kaynaklarını Tablo 4'te özetledik. Tabloda hastaların oranlarının toplamının %100 olmamasını bir hastanın birden fazla enfeksiyon kaynağı olmasına bağladık. Hastaların en sık enfeksiyon kaynakları pnömoni (%68,7) ve idrar yolu (%45).

Tablo 4. Hastaların enfeksiyon kaynakları

| Enfeksiyon kaynağı | % (n) |
|--------------------------|-----------|
| Pnömoni | 68,7 (90) |
| İdrar yolu enfeksiyonu | 45 (59) |
| Odak yok | 3,8 (5) |
| Kolanjit | 3,1 (4) |
| Pankreatit | 3,1 (4) |
| Gastroenterit | 0,8 (1) |
| Dekübit | 0,8 (1) |
| Sakrumda apse | 0,8 (1) |
| Akciğerde apse | 0,8 (1) |
| İleus | 0,8 (1) |
| Kateter yeri enfeksiyonu | 0,8 (1) |

*Hastalarda birden fazla hastalık saptanmıştır.

Hastaların özgeçmiş sorgularından elde edilmiş komorbid hastalıklarına yönelik bilgileri Tablo 5'te özetledik. Buna göre hastaların en sık ek hastalıkları hipertansiyon (%61,1), koroner arter hastalığı (%27,5), diabetes mellitustu (%26,7).

Tablo 5. Hastaların ek hastalıkları

| Ek hastalık | % (n) |
|-----------------------------|--------------|
| Hipertansiyon | 61,1 (80) |
| Koroner arter hastalığı | 27,5 (36) |
| Diabetes mellitus | 26,7 (35) |
| Alzheimer | 25,2 (33) |
| Konjestif kalp yetmezliği | 23,7 (31) |
| Geçirilmiş SVO | 19,8 (26) |
| KOAH | 19,1 (25) |
| Disritmi | 13,7 (18) |
| Demans | 9,9 (13) |
| Hipotiroidi | 9,9 (13) |
| Hiperlipidemi | 9,2 (12) |
| Kronik böbrek yetmezliği | 7,6 (10) |
| Parkinson | 7,6 (10) |
| Kompanse böbrek hastalığı | 6,1 (8) |
| Akciğer cA | 4,6 (6) |
| Prostat cA | 4,6 (6) |
| Benign prostat hiperplazisi | 4,6 (6) |
| Beyinde kitle | 4,6 (6) |
| Pacemaker | 3,1 (4) |
| Meme cA | 2,3 (3) |
| Larinks cA | 1,5 (2) |
| Astım | 1,5 (2) |
| Aortik kapak replasmanı | 0,8 (1) |
| Romatoid artrit | 0,8 (1) |
| Geçirilmiş subdural | 0,8 (1) |
| ALS | 0,8 (1) |
| Geçirilmiş GİS kanama | 0,8 (1) |
| Epilepsi | 0,8 (1) |
| Aort anevrizması | 0,8 (1) |
| Gut | 0,8 (1) |
| Safra yolunda stent | 0,8 (1) |
| Squamos cA | 0,8 (1) |
| Renal cell cA | 0,8 (1) |
| Kolon cA | 0,8 (1) |
| Karaciğer cA | 0,8 (1) |
| Mide cA | 0,8 (1) |

Hastalara acil serviste başlanan tedavileri Tablo 6’te özetledik. Buna göre acil serviste hastalara en sık başlanan tedaviler oksijen (%58), antibiyotik (%55,7) ve bronkodilatördü (%55).

Tablo 6. Hastalara acil serviste ilk başlanan tedaviler

| Tedavi | % (n) |
|--------------------------|--------------|
| Oksijen | 58 (76) |
| Antibiyotik | 55,7 (73) |
| Bronkodilatör | 55 (72) |
| İntravenöz hidrasyon | 40,4 (53) |
| Parasetamol | 32,8 (43) |
| Furosemid | 29,8 (39) |
| Metilprednisolon | 15,3 (20) |
| DMAH | 9,9 (13) |
| Diltiazem | 6,9 (9) |
| CPR | 6,1 (8) |
| İntravenöz nitrogliserin | 5,3 (7) |
| Potasyum replasmanı | 3,8 (5) |
| Dekstroz | 3,8 (5) |
| Hipertonik mayi | 3,1 (4) |
| Hemodiyaliz | 2,3 (3) |
| Digoxin | 2,3 (3) |
| Atropin | 1,5 (2) |
| Dopamin | 1,5 (2) |
| Nötralize mayi | 1,5 (2) |
| Deksketoprofen | 1,5 (2) |
| Kristalize insülin | 1,5 (2) |
| NaHCO ₃ | 1,5 (2) |
| Adrenalin | 0,8 (1) |
| Noadrenalin | 0,8 (1) |
| Amiodaron | 0,8 (1) |
| Asetilsalisilik asit | 0,8 (1) |
| Ranitidin | 0,8 (1) |
| Granisetron | 0,8 (1) |
| Levatirasetam | 0,8 (1) |

Hastaların qSOFA skorlarına göre mortalite durumlarını Chi-square testiyle değerlendirdik. Buna göre gruplar arasında qSOFA skorlarına göre anlamlı farklılık saptadık ($p<0,001$). Mortalite ve qSOFA arasında ise pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon katsayısı 0,321).

Mortalite üzerine bağımsız olarak etkili faktörleri saptamaya yönelik lojistik regresyon analizi yaptık. Analiz sonuçlarını Tablo 7’da gösterdik. Buna göre hiçbir parametrenin mortalite üzerine bağımsız risk faktörü olmadığını saptadık.

Tablo 7. Lojistik regresyon analizi

| Değişkenler | OR | CI | | p değeri |
|-------------|-------|------|-------|----------|
| | | Alt | Üst | |
| Kreatinin | ,828 | ,584 | 1,175 | ,291 |
| SpO2 | ,974 | ,938 | 1,011 | ,167 |
| Sodyum | ,971 | ,932 | 1,011 | ,151 |
| Notrofil | 1,016 | ,768 | 1,344 | ,913 |
| Diastolik | 1,000 | ,968 | 1,032 | ,980 |
| RDW | 1,073 | ,915 | 1,258 | ,387 |
| Nabiz | 1,009 | ,990 | 1,029 | ,347 |
| Potasyum | 1,280 | ,724 | 2,262 | ,395 |
| GKS | ,843 | ,699 | 1,018 | ,076 |
| BUN | 1,017 | ,997 | 1,037 | ,101 |
| Sistolik | ,992 | ,973 | 1,012 | ,443 |
| Lökosit | 1,016 | ,779 | 1,327 | ,904 |
| qSOFA | 1,238 | ,589 | 2,602 | ,572 |

OR: Odds ratio (Odds oranı), CI: Confidence interval (Güven aralığı)

5. TARTIŞMA

Sepsis ve septik şok, dünyada ölümün önde gelen nedenlerinden olarak gösterilmekle birlikte tedavi maliyetleri de oldukça yüksek hastalıklardır. (1) Özellikle geriatric yaş grubunda sepsisin klinik özelliklerinin daha genç yaşta hastalara göre farklılık arz ettiği gösterilmiştir. (50) Geriatric hastaların yıllar içerisinde artan acil servis başvuruları göz önünde bulundurulduğunda bu yaş grubundaki hastaların sistemik enfeksiyonlarının acil bakımlarına da özel bir yaklaşım gerektiği kanaatindeyiz. (3) Bu amaçla çalışmamızda hastaların acil servise ilk başvurusunda alınan kan değerlerinden PLR ve laktat düzeylerinin bu hastaların prognozunu öngörmede kullanılabilir bir yöntem olup olmadığını değerlendirdik. Sonuçta 30 gün içerisinde mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında PLR ve laktat düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık (sırasıyla $p=0,821$ ve $p=0,120$). Bununla birlikte iki grup arasında qSOFA skorları yönünden anlamlı farklılık ($p<0,001$) ve mortalite ile qSOFA skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptadık.

Çalışmamız dahil edilen hastaların %57,3'ü kadın hastalardı. Literatürde bu konudaki önceden yayınlanmış çalışmalara baktığımızda Yılmaz ve arkadaşları, acil servise başvuran bakteriyel enfeksiyon hastalarında yaptığı çalışmada geriatric hastaların %61,5'inin erkek olduğunu bildirmiştir. (51) Romero-Ortuno ve arkadaşlarının çalışmasında ise geriatric hastaların %57,5'inin kadın olduğu bildirilmiştir. (52) Hastane istatistiklerimize göre 01.08.2014 ile 01.08.2016 tarihleri arasında erişkin acil servisimize başvurmuş 62739 hastanın %59,3'ü kadın hastalardı. Çalışmamıza aldığımız hastaların kadın ağırlıklı olmasının, acil servisimize başvuran kadın hasta sayısının erkeklerden fazla olmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 30 günlük mortaliteyi %45 olarak saptadık. Safari ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan SOFA skoruyla ilgili çalışmasında, ortalama yaşı $68,36 \pm 18,62$ olan hasta grubunda 30 günlük mortalite %51,43 olarak bulunmuştur. (53) Chen ve arkadaşlarının pnömoni tanılı hastalar üzerinde qSOFA, CRB-65 ve CRB kriterlerinin prediktif performansını ölçtüğü çalışmasında 28 günlük mortalite %33 olarak tespit edilmiştir. (54) Çalışmamızın sonuçları mortalite anlamında literatürün ortalama oranlarına benzer şekildeydi.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık 3'te birinde mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmuştu. Sarkari ve arkadaşlarının çalışmasında California'da ciddi sepsis nedeniyle acil servisten yatırılmış ve "resüsite etmeyin" talimatı olmayan hastaların %41,4'üne, bu talimatı olan hastaların %32,6'sına mekanik ventilasyon uygulandığı saptanmıştır. (55) Benzer şekilde Bhat ve arkadaşları da ciddi sepsis tanısı almış hastaların %41,5'inde hastanede mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu göstermiştir. (56) Dettmer ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların %39,9'una acil serviste mekanik ventilasyon uygulandığı bulunmuştur. (57)

Çalışmamızda hastaların %42'sinin GKS puanı 14 ve 14'ün altındaydı. Wilson ve arkadaşlarının acil serviste sepsis tanısı almış; ortalama yaşı 55,9 (14,8) olan hastalar üstünde yapmış oldukları çalışmada hastaların %73,7'sinin GKS puanı 15'in altındaydı. (58) Akilli ve arkadaşlarının acil servise başvurmuş, ortalama yaşı 74 olan kritik hastalar üstünde yaptığı çalışmada ise ortalama GKS 12 olarak bulunmuştur. (59) Rathour ve arkadaşlarının 200 sepsis hastası üstünde yaptığı çalışmada hastaların %23'ünün GKS'unun 9 ve altında olduğu bulunmuştur. (60) Çalışmamızdaki hastaların GKS puanlarının literatürdeki diğer çalışmalara göre bir miktar daha yüksek olduğunu tespit ettik. Literatürle olan bu farklılığın çalışmaya aldığımız hastaların bilinç durumlarının daha iyi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın GKS sonuçları her ne kadar literatürdeki benzer çalışmalara göre daha yüksek olsa da %42'sinin GKS'sinin 14 ve altında olması hastaların qSOFA kriterlerine göre 1 puan almasına yol açmıştır.

Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında normal dağılan verilerden sistolik ve diastolik kan basıncı yönünden anlamlı fark saptadık (sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,002$). Benzer şekilde Valencia ve arkadaşları da acil serviste sepsis tanısı almış 65 yaş üstü hastalarda mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında ortalama arterial basınç yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptamıştır. (50) Çalışmamızın sonuçları bu yönden literatürle uyumludur. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki sistolik kan basıncının 100 mmHg ve altında olmasının qSOFA kriterlerinden bir puan alınmasına neden olur. Bu yüzden iki grup arasında sistolik kan basıncı yönünden anlamlı farklılık çıkmasının beklenen bir durum olduğu kanaatindeyiz.

İki grup arasında, normal dağılım göstermeyen verilerden olan GKS ve BUN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p<0,001$). Nowak ve arkadaşları ise acil serviste sepsis tanısı almış hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada

hemodinamik parametrelerine göre kümelendirdikleri, yüksek mortalite ve düşük mortalite gözlenen gruplar arasında BUN değerleri yönünden anlamlı fark saptamamıştır. Aradaki bu farklılığın Nowak ve arkadaşlarının çalışmasında 65 yaş altındaki hastaların da dahil edilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. (61) Çalışmamıza benzer şekilde Uluöz ve arkadaşlarının 55 yaş üzeri hastalarda yaptığı çalışmada GKS düzeyleri arasında mortalite gözlenen (10,36±4,9) ve gözlenmeyen (13,6±2,5) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı bildirilmiştir (p<0,001). (62) Zaten qSOFA skorlama sisteminin bileşenlerinden biri de GKS'nun 15'in altında olmasıdır. Çalışmamızın sonuçları bu yönden literatürle uyumludur.

Çalışmamızda akciğer (%87,7) ve üriner sistem (%45) en sık iki enfeksiyon kaynağıydı. Carpio ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların enfeksiyon odakları en sık üriner sistem (%34,1) ve akciğer (%30,7) olarak bildirilmiştir. (63) Mayr ve arkadaşlarının derlemesinde de ciddi sepsis hastalarındaki en sık iki odağın akciğer ve üriner sistem olduğu ifade edilmiştir. (64)

Çalışmamızda en sık üç komorbidite hipertansiyon (%61,1), koroner arter hastalığı (%27,5) ve diyabet (%26,7). Logoglu ve arkadaşları acil servise başvuran 65 yaş üstü hastalarda en sık komorbiditelerin hipertansiyon (%40,8), koroner arter hastalığı (%26,6) ve diyabet (%22,4) olduğunu bildirmiştir. (65) Sonuçlarımız bu yönden literatürle benzerdi.

Çalışmamızda acil serviste en sık uygulanan tedavi ajanı antibiyotiklerdi. Kuan ve arkadaşlarının çalışmasında acil serviste sepsis hastalarına en sık uygulanan tedavinin antibiyotikler olduğu gösterilmiştir. (66)

Çalışmamızda iki grup arasında qSOFA skorları yönünden anlamlı farklılık mevcuttu. Bununla birlikte lojistik regresyon analizinde qSOFA'yı, mortalitenin bağımsız bir belirteci olarak tespit edemedik. Wang ve arkadaşlarının 477 acil hastası üzerinde yaptığı çalışmada qSOFA skorlarının mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı biçimde farklı olduğu gösterilmiştir (p<0,001). (67) Benzer şekilde Singer ve arkadaşları da qSOFA skorlarıyla hastane yatışı, yatış süresi ve hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişkili bulmuştur. (68) Vincent ve arkadaşları da qSOFA'yı klinisyene hastanın klinik gidişatını belirlemede yol gösterici olabileceğini fakat sepsisin iyi bir belirteci olamayacağını bildirmiştir. Çünkü yazarların görüşüne göre qSOFA puanı 2 ve üzerinde olan hastaların çoğunda sepsis olmayabilir, bu hastalarda ciddi kalp

yetmezliği, kritik pulmoner emboli ve benzeri non-enfeksiyöz durumlar da bulunabilir. (69)

Çalışmamızda sepsis ve septik şok hastalarında mortalite gözlenen-gözlenmeyen gruplar arasında PLR yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0,821$). Zencir ve arkadaşları PLR'nı infektif endokarditte hastane içi mortalite gözlenen grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulmuştur ($p=0,008$). (70) Çalışmamıza benzer şekilde Duman ve arkadaşları da sepsis, septik şok ve ciddi sepsis hastaları arasında PLR yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır ($p=0,737$). Ayrıca yazarlar sepsis hastalarında mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında PLR yönünden anlamlı fark saptamamıştır ($p=0,336$). PLR, inflamatuvar ve infeksiyöz süreçlerde düşük maliyetli, kolay uygulanabilir bir belirteç olarak gösterilmekle birlikte çalışmamızla Duman ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa yol açmamıştır. (71, 72) Bu nedenle PLR'nin mortaliteyi gösterme yönünden klinisyene ne derece fayda sağlayacağına ilişkin başka çalışmalara da ihtiyaç olduğu görüşüdeyiz.

Çalışmamızda hastaların acil serviste ilk bakılan laktat düzeylerinin mortalite gözlenen grupta gözlenmeyen gruba göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bununla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,120$). Varis ve arkadaşlarının 513 septik şok hastasında yaptığı çalışmada hastalarda ilk bakılan laktat düzeyi 2 mmol/l üzerinde olan ve 2 mmol/l ile altında olan gruplar arasında 90 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bununla birlikte yazarlar, başlangıç laktat düzeyinin mortalite üzerinde bağımsız risk faktörü olmadığını belirtmiştir. (73) Varis ve arkadaşlarının çalışmasıyla çalışmamız göz önünde bulundurulduğunda hastaların seri laktat ölçümlerinin başlangıçta tek bakılan laktat düzeyine göre klinisyene mortaliteyi öngörmek yönünde daha fazla yarar sağlayacağı inancındayız.

6. KAYNAKLAR

- 1) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310, 2001.
- 2) Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 41:1167-1174, 2013.
- 3) Akbuga Ozel B, Mamak Ekinici EB, Kayıpmaz AE, Kocalar ÜG, Çelikel E, Kavalcı C. analysis of the use of resources and features of presentations and the trends in geriatric patients presenting to the emergency department: 2011-2015. *Turk J Geriatr* 19: 154-161, 2016.
- 4) Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37: 1670-1677, 2009.
- 5) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 801-810, 2016.
- 6) Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med* 57: 291-295, 2011.
- 7) Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dagli M, Basturk A, Kozanhan B, Gur M, Senocak E, Kos M. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20: 1467-1473, 2016.
- 8) Toptas M, Akkoc İ, Savas Y, Uzman S, Toptas Y, Can MM. Novel hematologic inflammatory parameters to predict acute mesenteric ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27: 127-130, 2016.
- 9) Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil lymphocyte ratio and plateletlymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc* 65: 1283-1287, 2015.

- 10) Kilic E, Rezvani A, Toprak AE, Erman H, Ayhan SK, Poyraz E, Ozaras N. Evaluation of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis. *Dicle Medical Journal* 43: 241-247, 2016.
- 11) Gunduz S, Mutlu H, Tural D, Yıldız Ö, Uysal M, Coskun HS, Bozcuk H. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 11: 288-292, 2015.
- 12) Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med* 32: 2077, 2006.
- 13) Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112: 235-243, 1997.
- 14) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864–874, 1992.
- 15) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. International sepsis definitions conference SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Intensive Care Med* 29: 530-538, 2003.
- 16) Artero A, Rafael Zaragoza R, Nogueira JM. Epidemiology of severe sepsis and septic shock. *Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer* (Fernandez R., ed). InTech. Chapter 1, 3-24. 2012. Erişim: (<http://www.intechopen.com>) Erişim tarihi: 20.04.2017
- 17) 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.
- 18) Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet* 365: 63-78, 2005.
- 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) Esper A.M, Martin G.S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 13: 120, 2009.
- 21) 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.

- 22) Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457, 1991.
- 23) Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420: 885-891, 2002.
- 24) DeBacker D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 98-104, 2002.
- 25) Rao LV, Pechet L. Wallach's interpretation of diagnostic tests. Laboratory tests. (Williamson MA, Snyder LM, ed) 10'uncu baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 765- 1202, 2014.
- 26) Rao LV, Pechet L. Wallach's interpretation of diagnostic tests. Respiratory, metabolic, and acid-base disorders. (Williamson MA, Snyder LM, ed) 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 672-729, 2014.
- 27) Türk Hematoloji Derneği Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/YDPS-10-5-2100.pdf>) Erişim tarihi: 09.12.2015.
- 28) DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 32: 274-278, 2000.
- 29) Uludağ Yanaral T. Yoğun bakım hastalarında prokalsitonin ve C-reaktif proteinin prognostic anlamının APACHE II ve SOFA skorlarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, T.C.S.B. Haseki EAH, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, 2009.
- 30) 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.
- 31) Gauer RL, Bragg F. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician* 88: 44-53, 2013.
- 32) Gürol G, Çiftçi İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* 25: 521-525, 2015.
- 33) Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, Bağcı S, Küçükşen S. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 18: 731-735. 2015.
- 34) Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F, Özçiçek A, Akbaş EM, Özbiçer A, Demirtaş L, Türk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than

- neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 17: 391-396. 2013.
- 35) Açmaz G, Aksoy H, Ünal D, Özyurt S, Cingillioğlu B, Aksoy Ü, Müderris İ. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 1689-1692, 2014.
- 36) Durmuş E, Kivrak T, Gerin F, Sünbül M, Sarı İ, Erdoğan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol* 105: 606-613, 2015.
- 37) 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.
- 38) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 19: 1368-1377, 2001.
- 39) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580-637, 2013.
- 40) Phipers B, Pierce TJM. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6: 128-132, 2006.
- 41) De Keijzer MH, Brandts RW, Brans PGW. Evaluation of a biosensor for the measurement of lactate in whole blood. *Clin Biochem* 32: 109–112, 1999.
- 42) 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.
- 43) Bakker J. Blood lactate levels. *Curr Opin Crit Care* 5: 234–239. 1999.
- 44) Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22: 6–16, 1996.
- 45) Kellum JA. Acid base physiology in the post Copernican era. *Curr Opin Crit Care* 5: 429–435, 1999.

- 46) 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.
- 47) Weil MH, Ruiz CE, Michaels S, Rackow EC. Acid–base determinants of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 13: 888–892, 1985.
- 48) Bellomo R, Ronco C. The pathogenesis of lactic acidosis in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 5: 452–457, 1999.
- 49) Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. A controlled clinical trial of dichloracetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327: 1564–1569, 1992.
- 50) Valencia AM, Vallejo CE, Alvarez ALL, Jaimes FA. Attenuation of the physiological response to infection on adults over 65 years old admitted to the emergency room. *Agin Clin Exp Res* (epub). 2016
- 51) Yılmaz H, Duran L, Yanık K, Altuntaş M, Sünbül M. Differences in the effectiveness of serum biomarkers for the diagnosis of bacterial infections in adult and elderly patients admitted to the emergency department. *Turk J Med Sci* 45: 553-557, 2015.
- 52) Romero-Ortuno R, Silke B. Use of a laboratory only score system to define trajectories and outcomes of older people admitted to the acute hospital as medical emergencies. *Geriatr Gerontol Int* 13: 405-412, 2013.
- 53) Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk J Emerg Med* 16: 146-150, 2016.
- 54) Chen YX, Wang JY, Guo SB. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care* 20: 167, 2016.
- 55) Sarkari NN, Perman SM, Ginde AA. Impact of early do-not-attempt-resuscitation orders on procedures and outcomes of severe sepsis. *J Crit Care* 36: 134-139, 2016.
- 56) Bhat SR, Swenson KE, Francis MW, Wira CR. Lactate clearance predicts survival among patients in the emergency department with severe sepsis. *West J Emerg Med* 16: 1118-1126, 2015.

- 57) Dettmer MR, Mohr NM, Fuller BM. Sepsis-associated pulmonary complications in emergency department patients monitored with serial lactate: an observational cohort study. *J Crit Care* 30: 1163-1168, 2015.
- 58) Wilson DK, Polito CC, Hbaer MJ, Yancey II A, Martin GS, Isakov A, Anderson BJ, Kundel V, Sevransky JE. Patient factors associated with identification of sepsis in the ED. *Am J Emerg Med* 32: 1280-1281, 2014.
- 59) Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, Akinci E, Dunder ZD, Cander B. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes *Am J Emerg Med* 32: 1476-1480, 2014.
- 60) Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med* 61: 235-242, 2015.
- 61) Nowak RM, Reed BP, Nanayakkara P, DiSomma S, Moyer ML, Millis S, Levy P. Presenting hemodynamic phenotypes in ED patients with confirmed sepsis. *Am J Emerg Med* 34: 2291-2297, 2016.
- 62) Uluöz HO, Sebe A, Ay MO, Topal Y, Açıkalin A, Gülen M, Acehan S. The relationship between inflammatory reagents and mortality in patients over the age of 55 hospitalised in the internal medicine intensive care unit from the emergency service. *JAEM* 12: 13-18, 2013.
- 63) Carpio R, Zapata J, Spanuth E, Hess Georg. Utility of presepsin as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta* 450: 169-175, 2015.
- 64) Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5: 4-11, 2014.
- 65) Loğoğlu A, Ayrik C, Köse A, Bozkurt S, Demir F, Narcı H, Karaaslan U. Analysis of non-traumatic elderly patient presentations to the emergency department. *Turk J Emerg Med* 13: 171-179, 2013.
- 66) Kuan WS, Ibrahim I, Leong BSH, Jain S, Lu Q, Cheung YB, Mahadevan M. Emergency department management of sepsis patients: a randomized, goal-oriented, noninvasive sepsis trial. *Ann Emerg Med* 67: 367-378, 2016.

- 67) Wang JY, Chen YX, Guo SB, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick sepsis-related organ failure assesment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med* 34: 1788-1793, 2016.
- 68) Singer AJ, Thode HC. Jr, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA scores predict mortality in adult emergency department patients with and without suspected infection. *Ann Emerg Med* 69: 475-479, 2017.
- 69) Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care* 20: 210, 2016.
- 70) Zincir C, Akpek M, Senol S, Selvi M, Onay S, Cetin M, Akgullu C, Elbi H, Gungor H. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis. *Kaohsiung J Med Sci* 31: 632-638, 2015.
- 71) Afyon M. Platelet-to-lymphocyte ratio as a cost-effective and easily measurable marker. *Cukurova Med J* 41: 610-611, 2016.
- 72) Duman A, Akoz A, Kapci M, Ture M, Orun S, Karaman K, Turkdogan KA. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase. *Am J Emerg Med* 34: 2167-2171, 2016.
- 73) Varis E, Peetila V, Poukkanen M, Jakob SM, Karlsson S, Perner A, Takala J, Wilkman E. Evolution of blood lactate and 90-day mortality in septic shock. A post hoc analysis of the finnaki study. *Shock* (epub) 2016.