T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE SEPSİS KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN TÜRÜNÜ BELİRLEMEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gülsüm İNCE TOPRAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

ACİL SERVİSE SEPSİS KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALARIN TÜRÜNÜ BELİRLEMEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gülsüm İNCE TOPRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazımı sırasında bana yol gösteren, bilgi ve birikimlerini aktaran değerli tez hocam Prof. Dr. Nefise ÖZTOPRAK ÇUVALCI'ya,

Hekimliğin detaylarda gizli olduğunu her fırsatta dile getiren, iyi bir hekim olma konusunda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Derya SEYMAN'a,

Eğitim süreci boyunca her zaman desteğini hissettiğim, karşılaştığım zorluklar karşısında bilgi ve birikimiyle hep yanımda olan sevgili hocam Doç. Dr. Ayşegül SEREMET KESKİN'e

Hekimlik sanatı, hasta-hekim ilişkisi yaklaşımı ile yeterli teorik ve klinik bilgi ve beceriye erişmemdeki katkıları çok büyük olan, hep gelişmeye teşvik eden saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kübra DEMİR ÖNDER'e

Hiçbir zaman bildiği ile yetinmemeyi öğreten, sürekli okumaya teşvik eden, her durumda yardımıma koşan sevgili Başasistan Uzm. Dr. Hande BERK CAM'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tecrübeleriyle her zaman yardımcı olan kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Asistanlık hayatım boyunca birçok anı biriktirdiğim, arkadaşlıklarıyla, dostluklarıyla yanımda olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde görevli olan, birlikte çalıştığım tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve hastane personellerimize,

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini esirgemeyen biricik eşim ve canım aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Gülsüm İNCE TOPRAK

Antalya / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANIMI 3
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİ 5
2.3. PATOFİZYOLOJİ 6
2.3.1. Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesi 6
2.3.2. Vasküler Endotelyal ve Koagulasyon Sistemi 7
2.3.3. Kompleman Sistemi 7
2.4. KLİNİK VE TANI 8
2.4.1. Sepsiste Laktat 10
2.4.2. Sepsiste Total Kan Sayımı Değişiklikleri 10
2.4.3. Sepsiste Prokalsitonin, CRP ve Albumin 11
2.4.3.1. CRP 11
2.4.3.2. Albumin 11
2.4.3.3. Prokalsitonin 12
2.4.3.4. Skorlama sistemleri 13
2.5. TEDAVİ 15
2.5.1. Destek Tedavi 16
2.5.2. Antimikrobiyal Tedavi 16

2.6. PROGNOZ 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 21
3.2. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ 21
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR 39
7. KAYNAKLAR 42
8. EKLER 51
8.1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU 51
9. ÖZGEÇMİŞ 53

KISALTMALAR DİZİNİ

ADAMTS-13 : A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats-13

APACHE-II : Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II

APTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

C3a : Kompleman-3a

C5a : Kompleman-5a

C5b-9 : Membran atak kompleksi

CD4 : Yatdımcı T hücre

CD8 : Sitotoksik T hücre

CRP : C-reaktif protein

DIC : Disseminated Intravascular Coagulation

DKB : Diastolik Kan Basıncı

DM : Diabetes Mellitus

GSBL : Genişlemiş Spektrumlu B-laktamaz

HT : Hipertansiyon

IL-1 β : İnterlökin-1 Beta

IL-6 : İnterlökin-6

iNOS : İndiklenebilir Nitrik oksit sentaz

INR : International Normalized Ratio

IVDU : Intravenous drug users, Damar içi madde bağımlılığı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPZ : Karbapenemaz

LYM : Lenfosit

MDR : Multi-Drug resistance, çoklu ilaca dirençli

MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MRSA : Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

NEU : Nötrofil

NLR : Nötrofil/lenfosit oranı

NPD : Negatif Prediktif Değer

NO : Nitrik oksit

PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCT : Prokalsitonin

PLR : Platelet/Lenfosit oranı

PLT : Platelet, Trombosit

PPD : Pozitif Prediktif Değer

PRRs : Pattern-Recognition Receptors

qSOFA : quick Sequential Organ Failure Assessment

ROC : Receiver Operating Characteristics

SARUS : Hastane Bilgi Sistemi

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SS : Solunum Sayısı

SSS : Santral Sinir Sistemi

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ÜSE : Üriner Sistem Enfeksiyonu

vWF : von Willebrand faktör

WBC : White blood cell

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

YDE : Yumuşak Doku enfeksiyonu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. SIRS kriterleri 3

Tablo 2. SOFA skoru 4

Tablo 3. PCT eşik değerleri 13

Tablo 4. APACHE-II skorlama sistemi 14

Tablo 5. Pitt bakteriyemi skoru 15

Tablo 6. Hastaların cinsiyete özgü yaş, yatış yeri, mortalite durumu ve mortalite süresinin değerlendirilmesi 24

Tablo 7. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre skorlama sistemlerinin ve mortalite varlığının değerlendirilmesi 25

Tablo 8. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi 26

Tablo 9. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı 27

Tablo 10. Hastaların kan kültür dışı kültürlerde üreyen mikroorganizmaların dağılımı 28

Tablo 11. Hastaların yatış yerine göre vital bulgularının, skorlama sistemlerinin ve mortalite varlığının değerlendirilmesi 30

Tablo 12. Hastaların mortalite durumuna göre vital bulgularının ve skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi değerlendirilmesi 30

Tablo 13. Hastaların yatış yerine göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi 31

Tablo 14. Gram negatif ve Gram pozitif kültür üremelerinin ayrımı için serum laktat düzeyinin ROC analiz sonuçları 32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı..... 28

Şekil 2. Kan kültürü dışı üreyen mikroorganizmaların dağılımı..... 29

Şekil 3. Serum laktat düzeyinin kan kültüründeki Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizma üremesini ayırt etme gücünün ROC analizi 33

ÖZET

"Acil Servise Sepsis Kliniği İle Başvuran Hastalarda Biyokimyasal Belirteçlerin Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Türünü Belirlemedeki Rolünün Araştırılması"

Amaç: Çalışmamızda acil servise sepsis kliniği ile başvuran quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) ≥2 olan ve kan kültür pozitifliği saptanan hastalardaki etken mikroorganizma türünü (Gram pozitif, Gram negatif bakteriler veya *Candida spp.* vb etkenleri) tahmin etmek açısından serumda laktat düzeyi, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve CRP/Albumin oranları ile birlikte Sequential Organ Failure Asses (SOFA), Pitt bakteriyemi skoru ve Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) skorlarının mortalite üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan çalışmamıza 01 Ocak 2019 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma hastanesi acil serviste qSOFA ile sepsis tanısı alan, başvusundan itibaren ilk altı saatte kan kültür pozitifliği mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olan hastalar dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik verileri, serum laktat düzeyi, CRP, PCT, NLR, PLR, CRP/Albumin oranları ve bu hastalardaki APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skoru, SOFA skoru kaydedildi. Hastalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü ile hastane içi mortalite durumu ve yatış yeri (servis ya da yoğun bakım ünitesi) karşılaştırıldı; ayrıca başvuru anındaki serum laktat düzeyi ile biyokimyasal parametlerin sepsisli hastalardaki mikroorganizma türünü öngördürücü etkisi araştırıldı.

Bulgular: İlgili döneme ait toplam 1074 hasta incelendi, dahil etme kriterlerine uyan 129 hasta çalışmaya alındı. Hastaların serum laktat düzeyleri kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü ile ilişkili bulundu **(p:0,004).** Gram negatif bakteri ve *Candida spp*. üremesi olan grupta serum laktat düzeyleri Gram pozitif bakteri üremesi olan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Serum laktat düzeyinin ≥3,25 mmol/L olmasının %65,1 duyarlılık ve %70,5 özgüllük ile Gram negatif bakteriyemi öngördürme özelliğine sahip olduğu saptandı (**p:0,001**). APACHE-II

skoru ve qSOFA skoru ile mikroorganizma türü arasında ilişki saptandı (**p:0,017** ve **p:0,004**). Mortalite oranlarının SOFA skoru, APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skoru ve hastane yatış süresi ile ilişkili olduğu saptandı (sırasıyla **p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,001**). Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda serviste yatan hastalara kıyasla biyokimyasal parametrelerden serum laktat düzeyleri ve NLR (sırasıyla **p:0,048; p:0,019**), skorlama sistemlerinden ise SOFA skoru, APACHE-II skoru ve Pitt bakteriyemi skoru anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla **p<0,001; p:0,015; p:0,004**).

Sonuç: Bu çalışma ile acil servise başvuran sepsisli hastalarda serum laktat değerinin etken mikroorganizma türünün; SOFA skoru, APACHE-II skoru ve Pitt bakteriyemi skorlarının ise mortalite durumunun ve yoğun bakım ünitesine yatış durumunun öngörülmesine katkı sağladığı saptandı. Sepsis gibi yüksek mortalite oranına sahip bir klinik tablo göz önüne alındığında serum laktat düzeyine bakılmasının; kısa sürede ve olası sepsis etkenine uygun antibiyotik tedavisinin başlanması açısından önemli bir yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, serum laktat düzeyi, Gram negatif bakteriyemi, Gram pozitif bakteriyemi, *Candida spp,* mortalite

ABSTRACT

"Investigation of the Role of Biochemical Markers in Predicting the Type of Microorganisms Isolated from Blood Culture in Patients Presenting to the Emergency Department with Sepsis"

Introduction: This study aimed to evaluate the predictive value of serum lactate, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and CRP/albumin ratio, together with the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Pitt bacteraemia score, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) score, for determining the causative microorganism (Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria, or *Candida spp*.) in patients who presented to the emergency department with sepsis (quick SOFA ≥ 2) and had positive blood cultures, and to analyse their effects on mortality.

Materıals and Methods: This retrospective observational study included patients who were diagnosed with sepsis by qSOFA in the Emergency Department of Antalya Training and Research Hospital between 1 January 2019 and 31 December 2022 and whose blood cultures taken within the first 6 h of admission grew microorganisms. Clinical and demographic data, serum lactate, CRP, PCT, NLR, PLR, and CRP/albumin ratios, together with APACHE-II, Pitt bacteraemia, and SOFA scores, were recorded. The type of microorganism isolated, mortality, and admission destination (ward vs intensive care unit, ICU) were compared. The predictive value of serum lactate and biochemical parameters for the microorganism type was analysed.

Results: A total of 1074 patients were screened, and 129 met the inclusion criteria. Serum lactate levels were associated with the isolated microorganism **(p:0,004);** levels were significantly higher in the Gram-negative bacteria and *Candida spp.* group than in the Gram-positive bacteria group. A lactate level $\geq 3{,}25$ mmol/L predicted Gram-negative bacteraemia with 65,1 % sensitivity and 70,5 % specificity **(p:0,001).** Both qSOFA and APACHE-II scores differed according to the microorganism type (**p: 0,004** and **p: 0,017**; respectively). Mortality was associated with SOFA, APACHE-II, and Pitt bacteraemia scores and length of

hospital stay (**p < 0,001; p < 0,001; p < 0,001; p < 0,001;** respectively). Patients admitted to the ICU had significantly higher lactate and NLR values (**p:0,048** and **p:0,019**; respectively) and higher SOFA, APACHE-II, and Pitt bacteraemia scores (**p < 0,001; p:0,015;** and **p: 0,004;** respectively) than those admitted to the ward.

Conclusıon: In patients presenting to the emergency department with sepsis, serum lactate contributed to predicting the causative microorganism, whereas SOFA, APACHE-II, and Pitt bacteraemia scores aided in predicting mortality and the need for ICU admission. Given the high mortality of sepsis, early measurement of serum lactate may facilitate prompt initiation of appropriate empiric antimicrobial therapy directed against the most likely pathogens.

Keywords: Sepsis; serum lactate; Gram-negative bacteraemia; Gram-positive bacteraemia; *Candida spp*; mortality.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, enfeksiyonun sebep olduğu patolojik, fizyolojik ve biyokimyasal bozukluklardan oluşan bir sendromdur. Gerçek insidansı net olarak bilinmemesine rağmen dünya çapındaki ölümlerin başlıca sebeplerindendir (1). Yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan acil bir durumdur (2).

Dünyada yaklaşık olarak 48,9 milyon sepsis tanısı alan hasta olduğu tahmin edilmektedir ve tüm ölümlerin %19,7'sini sepsisle ilişkili ölüm oluşturmaktadır (3). Sepsis gelişmesini takiben ilk saatlerde erken tanı ve uygun tedaviyle mortalite oranlarını azaltmak mümkündür (4). Ancak buna rağmen hastanede yatan sepsis hastalarının %26,7'sinin mortal seyrettiği tahmin edilmektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane içi maliyeti en yüksek durumlardan birinin sepsis olduğu raporlanmıştır (6).

Sepsis, enfeksiyon etkenine karşı konağın verdiği düzensiz yanıta bağlı gelişen hayatı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğudur. Organ fonksiyon bozukluğu, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) olarak adlandırılan skorlamadaki 2 ve/veya daha fazla puan artışı ile tanımlanabilir. Sepsis tanılı hastaların yatak başı ve acil serviste prognozunun belirlenmesi için qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) skorlama sistemi kullanılmaktadır. qSOFA, sistolik kan basıncı (SKB) düşüklüğü (<100 mm/Hg), solunum sayısı (SS) artışı (≥22/dk) ya da mental durum değişikliğiyle değerlendirilir. qSOFA'daki iki ve/veya daha fazla kriterin olması sepsisli hastada kötü prognozu gösterir. Septik şok ise, uygun ve yeterli intravenöz sıvı resüsitasyonuna rağmen, ortalama arteriyal kan basıncını (OAB) ≥65mm/Hg düzeyinde tutabilmek için vazopressör gereksinimi olması ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L olması olarak tanımlanır (1).

Sepsis nedeni ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda prognoz ve mortaliyeti öngörebilmek ve hastalığın ciddiyetini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri ve biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. SOFA skoru, APACHE-II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation-II) ve Pitt bakteriyemi skoru en sık kullanılan skorlama sistemleridir (7). Sepsiste dokuların bozulmuş oksijen kullanımına bağlı hiperlaktatemi gelişir (8). Sistemik inflamasyonda kandaki lökosit

(WBC-white blood cell) ve trombositlerde (PLT) değişiklikler olur. Lenfosit (LYM) sayısı azalır, nötrofil (NEU) sayısı artar ve trombosit sayısı azalır (9,10). Sepsisli hastalarda trombositopeni, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin çok tüketilmesi sebebi ile görülmektedir (10). Dolayısıyla sistemik inflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit (PLR) oranı gibi oranlar kullanılmaktadır (11). İnflamasyonun erken evresinde albumin seviyelerinin azalması, C-reaktif protein (CRP) seviyesinin artması nedeniyle CRP/albumin oranı da yine sistemik inflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer belirteçtir (12).

Sepsis hastane içi mortalitesi oldukça yüksek klinik bir tablodur. Erken tanı ve ilk bir saat içerisinde uygulanan antibakteriyel tedavi ile mortalite önemli ölçüde azalmaktadır (4). Sepsisli hastalarda erken dönemde etken olan mikroorganizma türü bilinmediği için hemen geniş antibakteriyel tedavi başlanmakta olup kan kültür sonucuna ve mikroorganizma türüne göre tedavi yeniden düzenlenmektedir. Ancak geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi antimikrobiyal direncin artmasına sebep olmaktadır (13). Sepsiste erken tanı ve etkin tedavi için, sepsis etkeni olan mikroorganizmanın kısa sürede saptanması, hem morbidite ve mortalitenin azaltılması hem de antimikrobiyal direncin önlenmesi açısından oldukça önemlidir (4).

Bu çalışmada Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servise başvuran qSOFA ile sepsis tanısı alan ve ilk altı saatte alınan kan kültürlerinde üreme saptanan hastalardaki etken mikroorganizma türünü (Gram pozitif veya Gram negatif bakteriler ile *Candida spp.* vb etkenleri) tahmin etmek açısından serumda laktat düzeyi, CRP, prokalsitonin (PCT), NLR, PLR, CRP/Albumin oranları ile birlikte SOFA, Pitt bakteriyemi skoru ve APACHE-II skorlarının değerlendirilmesinin mortalite üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANIMI

Sepsis, enfeksiyonun sebep olduğu patolojik, fizyolojik ve biyokimyasal anomalilerden oluşan bir sendromdur. Vücutta gelişen enfeksiyon; bakteriyemi, sepsis, septik şok ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) gibi değişken tablolara neden olabilir. Sepsis, enfeksiyon etkenine karşı konağın verdiği düzensiz yanıta bağlı gelişen hayatı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğudur. Sepsis tanımı 1991, 2001, 2016 ve 2021'de yapılan konsensuslarda revize edilmiştir.

İlk olarak 1991'de enfeksiyon ve inflamasyon durumunda gelişebilen sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrome) sepsis olarak adlandırılmıştır (14) (Tablo 1). Ancak SIRS tablosunun sadece enfeksiyona bağlı olarak gelişmediği bilinmektedir. Pankreatit, iskemi, travma gibi inflamasyon oluşturan diğer durumlarda da SIRS tablosu ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden SIRS kriterleri, sepsis için spesifik değildir.

Tablo 1. SIRS kriterleri

SIRS
Vücut sıcaklığı >38°C veya <36°C
Nabız >90/dk
SS >20/dk veya $PaCO_2$ <32 mm/Hg (4,3 kPa)
WBC >12000/ mm^3 ve ya >%10 olgunlaşmamış bant formasyonu

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

Sepsis, şüphenilen veya kanıtlanmış enfeksiyon odağına ek olarak SIRS kriterinden iki veya daha fazlasının bulunması olarak tanımlanmıştır.

Ağır sepsis; hipotansiyon, hipoperfüzyon veya organ disfonsksiyonun eşlik ettiği tablo olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise intravenöz sıvı ve vasopressöre dirençli hipotansiyonun eşlik ettiği tablo olarak tanımlanmıştır (15).

2001 yılında sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımları yeniden düzenlendi. Şiddetli sepsis tanımı; "organ fonksiyon bozukluğuyla koplike olan sepsis" olarak değiştirildi. Enfeksiyona ait bulgular genel, hemodinamik, inflamatuar, doku perfüzyon değişiklikleri, organ disfonksiyonu olarak sınıflandırıldı (16).

2016'da SIRS'ın komplikasyonsuz enfeksiyon ve sepsis ayrımında yeteri kadar yol gösterici olmaması nedeni ile sepsiste organ disfonksiyonun erken saptanabilmesi için SOFA skoru geliştirildi. Organ disfonskiyonu ise SOFA skorundaki ≥2 artış olarak tanımlandı (1) (Tablo 2).

Tablo 2. SOFA skoru

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum Pa02/Fi02 mm/Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
Koagulasyon Platelet, x10³ µ/L	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Biluribin, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12 (204)
Kardiyovasküler	OAB≥70 mmHg	OAB<70 mmHg	Dopamin<5 veya dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin 5,1-15 veya epinefrin ≤ 0,1 veya norepinefrin ≤ 0,1	Dopamin >15 veya epinefrin<0,1 veya norepinefrin>0,1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dL (µmol/L)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5 (440)
İdrar çıkışı (mL/gün)				<500	<200

Pa02:Parsiyel oksijen basıncı, Fi02:Fraction of inspired oxygen

Sepsis tanılı hastaların yatak başı ve acil serviste daha hızlı bir şekilde prognozunun belirlenmesi amacıyla qSOFA skorlama sistemi kullanılmaya başlandı. qSOFA skorlama sisteminde sistolik kan basıncının <100 mm/Hg, solunum hızının ≥22/dk veya mental durum değişikliğinin olup olmaması değerlendirilir. qSOFA'daki iki veya daha fazla kriterin olması sepsisli hastada kötü prognozu gösterir. Septik şok; uygun ve yeterli intravenöz sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≥65 mm/Hg tutabilmek için vazopressör gereksinimi olması ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L olması olarak tanımlanır (1).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis insidansı etnik köken ve ırka göre değişiklik gösterse de sepsis insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sepsis erkeklerde kadınlara göre; beyaz olmayanlarda beyaz oranlara göre daha fazla oranda saptanmıştır (17,18). 2005-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre sepsis ve septik şok oranları artarken mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (19). Artan sepsis oranlarınının nedenleri arasında immünsupresyon, ileri yaş, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlar yer almaktadır (20). Son tanımlamalar sepsis tanısının erken konulmasına yardımcı olmuştur. Tanının hızlı konulması ise uygun antibakteriyel tedavinin erken başlanmasını sağlayarak mortalitenin azaltılmasına etki etmektedir.

Sepsis risk faktörleri arasında; yoğun bakım yatış öyküsü, ileri yaş (>65 yaş), bakteriyemi, son 90 gün içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü, travma, yanık, toplum kaynaklı pnömoni öyküsü ile immunsupresyon, malignite, diabetes mellitus (DM) gibi kronik hastalıklar da yer almaktadır (20–22).

Ne yazık ki sepsisli hastaların yaklaşık yarısında kan kültür pozitifliği saptanamamaktadır. Sepsiste en sık sebep bakteriyel etkenlerdir ancak hastaların immunsupresyon ve komorbid durumlarına göre virüs ve fungal etkenlere bağlı olarak da sepsis gelişebilir (23). Sepsisli hastaların kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar; *S. aureus, E. coli, Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokoklar, Streptokoklar ve koagülaz negatif Stafilokoklardır (23–25). Yıllar içerisinde Gram pozitif bakterilere bağlı sepsis oranları artış göstermekle birlikte son

yapılan çalışmalarda sepsisli hastalarda halen Gram negatif bakteriler Gram pozitif bakterilere göre daha yüksek oranda saptanmıştır (23,26).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Sepsis patofizyolojisi; bağışıklık sistemi düzenlemesi, endotel ve mikrodolaşım bozukluğu, pıhtılaşma ve kompleman disfonksiyonunu içerir.

2.3.1. Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesi

Doğal bağışıklık sistemi; çeşitli hücrelerde (monosit, nötrofil, makrofaj, epitel ve dentritik hücreler gibi) bulunan bazı reseptörlerin (pattern-recognition receptors - PRRs) ile patojenlerdeki bazı yapılar (pathogen-associated molecular patterns-PAMPs, lipopolisakkarit, lipopeptit, peptidoglikan, deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit gibi) tarafından tanınması ile aktive olur. PRRs aktivasyonu neticesinde nükleer faktör-κB ve interferon düzenleyici yollar aktive edilir. Aktivasyon sonucu tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1Beta (IL-1β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuar sitokinler salınmaya başlar.

Normal bir enfeksiyonda anti-inflamatuar sitokinler, inflamatuar sitokinler ve onarım arasındaki denge sayesinde patojen mikroorganizma elimine edilir. Sepsiste ise patojen mikroorganizma konak immun sistemini uyarmaya devam ederken aynı zamanda da immun sistemden kaçar. Sonuçta hem hiperinflamasyonun hem de immunsupresyonun geliştiği kontrolsüz, dengesi bozulmuş bir immun yanıt oluşur. Anti-inflamatuar yanıt hiperinflamasyondan hemen sonra oluşmaya başlar (27). Yapılan son çalışmalara göre hiperinflamatuar mediatörleri takiben immünoparaliz fazının geliştiği öne sürülmektedir (28). Sepsise bağlı gelişen immunsupresyon, bağışıklık hücrelerinin apoptotik olarak tükenmesine, Yardımcı T (CD4) hücreler ve sitotoksik T (CD8) hücrelerinin azalmasına sebep olur (29). Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin salınması ile sitokin fırtınası oluşur. Sitokin fırtınası şok, ateş, solunum ve çoklu organ yetmezliğine sebep olur. Sonuç olarak sepsis kliniğine hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar sitokinlerin indüklediği bozulmuş immun yanıt sebep olur.

2.3.2. Vasküler Endotelyal ve Koagulasyon Sistemi

Sepsiste endotelyal hücrelerin; inflamasyon, doğal bağışıklık sistemi, pıhtılaşma ve kompleman sistemi arasındaki dengeyi sağladığı belirtilmektedir (30).

Endotel aktivasyonu ile mikrovasküler dolaşım bozukluğu başlar, endotel hücreleri pro-inflamatuar fenotipe dönüşür. Sitokin fırtınası ve hiperinflamasyon sonucu endotelde hasar oluşur, sonuç olarak vasküler tonus ve vasküler geçirgenlik bozulur. Endotel bütünlüğü glikokaliks tabakası tarafından oluşturulur; inflamatuar sitokinler, bakteriyal endotoksinler ve reaktif oksijen radikakalleri nedeni ile glikokaliks tabaka dökülür. Glikokaliks tabakası normal şartlarda endotel-lökosit bağlantısını regüle eder, glikokaliks tabakasının dökülmesi lökosit aktivasyonunu, adezyonunu ve ekstravazasyonunu artırarak lökositlerin ve trombositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını kolaylaştırır (30–34).

Trombositlerin adezyon ve agregasyonunu sağlayan von Willebrand faktör (vWF) endotel tarafından üretilir. A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats (ADAMTS-13) ise vWF için proteolitik makas görevi görür. Sepsiste ADAMTS-13 seviyeleri azalır ve görece artan vWF nedeni ile pıhtılaşma da artar ve sonuç olarak disseminated intravascular coagulation (DIC- yaygın damar içi pıhtılaşma) tablosu gelişir (35,36). Hasarlı endotel hücrelerinden salınan doku faktörü (tissue factor) de trombin oluşumuna neden olur (37). Endotel tarafından eksprese edilen plazminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1) fibrinolitik yolu baskılar (38). Tüm bu etkiler sonucu pıhtılaşmaya ve DIC'e yatkınlık oluşur.

2.3.3. Kompleman Sistemi

Endotel hücreleri, lokal kan akışı ve oksijen dağıtımını, özellikle nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörlerin salınımı aracılığıyla arteriyoler düz kas hücre tonusunu module ederek gerçekleştirir (39). İndükleyici nitrik oksit sentaz (iNOS), sepsiste upregüle olur, ancak vasküler yataklarda heterojen olarak sentezlendiği için oksijen dağılımındaki düzensizliğe bağlı olarak hem hiperperfüzyona hem de hipoperfüzyona sebep olur (40,41). Bozulmuş oksijen dağılımı sonucu dokulardaki oksijen ihtiyacı karşılanamadığı için anaerobik glikoliz yoluyla laktik asidoz gelişir (27).

Kompleman sistemi de diğer savunma sistemleri gibi sepsiste aşırı ve düzensiz bir şekilde uyarılır. Sepsisin erken dönemlerinde kompleman-3a (C3a) ve kompleman-5a (C5a) üretilir. Aktive olan kompleman sistemleri, vasküler permeabiliteyi artıran ve lökositlerin kemotaksisini sağlayan pro-inflamatuar bir yanıt oluşturur (42,43). Karaciğerdeki retiküloendotelyal sistem hücreleri kompleman proteinlerini yok ederek hepatositleri komplemana bağlı hasardan koruyabilir. Kompleman sistemi aktivasyonu sonucu lökosit migrasyonu artar, buna bağlı olarak fagositoz ve oksidatif yanıt ile lökositler aktive olur (43,44). Kompleman sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu C5a tükenir, buna bağlı nötrofil fonksiyon bozukluğu gelişir ve bakterisidal aktivite azalır (45).

Kompleman sistemi pıhtılaşma sistemi üzerinde de etkilidir. Membran atak kompleksi (C5b-9); lökositler tarafından doku faktörü salınımını kolaylaştırır, aynı zamanda pıhtılaşmayı indükleyerek trombojeniteyi artırır (46).

2.4. KLİNİK VE TANI

Sepsisli hastalar genel olarak hipotansiyon, ateş, taşikardi ve lökositoz ile başvurur. Sepsisin şiddeti arttıkça şok bulguları ve organ disfonksiyon bulguları da eklenebilir.

Sepsisin klinik semptomları spesifik olmamakla beraber aşağıdaki gibidir (47):

- Enfeksiyon odağına özgü bulgular (öksürük, balgam, dizüri vb)
- Arteriyel hipotansiyon gelişmesi
  - SKB <90 mm/Hg olması
  - SKB düşüşünün >40 mm/Hg olması
  - OAB <70 mm/Hg olması,
- Vücut sıcaklığının >38,3°C veya <36°C olması
- Kalp hızının >90 atım/dakika olması
- SS >20/dk olması

- End-organ perfüzyon bulguları olması (Sepsis başlangıcında cilt hiperemik ve sıcak iken, septik şok geliştikçe cilt soğuk, siyanotik bir hal alabilir)
- Hipoperfüzyonun diğer belirtilerinden bilinç durum değişikliği, bilinç bulanıklığı, huzursuzluk ve oligüri-anüri olması
- Bağırsak seslerinin alınamaması veya ileus gelişmesi (hipoperfüzyonun son aşamasının göstergesidir)

Sepsiste görülen laboratuvar değişiklikleri de spesifik olmamakla beraber altta yatan sebebe ve organ disfonksiyonuna bağlıdır, bu değişiklikler aşağıdaki gibidir (47):

- Lökositoz (WBC >12000 mikroL) veya lökopeni (WBC <%10 olgunlaşmamış hücre) olması
- Plazma CRP değerinin normalden 2 std. sapma daha yüksek olması
- DM yokluğunda hiperglisemi (>140 mg/dL veya 7.7 mmol/L) olması
- Arteriyal hipoksemi (PaO2/FiO2 <0.5 mg/dL) olması
- Koagülasyon bozuklukları (INR-International Normalized Ratio >1.5 veya aPTT-aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı >60 saniye) olması
- Trombositopeni (PLT <100000 mikroL) olması
- Kreatinin artışının >0,5 mg/dL olması
- Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dL) olması
- Adrenal yetmezlik olması
- Hiperlaktatemi olması
- Prokalsitonin değerinin normalden 2 std. sapma yüksek olması

Sepsis kliniği ile başvuran hastalarda kan kültürü ve varsa enfeksiyon odağına yönelik bölgeden (balgam, apse, beyin omurulik sıvısı-BOS, idrar vb) kültür alınması tanı için gereklidir (1).

2.4.1. Sepsiste Laktat

Hiperlaktatemi sepsisteki en önemli göstergelerden biri olmakla beraber kritik hastalarda daha kötü prognostik sonuçlarla ilişkilidir. Hiperlaktatemi bozulmuş oksijen ekstraksiyonu veya oksijen sunumundaki yetersizliğe (doku hipoksisi, stres, artan adrenerjik uyarım ve periferik şant vb) bağlı gelişebilir. Fakat sepsisli hastalarda bu durumların hangi oranda gelişeceği ve bunların önemlerinin klinik olarak nasıl ayırt edileceği belirsizdir (48). Laktat yüksekliği dokulara oksijen taşınmasındaki yetersizlik ve buna bağlı gelişen doku hipoksisinden kaynaklanır. Doku hipoksisi sonucu dokulardaki oksijen ihtiyacı karşılanamadığı için anaerobik glikoliz yoluyla laktik asit üretilir ve sonuçta laktik asidoz gelişir (27). Normal bir erişkinde serum laktat seviyeleri <2 mmol/L iken sepsisteki doku perfüzyon bozukluğu ve organ disfonksiyonu sonucu laktat seviyeleri artar. Bu nedenle serum laktat seviyeleri organ disfonksiyonu ve doku hipoperfüzyonu için etkili bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (49). Hiperlaktatemi; septik şok tanımlamasında da yerini almıştır (serum laktat düzeyinin >2 mmol/L ve OAB ≥65mmHg tutabilmek için vazopressör gereksinimi olması şeklinde) (1). Serum laktat düzeyi ölçümünde arteriyel ve venöz laktat düzeyi benzerlik göstermekle beraber arteriyel ölçümlerin tercih edilmesi önerilmektedir (50).

2.4.2. Sepsiste Total Kan Sayımı Değişiklikleri

Sistemik inflamasyon sonucu total kan sayımındaki parametrelerde bazı değişiklikler olur. Kandaki lökosit sayısı, sistemik inflamasyonun önemli bir belirtecidir. Sistemik inflamasyonda saptanan başlıca değişiklik nötrofil sayısının artması, lenfosit sayısının azalmasıdır. İnflamasyon esnasında fagositoz ve oksidatif reaksiyonlar ile bakterileri elimine edebilmek için nötrofil sayıları artarken, lenfositlerin apopitoza uğraması sonucu lenfopeni gelişir (51). Bu yüzden NLR, sistemik inflamasyonda kullanılan bir parametre olup kritik hastalarda hastalığın ciddiyeti ile yakın ilişkilidir (52). Ayrıca total kan sayımında saptanabilen trombositler, inflamasyon esnasında oldukça önemli bir role sahiptir, sepsisli hastalarda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesi nedeniyle ciddi trombositopeni görülmektedir (10). Tam kan sayımındaki lenfosit ve platelet

değişimleri göz önüne alınarak sepsis ve inflamasyonda PLR de biyobelirteç olarak incelenmiştir. Sepsisten kurtulamayanların PLR'sinin hayatta kalanlara oranla anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır (53).

2.4.3. Sepsiste Prokalsitonin, CRP ve Albumin

Sepsisin hiperinflamatuar fazında TNF-α, IL-1β IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler üretilir. TNF-α ve IL-1β dolaşımdaki polimorfonükleer lökositleri bölgeye çeker. IL-6 ise karaciğerden CRP gibi akut faz proteinlerinin ve kemik iliğindeki polimorfonükleer lökositlerin üretimini artırır (54).

2.4.3.1. CRP

CRP pentamerik yapıda olup inflamasyonlu dokudan salgılanan IL-6 gibi sitokinlerin etkisi sonucu esas olarak karaciğer dokusunda üretilmektedir. CRP'nin adipositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, lenfositler ve makrofajlardan da sentezlendiği gösterilmiştir. CRP'nin normal düzeyi 0-5 mg/L arasındadır ve inflamasyondan sonra 48 saatte pik yapar. Yarılanma ömrü 19 saattir ve inflamasyon ortadan kalkmışsa CRP'nin de takip eden 24 saatte belirgin olarak azalması beklenmektedir. CRP hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etki göstermektedir (55,56). CRP; enfeksiyon, travma, malignite, romatizmal hastalıklar, DM, sigara tüketimi, obezite, depresyon ve yaşlılık gibi durumlarda yükselebilir (55)

CRP bakteriyel enfeksiyonlarda daha fazla yükselir. Yapılan bir çalışmada bakteriyel enfeksiyona sahip hastaların yaklaşık %80'inde CRP>500 mg/L saptanmışken, bir başka çalışmada vakaların %88'inde CRP>500 mg/L'nin üzerinde saptanmıştır (57,58). CRP viral enfeksiyonlarda da yükselebilir ancak genellikle bakteriyel enfeksiyonlardaki seviyelere ulaşmaz (59).

2.4.3.2. Albumin

Albumin asit-baz dengesi, substrat taşınması ve vücut sıvısının dağılımında oldukça önemli bir proteindir. Albuminin yarı ömrü 17-19 gün olup plazmada en

fazla bulunun proteindir. Albumin aynı zamanda inflamasyon esnasında düzeyi azalan negatif bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon dışında; DM, karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme ve cerrahi doku travması girişimlere bağlı olarak serum albumin seviyesi düşebilir. Albuminin; anti-inflamatuar etkisi, apopitozisi önleme etkisi, anti-oksidan etkisi ve hemostazı sağlama gibi farklı özellikleri de vardır. Hipoalbuminemi durumlarında bu etkiler azalacağı için bu hastalarda morbidite ve mortalite dolaylı olarak artmaktadır. Yoğun bakımdaki hastalarda inflamasyonun derecesi ile hipoalbuminemi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (60,61).

Yukarıda da bahsedildiği gibi inflamasyon esnasında albumin seviyeleri düşerken CRP seviyeleri artar. 2018'de yapılan bir çalışmada sepsis ve septik şokta CRP/albumin oranının mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve CRP/albumin oranının artan mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62). Yenidoğan hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada da CRP/albumin oranının Gram negatif bakterilere bağlı sepsisi öngörmede faydalı olabileceği belirtilmiştir (63).

2.4.3.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin; tiroid bezindeki parafoliküler C hücrelerinde üretilen 116 aminoasitlik polipeptiddir. PCT'nin yarılanma ömrü 20-24 saat olup, sağlıklı bireylerde <0,1 ng/ml'dir. Bakteriyel endotoksin sonucu salınan TNF-α ve IL-6 etkisiyle PCT üretimi de artar. Sepsisin ilk 2-4 saati içerisinde prokalsitonin sentez artışı başlar ve 6-8 saat arasında ise zirve değerine ulaşır (64,65) Sepsiste prokalsitoninin üretildiği esas yer bilinmemektedir. Sepsisli hastalarda karaciğerde, bağırsaktaki ve akciğerdeki nöroendokrin hücrelerde tiroid dışı PCT üretildiği bilinmektedir (66).

Viral enfeksiyonlarda PCT değerinde artış olma ihtimali düşükken, bakteriyel enfeksiyonlarda PCT konsantrasyonunda belirgin artış görülür. Sonuç olarak PCT bakteriyel enfeksiyonlara viral enfeksiyonlardan daha spesifiktir, bakteriyel nedenlerin diğer nedenlerden ayırt edilmesinde yardımcıdır (67). PCT bakteriyel enfeksiyonların dışında; mantar enfeksiyonları, yanıklar, pankreatit, mezenter iskemi, ameliyat, travma, bazı kanserler ve paraneoplastik sendrom durumlarında da artabilir (68).

PCT'nin enfeksiyon odağını tahmin etme, antibiyotik başlama ve sonlandırma gibi farklı klinik durumlar için önerilen eşik değerleri Tablo 3'te yer almaktadır (69).

Tablo 3. PCT eşik değerleri

Klinik durum	PCT eşik değeri
Primer kan dolaşım enfeksiyonu	0,1 ng/mL
Artrit	0,1 – 0,25 ng/mL
Bakteriyemik enfeksiyonlar	0,25 ng/mL
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri, akut bronşit	0,1 – 0,5 ng/mL
Menenjit	0,5 ng/mL
Postoperatif ateş	0,1 – 0,5 ng/mL
Pnömoni	0,1 – 0,5 ng/mL
Ventilatör ilişkili pnömoni	0,1 – 0,25 ng/mL
Nötropeni	0,1- 0,5 ng/mL
Üst solunum yolu enfeksiyonları	0,1- 0,25 ng/mL
Üriner sistem enfeksiyonları	0,25 ng/mL
Ciddi sepsis veya şok	0,25- 0,5 ng/mL
Postoperatif enfeksiyonlar	0,5 -1,0 ng/mL
Endokardit	2,3 ng/mL

2.4.3.4. Skorlama sistemleri

Kritik hastalarda, hastalığın ciddiyetini belirlenemek için yukarıda bahsedilen skorlama sistemlerine ek olarak Pitt bakteriyemi skoru ve APACHE-II skorları da kullanılmaktadır. APACHE-II ve Pitt bakteriyemi skoru birbirleriyle korele olup her ikisi de sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörme açısından faydalıdır (70). APACHE-II; fizyolojik bozulmaya sebep olan 12 değişkeninin olduğu, en düşük puanın 0; en yüksek puanın 71 olduğu bir skorlama sistemidir. Yüksek puanlar artan mortalite ile ilişkilidir. APACHE-II skorlama sistemi Tablo 4'te yer almaktadır (71).

Tablo 4. APACHE-II skorlama sistemi

Fizyolojik değişkenler	**Yüksek anormal puanlar**				**Düşük anormal puanlar**				
Puan	**+4**	**+3**	**+2**	**+1**	**0**	**+1**	**+2**	**+3**	**+4**
Isı (rektal ºC)	≥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 (mm/Hg)	≥160	130 -159	110 -129	–	70 - 109	–	50 - 69	–	≤ 49
Kalp hızı (atım/dk)	≥180	140 -179	110 -139	–	70 - 109	–	55 - 69	40 - 54	≤ 39
Solunum hızı (/dk)	≥ 50	35 - 49	–	25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9	–	≤ 5
$FiO_2 \geq 0.5$ ise alveolar arteriyel gradient	≥ 500	350 -499	200 -349	–	< 200	–	–	–	–
$FiO_2 < 0.5$ ise PaO_2	–	–	–	–	> 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
Sodyum (mEq/lt)	≥ 180	160 -179	155-159	150 - 154	130 - 149	–	120 -129	111 - 119	≤ 110
Potasyum (mEq/lt)	≥ 7.7	6 - 6.9	–	5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 -3.4	2.5 - 2.9	–	< 2.5
Serum kreatinin (mg/dl)	≥ 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 (/mm^3x 1000)	≥40	–	20-39.9	15- 19.9	3 - 14.9	–	1 - 2.9	–	< 1
Nörolojik	15 - Gerçek GKS								
(A)- Akut fizyoloji Skoru (Yukarıdaki 12 verinin puan toplamı)									
(B)-Yaş Puanları <44 = 0 Puan 45-54= 2 Puan 55-64= 3 Puan 65-74= 5 Puan ≥75 = 6 Puan	(C)- Kronik Sağlık Durumu: İmmunsupresyon veya geçmişte ciddi organ yetmezliği varsa* a) Acil opere edilmiş ve non-operatif hastalar için **5 puan** b) Elektif postoperatif hastalar için **2 puan**							TOPLAM APACHE-II SKORU= A + B + C	

Pa02:Parsiyel oksijen basıncı, Fi02:Fraction of inspired oxygen, GKS: Glaskow Koma skalası

***Kardiyovasküler:** İstirahatte veya minimal aktivitede kardiyak semptom veya angina. **Renal:** Kronik periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulananlar. **Hepatik:** Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, hepatik yetmezlik, koma epizodları, ensefalopati, portal hipertansiyon verileri, portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanamaları. **Respiratuvar:** Ev işlerini yapma, merdiven çıkma gibi egzersizleri kısıtlayan kronik restriktif**,** obstürüktif hastalık veya hiperkapni, kronik hipoksi, ağır pulmoner hipertansiyon (>40mm/Hg), sekonder polisitemi veya ventilatör bağımlılığı olan hastalar. **İmmunsupresyon:** Immunosupresör ilaç, radyoterapi, kemoterapi, lösemi, lenfoma, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid tedavisi alanlar, AIDS gibi hastalığı olanlar.

Pitt bakteriyemi skoru ise yaygın olarak enfeksiyon hastalıklarının araştırılmasında akut hastalığın şiddet indeksi olarak kullanılmaktadır. Skor puanı 0-14 arasında değişir, dört ve üzeri puan kritik hastalık ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (72). Pitt bakteriyemi skoru Tablo 5'te yer almaktadır (73).

Tablo 5. Pitt bakteriyemi skoru

Kriterler	Puan
Isı (oral sıcaklık)	
≤35°C ya da ≥40°C	2
35.1°C -36.0°C ya da 39.0°C -39.9°C	1
36.1°C -38.9°C	0
Hipotansiyon Sistolik kan basıncında >30 mm/Hg ve diastolik kan basıncında >20 mmHg düşüşle seyreden akut hipotansif olay veya İntravenöz vazopressör gereksinimi duyulması veya Sistolik kan basıncı <90 mm/Hg	2
Mekanik ventilasyon	2
Kardiyak arrest	4
Mental durum	
Uyanık	0
Dezoryante	1
Stupor	2
Koma	4

Tüm kriterler alınan ilk pozitif kan kültürü ve öncesindeki 48 saat içerisinde derecelendirilir. Bu süre zarfında hesaplanan en yüksek puan kaydedilir.

2.5. TEDAVİ

Sepsis ve septik şok dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, etkilenenlerin yaklaşık 1/3'ünün ölümüne neden olan klinik bir tablodur (3,5). Sepsis gelişimini takiben ilk saatlerde erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı ile bu oranları iyileştirmek mümkündür (4).

2.5.1. Destek Tedavi

Sepsisli hastalarda öncelikle yapılması gerekenler arasında; havayolunu korumak, hipokseminin düzeltilmesi, sıvı ve antibiyotiklerin uygulanabilmesi için intravenöz damaryolunun açılması yer alır. Sepsise bağlı hipoperfüzyon ve septik şok tablosundaki hastalara ilk üç saat içerisinde en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid sıvı ve uygun antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir (4). Sepsis şüpheli hastalarda odağa yönelik tarama amacıyla hemogram, biyokimya, prokalsitonin, arteriyel ve/veya venöz kan gazı, enfeksiyon odağına yönelik uygun kültürler alınmalı ve uygun görüntülemeler istenmelidir. Sepsisli hastalarda başlangıç serum laktat düzeyi ölçülmeli ve hiperlaktatemi saptananlarda resüsitasyonda serum laktat düzeyinin düşürülmesi hedeflenmelidir (4).

Vazopressör ihtiyacı olan septik şok hastalarında OAB başlangıç hedefi 65 mm/Hg olmalıdır. Başlangıçtaki sıvı tedavisine rağmen hidrasyon ihtiyacı olan hastalara sıvı takibi yapılabilmesi açısından dinamik yöntemler önerilir. Dinamik yöntemler arasında atım hacmi (stroke volüm), atım hacmi değişimi (stroke volume variation), nabız basıncı değişimi (pulse pressure variation), ekokardiyografi yardımıyla pasif bacak kaldırma ve sıvı tedavisine verilen cevabın incelenmesi yer almaktadır. Septik şoklu hastalarda sıvı resüsitasyonun değerlendirilmesi için kapiller dolum zamanının değerlendirilmesi de önerilmektedir. Septik şok ve sepsis hastalarının yoğun bakım ihtiyacı var ise en geç altı saat içinde yoğun bakıma alınması önerilir (4).

Solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek akışlı nazal oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyona tercih edilmelidir. Kontrendike bir durum yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz tromboemboli profloksasisi uygulanmalıdır. Gastrointestinal kanama risk faktörlerine sahip hastalara stres ülser proflaksisi verilmelidir. Oral beslenmeyi tolere edebilen hastalara ilk 72 saat içerisinde oral beslenme başlanmalıdır (4).

2.5.2. Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis ve septik şok şüpheli hastalardan mümkünse kan kültürü ve şüphelenilen enfeksiyon odağına yönelik kültürlerin (idrar kültürü, balgam kültürü

gibi) alınması ve ilk bir saat içinde antimikrobiyal tedavi başlanması önerilmektedir. Şok olmayan sepsis hastalarında ise hızlıca enfeksiyon dışı alternatif tanılar araştırılmalı ve enfeksiyon düşünülüyorsa ilk üç saat içinde antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Septik şok tablosundaki hastalarda ilk bir saat içinde başlanan antibiyotik tedavisi mortaliteyi azalttığı için antibiyotik tedavisi, kültür alınması ve görüntüleme yöntemleri için ertelenmemeli ve en kısa sürede başlanmalıdır (4).

Sepsis ve septik şok tablosunda olan ancak enfeksiyon varlığı netleştirilememiş hastalarda mutlaka alternatif tanılar için gerekli araştırmalar yapılmalı; klinik durumu açıklayacak enfeksiyon dışı alternatif bir tanı saptanırsa da antibiyoterapi kesilmelidir (4).

Antibiyotik seçimi; hastanın komorbid hastalıkları, klinik tablosu, şüphelenilen enfeksiyona odağı, girişimsel cihaz/katater varlığı, daha önce alınmış kültürlerdeki Gram boyama verileri veya üreme olup olmaması gibi pek çok faktör göz önüne alınarak hastaya özel olmalıdır (4).

Empirik antibiyoterapi planlanırken *Metisilin dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA) riski yüksek hastalarda ampirik antibiyoterapi seçimi MRSA'yı da kapsamalıdır. MRSA risk faktörleri arasında; ileri yaş, daha önce hastaneye yatış öyküsü, hastanede kalış süresi, erkek cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı, daha önce antibiyotik tedavisi almış olmak, nazal MRSA taşıyıcılığı olması, MRSA ile enfekte veya kolonize hastaya maruz kalma ve kalıcı yabancı cisim varlığı (katater vb) gibi pek çok faktör sayılabilir (4). Öztoprak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalar için yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık öyküsü MRSA risk faktörü olarak saptanmamıştır (74).

Sepsisli hastalarda çok ilaca dirençli (multi-drug resistance-MDR) mikroorganizma riski düşük de olsa yüksek de olsa tek Gram negatif etkili ajan yerine iki Gram negatif etkili ajanın birlikte kullanılması önerilmektedir. MDR risk faktörleri arasında; ileri yaş, daha önce hastanede ya da YBÜ'de yatış, antibiyotik kullanım, invaziv kateterizasyon veya entübasyon (nazogastrik, gastrik, trakeal tüp gibi) öyküsü ile hastane yatış süresi yer alır (75).

Fungal enfeksiyon riski yüksek olan sepsisli hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanması önerilirken, riski düşük hastalarda antifungal tedavi

önerilmemektedir. Fungal enfeksiyon risk faktörleri arasında; santral katater varlığı, yanık, malignite, total parenteral nutrisyon, gastrointestinal cerrahi öyküsü, uzun süreli YBÜ yatışı, steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü ve oral mukozadaki kandida kolonizasyonu yer alır (76).

Antibiyotik tedavi süresinin ve spektrumunun daraltılabilmesi için hastalar günlük olarak değerlendirilmelidir. Hastalarda kaynak kontrolü sağlandıktan sonra antimikrobiyal tedavi süresinin kısa tutulması önerilir. Tedavi süresinin belirlenmesinde prokalsitonin de yardımcı olabilir. Sepsis kaynağı olma ihtimali taşıdığı için invaziv araçlar ve/veya kataterler de mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır (4).

2.6. PROGNOZ

Sepsis; her yıl dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkileyen ve oldukça mortal seyreden klinik bir tablodur (2–5). Sepsis prognozunu hastanın başvuru anındaki klinik durumu, enfeksiyonun yeri, konağın immun performansı, antibiyotik başlangıç zamanı ve antibiyotik tedavisinin uygunluğu belirler. Konağın anormal inflamatuar yanıtı ölüm ve ciddi hastalığa karşı duyarlılığı gösterir. Örneğin; lökopeni, trombositopeni, hipotermi veya ateş yanıtının gelişmemesi, hiperkloremi, komorbid hastalıklar, yaş, hipokoagulabilite, hiperglisemi ve prokalsitonin yanıtının alınamaması hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (1,77).

Sepsisli hastalarda enfeksiyonun yeri de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve enfeksiyon odağı bilinmeyen sepsiste mortalite oranları (%50-55), idrar yolu enfeksiyonuna bağlı sepsiste saptanan mortalite oranına (%30) göre daha yüksek bulunmuştur (78). Hastanede gelişen nozokomial etkenlere bağlı sepsis, toplum kökenlilere göre daha mortal seyreder (79).

Sepsiste etkenlere bağlı olarak prognoz açısından yapılan değerlendirmede Gram negatif mikroorganizmalar inflamasyonu daha fazla tetiklediği için Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu sepsis göre daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır (25). Fakat yapılan çalışmalarda Gram pozitif ve Gram negatif

bakterilerin neden olduğu sepsis arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (25,80).

Sepsiste erken dönemde başlanan ve olası etkeni kapsayan uygun antibiyoterapinin mortalite oranlarını azalttığı bilinmektedir (4). Erken ve uygun antibiyoretapi sayesinde mortalite %50 azaltılabilirken, geç kalınmış veya uygunsuz antibiyotik tedavisi de mortaliteyi artırır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma gözlemsel, retrospektif, müdahalesiz ve tek merkezli bir çalışmadır. Sepsis kliniğine uyan hastaların hastaneye başvurusunda bakılan serum laktat düzeyi, CRP, PCT, NLR, PLR, CRP/Albumin oranlarının ve APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skoru, SOFA skorlarının belirli bir eşik değer üzerinde olacağı öngörüldüğü için çalışmamız acil servise sepsis kliniği ile başvuran hastalarda, biyokimyasal belirteçlerin kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların türünü öngördürmede katkı sağlayıp sağlamayacağını belirlemek amacıyla tasarlandı. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.09.2023 tarih ve 13/17 no'lu kararı ile onay alındı.

Hasta verilerine ulaşmak için hastane bilgi sistemi (SARUS) kullanıldı. Ayrıca hastaların doktor ve hemşire notları, konsültasyonları, günlük takipleri ve laboratuvar verileri incelendi. Çalışmaya 01 Ocak 2019 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasında acil serviste qSOFA ile sepsis tanısı alan, kan kültür pozitifliği mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış, 18 yaş üzeri olan, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğine konsülte edilen hastalar alındı. Biyobelirteçleri etkileyebileyecek hastalığı olan hastalar vb çalışmadan çıkarıldı (bkz 3.2 çalışmada hariç tutma kriterleri).

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (DM, hipertansiyon-HT, kronik obstruktif akciğer hastalığı-KOAH, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar), damar içi madde bağımlılığı (Intravenous drug users-IVDU) varlığı, başvuru anındaki semptomları (ateş, genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, oral alım azlığı, halsizlik, karın ağrısı), vital bulguları (SKB, diastolik kan basıncı-DKB, SS, nabız), enfeksiyon odakları, laboratuvar sonuçları (serum laktat düzeyi, PCT, CRP, albumin, WBC, NEU, LYM ve PLT sayısı), yatış yeri (servis ya da YBÜ), hastanedeki toplam yatış süresi, hastane içi mortalite varlığı ve varsa mortalite süresi (hastanın hastaneye başvurusundan itibaren ölümüne kadar geçen süre gün olarak tanımlandı), ilk altı saatte alınan kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü takip

dosyasına not edildi. Ayrıca hastaların ilk başvurusundaki NLR, PLR, CRP/Albumin oranları ile APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skoru ve SOFA skoru da kaydedildi.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

18 yaş üzeri, acil serviste qSOFA ile sepsis tanısı alan ve başvuru anında alınan kan kültür pozitifliğinin mikrobiyolojik olarak kanıtlandığı hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altı hastalar
2. Travma hastaları
3. Akut gastrointestinal kanaması olan hastalar
4. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar
5. Akut myokardiyal enfarktüs hastaları
6. B tipi laktat yüksekliği nedenleri (metformin kullanımı, siroz, kronik karaciğer hastaları gibi) olan hastalar
7. İnflamatuar barsak hastalıkları
8. İmmun trombositopenik purpura hastaları
9. Romatizmal hastalıklar
10. Hematolojik malignite tanılı hastalar
11. Aktif kemoterapi alan, kemik iliği tutulumu ve metastazı olan solid organ malignite hastaları
12. Sepsis tanısı alan ancak başvuru anında alınan kan kültüründe üreme saptanamayan hastalar ile
13. Sepsis tanısı alan kan kültür pozitifliği olsa dahi bu üreme "kontaminasyon" olarak kabul edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir ve gruplar arası farkın değerlendirilmesinde t testi ve ANOVA testi, normal dağılmayan verilerde gruplar arası farkın değerlendirilmesinde Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Hastaların kategorik değişkenleri için sayı ve yüzde değerleri verilmiş olup gruplar arasındaki fark ise Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri $p<0,05$ olarak belirlendi. Logistik regresyon analizi yapılarak hastaların bazı biyokimyasal bulgularının hastalığın prognozu üzerine etkileri değerlendirildi. Hastaların serum laktat düzeylerinin hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türünü öngörmede değerlendirilmesi karar verdirici özellikleri ise Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi ile analiz incelendi. Anlamlı sınır değerinin sensitivite ve spesifisite (duyarlılık ve özgüllük) değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlarda istatiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

01 Ocak 2019 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran ve kan kültür pozitifliği mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olan hastalardan toplam 1074 hasta hastane otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Sepsis kliniği olmayan, 18 yaş altında olan ve dışlama kriterlerinden herhangi birisi bulunan 945 hasta çalışma dışı bırakıldı; 129 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalardan 22'sinin hastane dışında bir YBÜ'ye sevk edildikleri veya tedavi red vererek hastaneden ayrıldıkları için mortalite durumları, üçünün de yatış yeri değerlendirilemedi. Hastaların 51'inin PCT değerine, 49'unun albumin değerine, birinin ise CRP değerine ulaşılamadığı için bu veriler değerlendirmeye dahil edilemedi. Ayrıca çalışmamız retrospektif olduğu ve acil serviste antibiyotik tedavisinin uygulanma zamanına ulaşılamadığı için antibiyotik uygulanma zamanı belirtilemedi.

Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın 68'i (%52,7) kadın, 61'i (%47,3) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması erkek hastalara göre anlamlı düzeyde fazlaydı (sırasıyla 75,5±13,94; 67,6±19,37; **p:0,009**). Hastaların %43,4'üne HT (56/129), %32,6'sına (42/129) DM, %29,5'ine (38/129) ise nörolojik hastalıklar eşlik etmekteydi. İlginç olarak bu ek hastalıkların tamamı kadın cinsiyette daha fazla saptandı (sırasıyla **p: 0,010; 0,021 ve 0,021**). IVDU olan hasta sayısı 12 (%9,3) idi ve bu hastaların %91,7'si erkekti **(p:0,001)**.

Hastaların cinsiyete özgü yaş, yatış yeri, mortalite durumu ve mortalite süresinin değerlendirilmesi Tablo 6'da yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %17,1'i (22/129) hastane dışına sevk oldukları ya da tedavi red vererek hastaneden ayrıldıkları için mortalite durumları değerlendirilemedi. Hastaların %84,5'u (109/129) YBÜ'de, %13,2'si (17/129) ise serviste yatmaktaydı. Hastaların %2,3'ünün (3/129) yatış yeri bilgisine ulaşılamadı. Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın %38,7'sinin (50/129) hayatta kaldığı, %44,2'sinin (57/129) hayatını kaybettiği görüldü. Hastaların %17,1'inin (22/129) mortalite durumuna ulaşılamadı. Mortal seyreden hastaların %52,6'sının (30/57) mortalite süresi 1-7 gün, %38,6'sının mortalite süresi 8-30 gün arasıydı.

Tablo 6. Hastaların cinsiyete özgü yaş, yatış yeri, mortalite durumu ve mortalite süresinin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Erkek (n:61)**	**Kadın (n:68)**	**Toplam (n:129)**	**x^2; p**
Yatış Yeri	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
YBÜ	55 (50,5)	54 (49,5)	109 (84,5)	4.,41;0,093*
Servis	4 (23,5)	13 (76,5)	17 (13,2)	
Bilinmiyor	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (2,3)	
Mortalite	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**x^2; p**
Yok	24 (48,0)	26 (52,0)	50 (38,7)	0,139;0,933
Var	26 (45,6)	31 (54,4)	57 (44,2)	
Bilinmiyor	11 (50,0)	11 (50,0)	22 (17,1)	
Mortalite Süresi	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**x^2; p**
1-7 Gün	13 (43,3)	17 (56,7)	30 (52,6)	0,297;0,862
8-30 Gün	11 (50,0)	11 (50,0)	22 (38,6)	
>30 gün	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (8,8)	
	X±SS	**X±SS**	**X±SS**	**p**
Yaş (yıl)	67,6±19,37	75,5±13,94	71,7±17,12	0,009

*p<0,05, SS:standart sapma, X:ortalama, n:sayı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %50,4'ünün (65/129) başvuru nedeni ateş, %53,5'inin (69/129) başvuru nedeni genel durum bozukluğuydu. Hastaların %21,7'sinin (28/129) bilinç bulanıklığı ve %22,5'inin (29/129) de solunum sıkıntısı nedeniyle acil servise başvuruda bulunduğu tespit edildi. Hastaların %12,4'ünün (16/129) başvuru nedeni oral alım bozukluğuydu ve oral alım bozukluğu da kadınlarda daha yüksekti **(x2; p: 5,967; 0,015).** Hastaların %45'inde (58/129) başvuru esnasında konfüzyon saptandı.

Hastaların enfeksiyon odakları sırasıyla; üriner sistem (%49,7), solunum sistemi (%29,5) ve intraabdominal bölge (%13,2) olarak sıralandı. Hastaların %9,3'ünde endokardit saptandı, endokardit tanısı erkek cinsiyette daha fazlaydı **(x2; p:10,454;0,001).** Hastaların %24,4'ünde ise birden fazla enfeksiyon odağı olduğu tespit edildi.

Hastaların %64,3'ünün (83/129) kan kültüründe Gram negatif bakteri, %34,1'inde (44/129) Gram pozitif bakteri saptanırken, sadece %1,6'sında (2/129) *Candida spp*. üremesi saptandı. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre yaş ve vital bulguları (SKB, DKB, SS, nabız) değerleri açısından yapılan değerlendirmede kan kültüründe Gram negatif mikroorganizma (75,8±13,34) ve *Candida spp*. (81,5±4,94) üremesi olan hastaların yaş ortalaması Gram pozitif mikroorganizma üreyen hastalardan (63,6±20,68), daha yüksek olduğu saptandı **(p:0,004).**

Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre başvuru anında hesaplanan skorlama sistemleri ve mortalite varlığı değerlendirildiğinde qSOFA ve APACHE-II skorunda anlamlı fark tespit edildi (Tablo 7). Hastaların qSOFA skoru ortalama değerleri Gram (+) mikroorganizma üremesi olan grupta 2,1±0,32; Gram (-) mikroorganizma üremesi olan grupta 2,3±0,76 iken *Candida spp.* üremesi olan grupta 3,0±0,00 saptandı **(p:0,004)**. Hastaların başvurunda bakılan APACHE-II skoru da Gram (+) mikroorganizma üremesi olan hasta grubunda diğer hastalara oranla daha düşük saptandı **(p:0,017).** Gram (-) mikroorganizma üremesi olan ve *Candida spp*. üremesi olan grup arasında ise anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Tablo 7. Kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre skorlama sistemlerinin ve mortalite varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	Gram(+) Mikroorganizma Üreyen Hastalar (n:44)			Gram (–) Mikroorganizma Üreyen Hastalar (n:83)			*Candida spp.* Üreyen Hastalar (n:2)		p
	X ±SS	Min-Maks	Medyan	X ± SS	Min-Maks	Medyan	X ± SS	Min-Maks	
QSOFA skoru	2,1±0,32[a]	2-3	2,5	2,3±0,76[b]	2-8	2	3,0±0,00[c]	3-3	0,004*
SOFA skoru	6,9±3,40	1-16	6	7,1±2,95	2-15	9	9,0±2,82	7-11	0,451
APACHE	24,2±7,22[a]	10-48	24	26,4±6,25[b]	8-42	30	32,0±7,07[b]	27-37	0,017*
Pitt skoru	3,2±2,40	0-12	4	3,4±1,97	1-12	4	4,0±0,00	4-4	0,210
	n (%)			n (%)			n (%)		X^2;p
Mortalite var	20 (45,5)			36 (43,4)			1 (50,0)		2,404;0,662
Mortalite yok	14 (31,8)			35 (42,2)			1 (50,0)		
Bilinmiyor	10 (22,7)			12 (14,5)			0 (0)		

*p<0,05, farklı harfler p>0,05; aynı harfler SS:standart sapma, X:ortalama, n:sayı, X^2: Ki-kare

Kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü ile hastaların hastanede yatış süresi, mortalite varlığı ve mortalite süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla **p:0,534; 0,662; 0,136**). Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi Tablo 8'de yer almaktadır. Biyokimyasal parametrelerden sadece serum laktat düzeyinde gruplar arasında fark bulundu. Gram (-) mikroorganizma ve *Candida spp.* üremesi olan hastalarda serum laktat düzeyi daha yüksek saptandı. Gram (-) mikroorganizma üremesi olan grup ile Gram (+) mikroorganizma üremesi olan grup arasında anlamlı fark var iken **(p:0,004)** *Candida spp.* üremesi olan grupla arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi

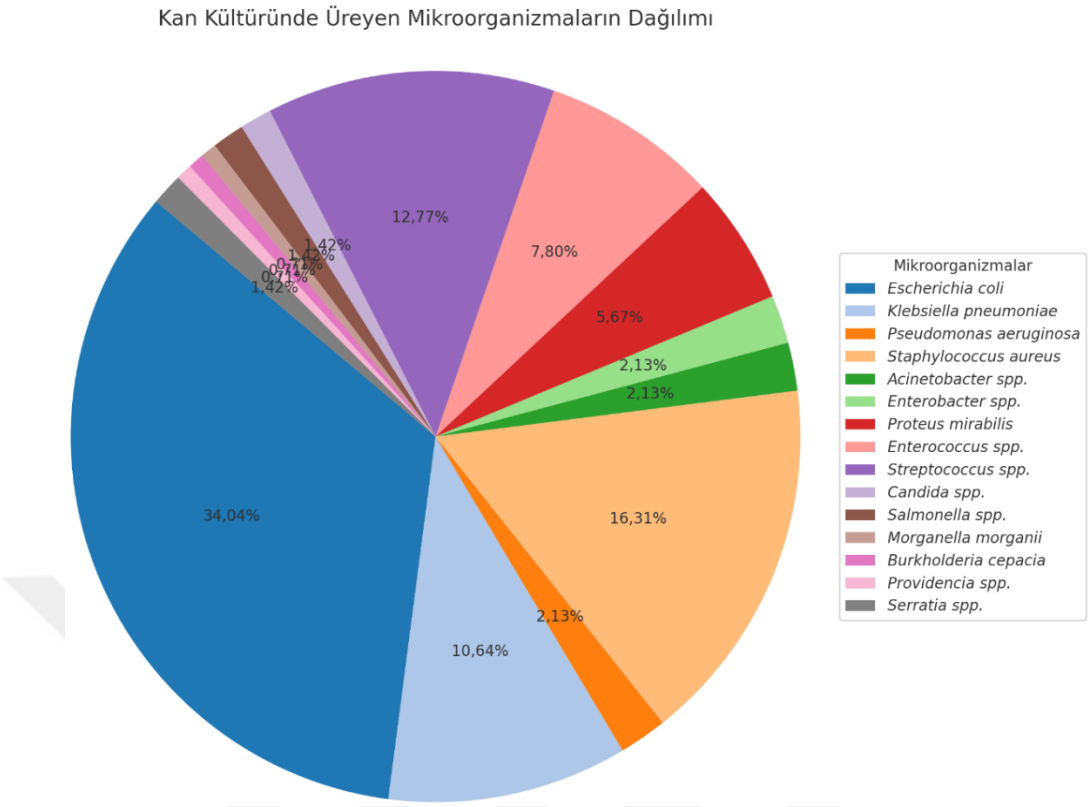
Değişkenler	Gram(+) Mikroorganizma Üreyen Hastalar (n:44)			Gram(-) Mikroorganizma Üreyen Hastalar (n:83)			*Candida spp.* Üreyen Hastalar (n:2)		p
	X ±SS	Min-Max	Medyan	X ± SS	Min-Max	Medyan	X ± SS	Min-Max	
Laktat (mmol/L)	3,5 ± 3,15[a]	0,7-14,1	2,4	5,0 ± 3,24[b]	1,1-14,7	6,2	4,1 ± 3,11[b]	1,9-6,3	0,004*
PCT (ng/ml)	54,0 ± 53,21	4-100	8	76,5 ± 42,56	1-100	8	100,0 ±	100-100	0,612
WBC (/mm³)	16793,1 ± 8159,26	2300-38800	27150	15568,6 ± 11943,81	100-56200	10650	28550,0 ± 25526,55	10500-46600	0,241
NEU(/mm³)	14554,9 ± 7586,24	1027-32970	14580	13772,1 ± 11346,04	10-54590	11930	27535,0 ± 24897,22	9930-45140	0,216
PLT (/mm³)	210545,4 ± 128312,20	42000-563000	287000	213530,1 ± 119917,89	24000-564000	173500	273500,0 ± 74246,21	221000-326000	0,529
LYM (/mm³)	1083,1 ± 890,84	90-4490	2030	858,1 ± 749,32	90-5080	330	455,0 ± 261,62	270-640	0,204
PLR (PLT/LYM)	371,0 ± 348,62	34,1-1777,7	687,75	392,0 ± 333,61	22,6-2053,3	600,95	663,9 ± 218,63	509,3-818,5	0,215
NLR (NEU/LYM)	25,0 ± 20,89	2-70,6	48,5	22,6 ± 21,61	0,27-124	17,6	53,6 ± 23,90	36,7-70,5	0,145
CRP (mg/L)	239,0 ± 103,36	52-482	330,55	248,2 ± 108,94	5,4-556	168,4	141,0 ± 25,45	123-159	0,223
Albumin (g/L)	25,0 ± 6,53	11,6-40,2	29,85	25,1 ± 4,90	14,9-37	24,65	26,0 ± 1,41	25-27	0,848
CRP/Albumin (mg/g)	11,4 ± 6,55	1,8-32,2	12,3	10,9 ± 4,94	1,7-22	5,55	5,4 ± 1,27	4,5-6,3	0,181

*p<0,05, farklı harfler p>0,05; aynı harfler n:sayı, SS:standart sapma

Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma çeşitliliği çok fazla olup istatistiksel yorumu güç olacağı için Gram (+) bakteri, Gram (-) bakteri ve *Candida spp.* olarak sınıflandırıldı. Kan kültüründe ve kan kültür dışı (idrar, balgam, BOS ve apse kültürü) üreyen mikroorganizmalarının dağılımı sırasıyla Tablo 9 ve 10'da, ve Şekil 1 ve 2'de yer almaktadır.

Tablo 9. Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

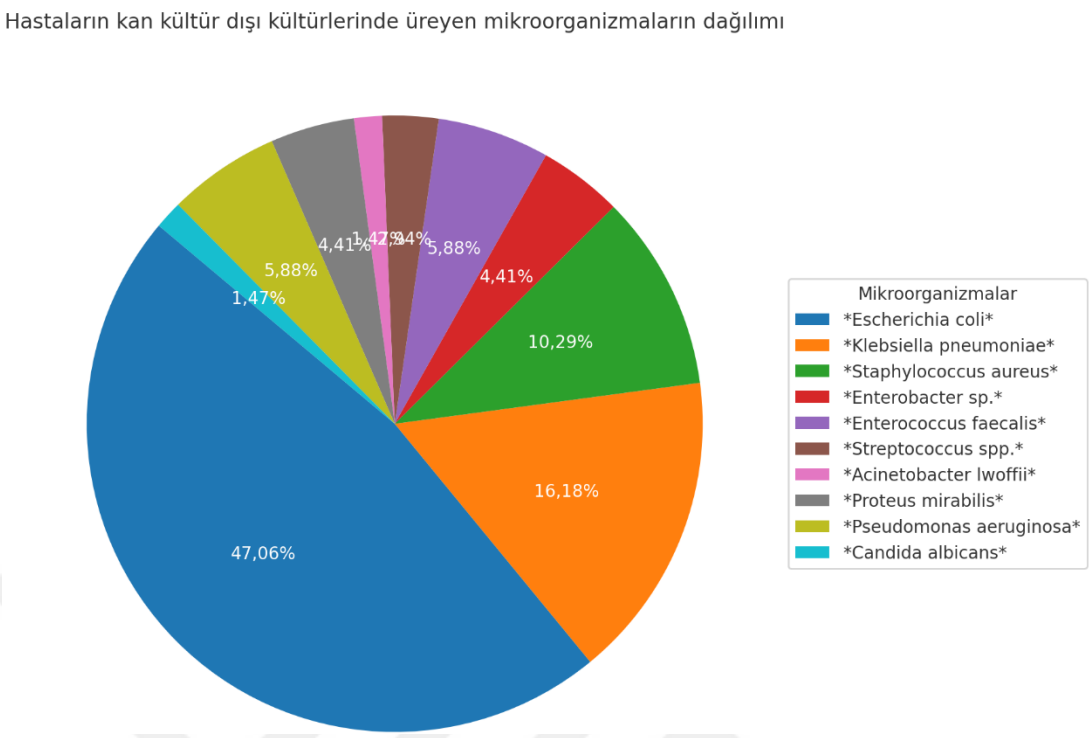
Mikroorganizma türü	**Sayı (Yüzde)**
Escherichia coli	48 (%34,04)
Staphylococcus aureus	23 (%16,31)
Streptococcus spp.	18 (%12,77)
Klebsiella pneumoniae	15 (%10,64)
*Enterococcus s*pp.	11 (%7,8)
Proteus mirabilis	8 (%5,67)
Pseudomonas aeruginosa	3 (%2,13)
Enterobacter spp.	3 (%2,13)
Acinetobacter spp.	3 (%2,13)
Serratia spp.	2 (%1,42)
Candida spp.	2 (%1,42)
Salmonella spp.	2 (%1,42)
Morganella morganii	1 (%0,71)
Burkholderia cepacia	1 (%0,71)
Providencia spp.	1 (%0,71)
Toplam	141 (%100)



Şekil 1. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 10. Hastaların kan kültür dışı kültürlerde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma Adı	Sayı (Yüzde)	İdrar kültürü	Balgam kültürü	Apse kültürü	BOS kültürü
Escherichia coli	32 (%47,06)	32			
Klebsiella pneumoniae	11 (%16,18)	11			
Staphylococcus aureus	7 (%10,28)	2	1	1	3
Enterococcus faecalis	4 (%5,88)	4			
Pseudomonas aeruginosa	4 (%5,88)	4			
Enterobacter spp.	3 (%4,41)	3			
Proteus mirabilis	3 (%4,41)	3			
Streptococcus spp.	2 (%2,94)				2
Acinetobacter iwoffii	1 (%1,47)				1
Candida albicans	1 (%1,47)	1			
Toplam	68 (%100)	60	1	1	6



Şekil 2. Kan kültürü dışı üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın %13,2'sinde (17/129) servis yatışı, %84,5'inde (109/129) YBÜ yatışı vardı. Hastaların %2,3'ü hastane dışına sevk olduğu için verilerine ulaşılamadı. YBÜ'ye yatan hastaların mortalitesi servise yatanlara göre daha yüksekti **(p:0,001).** YBÜ'ye yatan hastalarda başvurusunda bakılan SOFA skoru, APACHE-II skoru ve Pitt skoru serviste yatan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla **p<0,001; 0,015; 0,004**). Hastaların hastaneye yatışı sırasında hesaplanan SOFA, APACHE-II ve Pitt bakteriyemi skoru mortal seyreden hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı **(**sırasıyla **p<0,001; <0,001; <0,001)**. Ayrıca mortal seyreden hastaların hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu saptandı **(p<0,001)**. Hastaların yatış yerine göre vital bulgularının, mortalite varlığının ve skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi Tablo 11'de mortalite durumuna göre vital bulgularının ve skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 11. Hastaların yatış yerine göre vital bulgularının, skorlama sistemlerinin ve mortalite varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	Servis (n:17)		YBÜ (n:109)		p
	X ±SS	Min-Max	X ±SS	Min-Max	
SKB (mmHg)	97,9±33,45	60-195	84,5±28,50	23-200	0,054
DKB (mmHg)	56,4±16,67	40-104	50,3±14,38	20-103	0,130
SS (/dk)	23,4±3,02	16-29	24,7±8,27	13-92	0,442
NABIZ (/dk)	99,5±22,09	70-150	108,7±20,61	61-178	0,092
QSOFA skoru	2,1±0,24	2-3	2,3±0,70	2-8	0,063
SOFA skoru	3,9±1,83	1-9	7,6±2,93	2-16	<0,001*
APACHE-II skoru	21,8±7,00	8-33	26,6±6,48	12-48	0,015*
Pitt skoru	2,2±1,09	0-4	3,6±2,20	1-12	0,004*
	n (%)		**n (%)**		**X^2;p**
Mortalite var	4 (23,5)		53 (48,6)		18,968;0,001*
Mortalite yok	10 (58,8)		40 (36,7)		

*p<0,05, n:sayı, SS:Standart sapma, n:sayı

Tablo 12. Hastaların mortalite durumuna göre vital bulgularının ve skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi değerlendirilmesi

Değişkenler	yok (mortalite) (n:50)			var (mortalite) (n:57)			p
	X ±SS	Min-Max	Medyan	X ±SS	Min-Max	Medyan	
SKB (mmHg)	86,8±32,28	23-195	77,5	84,3±26,13	40-200	80,5	0,950
DKB (mmHg)	52,2±16,30	30-104	42,5	50,1±14,55	20-98	48	0,605
SS (/dk)	25,2±10,61	15-92	24	23,6±5,41	13-48	24	0,883
NABIZ (/dk)	111,3±22,52	61-178	103	105,8±19,76	71-160	98	0,249
QSOFA skoru	2,2±0,40	2-3	2	2,4±0,88	2-8	2	0,314
SOFA skoru	5,8±2,52	1-12	6,5	8,4±2,89	4-16	8	<0,001*
APACHE-II skoru	22,7±6,35	8-36	26	28,3±6,18	13-48	28	<0,001*
Pitt skoru	2,6±0,90	0-4	4	4,1±2,66	1-12	4	<0,001*
Yatış Süresi (gün)	20,8±15,16	3-83	19,5	10,9±12,17	1-64	14	<0,001*

*p<0,05, n:sayı, SS:Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın 51'inin PCT değerine, birinin CRP değerine, 49'unun albumin değerine ulaşılamadı. Bu veriler ışığında hastaların yatış yerine göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi Tablo 13'te yer almaktadır. Hastaların NLR ve serum laktat düzeyleri YBÜ'de yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken (sırasıyla **p:0,048; 0,019)** LYM düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptandı **(p:0,035).**

Tablo 13. Hastaların yatış yerine göre biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi

Değişkenler	Servis (n:17)		YBÜ (n:109)		p
	X ±SS	Min-Max	X ±SS	Min-Max	
Laktat (mmol/L)	3,4±2,82	0,9-11	4,7±3,34	0,7-14,7	0,048*
PCT (ng/ml)	11,0±	11-11	76,4±42,20	1-100	0,205
WBC (/mm³)	12376,5±4598,17	5000-22100	16941,3±11675,46	100-56200	0,184
NEU (/mm³)	10345,9±4416,20	3680-19590	14999,8±11068,31	10-54590	0,090
PLT (/mm³)	254823,5±131026,83	92000-535000	205844,0±118633,90	24000-564000	0,142
LYM (/mm³)	1335,3±1141,51	200-5080	868,9±731,62	90-4490	0,035*
PLR	271,0±180,02	44,4-763,4	406,8±354,35	22,6-2053,3	0,200
NLR	12,3±7,71	1,7-27	26,0±22,61	0,27-124	0,019*
CRP (mg/L)	222,1±89,33	52-367	249,6±107,57	15-556	0,420
Albumin (g/L)	26,8±6,52	17-37	24,9±5,30	11,6-40,2	0,436
CRP/Albumin (mg/g)	8,1±1,83	5,2-11	11,3±5,70	1,7-32,2	0,128

*p<0,05, n:sayı, SS:Standart sapma

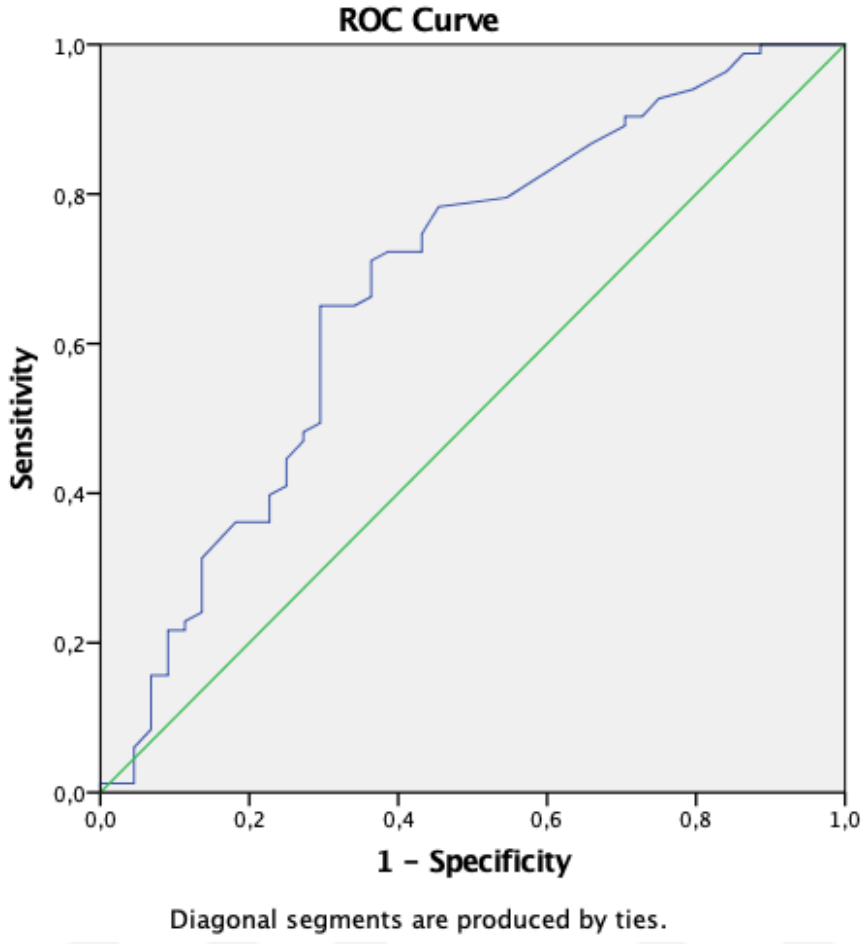
Hastaların mortalite durumuna göre biyokimyasal bulguları değerlendirildi, ancak çalışmaya dahil edilen 129 hastanın 22'si hastanemiz dışına sevk olması nedeni ile mortalite durumu değerlendirilemedi. Mortalite durumu bilinen 107 hastanın %46'sının (50/107) hayatta kaldığı, %53'ünün (57/107) mortal seyrettiği saptandı. Biyokimyasal bulgular ile mortalite varlığı arasında anlamlı farklılık saptanmazken; WBC düzeyi ortalaması mortal seyreden hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek saptandı (sırasıyla 18250,9±11827,26; 14146,0±9870,47; p:0,059).

Hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların türü ile hastaneye başvurusunda bakılan serum laktat düzeyi değerlendirildiğinde Gram (-) bakteri ve *Candida spp*. üremeleri olan hastalarda serum laktat düzeyi daha yüksek saptandı **(p:0,004).** *Candida spp.* üremesi olan grupta hasta sayısı sadece iki olduğu için bu grup değerlendirmeye alınmadı. Serum laktat düzeyinin kan kültüründe Gram (-) veya Gram (+) mikroorganizma üreme ihtimalini ayırt etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. Eşik değer analizi sonucunda serum laktat düzeyinin 3,25 mmol/L ve üzerindeki değerleri için %65,1 duyarlılık ve %70,5 özgüllük ile Gram negatif bakteriyemiyi belirleme gücüne sahip olduğu saptandı (**p:0,001).**

Gram negatif ve Gram pozitif bakteri üremelerinin ayrımı için serum laktat eşik değerinin eğri altında kalan alan, duyarlık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri Tablo 14'te, ROC eğrisi Şekil 3'te gösterilmektedir.

Tablo 14. Gram negatif ve Gram pozitif kültür üremelerinin ayrımı için serum laktat düzeyinin ROC analiz sonuçları

	Serum Laktat Düzeyi (3,25 mmol/L)
Eğri altında kalan alan (AUC)	0,681
Standart hata	0,052
%95 güven aralığı	0,579-0,783
Duyarlılık	% 65,1
Özgüllük	% 70,5
Pozitif prediktif değer	% 80,6
Negatif prediktif değer	%51,7
P	**0,001**



Şekil 3. Serum laktat düzeyinin kan kültüründeki Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizma üremesini ayırt etme gücünün ROC analizi

Hastaların enfeksiyon odağına göre biyokimyasal bulguları, mortalite ve yatış süresi değerlendirildi. Enfeksiyon odakları üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), solunum sistemi enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu (SSS), intraabdominal enfeksiyonlar, yumuşak doku enfeksiyonu (YDE), endokardit ve eş zamanlı birden fazla enfeksiyon odağı olanlar olarak kategorize edildi. Hastaların SKB, DKB, SOFA skoru, APACHE-II skoru, lenfosit sayısı ve yatış süresinde fark saptandı (sırasıyla **p <0,001; 0,003; 0,034; 0,016; 0,026; <0,001**). Ancak gruplar ayrı ayrı analiz edildiğinde enfeksiyon odağının biyokimyasal parametreler, vital bulgular ve skorlama sistemleri açısından anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyon etkenine karşı konağın verdiği düzensiz yanıta bağlı gelişen hayatı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olup yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan acil bir durumdur (1,2). Sepsis gelişimini takiben ilk saatlerde erken tanı ve uygun tedaviyle mortalite oranlarını azaltmak mümkündür. Bilindiği üzere erken ve uygun antibiyoretapi sayesinde mortalite %50 azaltılabilirken, geç kalınmış veya uygunsuz antibiyotik tedavisi ise mortalitenin artışıyla ilişkili bulunmuştur (4,81).

Sepsisli hastalarda mortalite ve erken tanı için çok sayıda çalışma yapılmış ancak hastalarda etken mikroorganizma türünü öngörme konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır (3,70,82,83). Bazı çalışmalarda bakteriyemi saptanan hastalarda etken mikroorganizma türünü ayırt etmek için PCT, CRP ve hemogram tetkikleri kullanılmıştır (84–86). Literatürde bakteriyemili hastalarda erken mikroorganizma türünü öngörmek için CRP, PCT ve serum laktat düzeyinin kullanıldığı bir çalışma bulunmaktadır (87). Bu nedenle biz çalışmamızda acil servise sepsis kliniği ile başvuran ve kan kültürü pozitif olan hastalarda serumda laktat düzeyi, CRP, PCT, NLR, PLR, CRP/Albumin oranlarının etken mikroorganizma türünü öngördürme özelliklerini incelemeyi araştırdık. Tüm bu parametreler kullanılarak sepsisli hastalarda etken mikroorganizma türünün öngörülmesi ile ilgili literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Hastaların mortalite durumu, yatış süresi ve mortalite süresi ile kan kültüründe üreyen mikroorganizma türüne göre anlamlı farklılık saptanmadı. Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da çalışmamızla benzer olarak Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizma etkenli sepsis ile hastanede kalış süresi ve mortalite arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (88).

Sepsisli hastalarda kronik komorbid hastalıklar yaygın olup literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre sepsisli hastalarda en sık görülen komorbid hastalıklar arasında HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı ve maligniteler yer almaktadır (89,90). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak en sık görülen komorbid hastalıklar

sırasıyla HT, DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve nörolojik hastalıklar idi. Çalışmamızda sepsisli hastaların %52,7'si kadın, %47,3'ü erkekti ve kadınların yaş ortalaması daha yüksekti. Sepsisin ve komorbid hastalıkların erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bildirilse de (18,91,92), Sakr ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da çalışmamızla benzer olarak kadınların yaş ortalaması daha fazla bulunmuştur (18). Komorbid hastalıkların ve demografik verilerin cinsiyete göre değerlendirilmesinde DM, HT ve nörolojk hastalıklar kadın cinsiyette anlamlı derecede yüksek iken IVDU olma durumu ise erkek cinsiyette anlamlı derecede yüksek saptandı.

Çalışmamızda en sık saptanan enfeksiyon kaynakları üriner sistem (%49,7), solunum sistemi (%29,5) ve intraabdominal (%13,2) bölge olarak sıralandı. IVDU hastalarının ise en sık endokardit kliniği ile başvurmuştu. Yapılan çalışmalarda da çalışmamızla benzer olarak en sık enfeksiyon kaynakları solunum sistemi, intraabdominal bölge ve üriner sistem olarak saptanmıştır (87,90,93,94).

Literatürde sepsisli hastalarda çalışmamıza benzer şekilde Gram negatif mikroorganizmalar sayıca baskın bulunmuş olup bunu Gram pozitif mikrooganizmalar ve *Candida spp.* türleri izlemektedir. En sık saptanan mikroorganizmalar *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus* ve *Enterobacter spp.* şeklindedir (87,93). Benzer olarak çalışmamızda Gram negatif mikroorganizmalar daha fazla sepsis etkeni olarak saptanmış olup, en fazla izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Escherichia coli* (%34,04), *Staphylococcus aureus* (%16,31), *Streptococcus spp,* (%12,77) ve *Klebsiella pneumoniae* (%10,64)'dı.

Literatürde sepsisli hastalarda prognoz ve mortalite ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (3,5,7,10,95). Sepsisli hastalarda APACHE-II ve Pitt bakteriyemi skorunun birbirleri ile korele olup mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğu (70), Pitt bakteriyemi skorunun ise prognozu ve mortaliteyi öngörmede faydalı olduğu bildirilmiştir (72). Yapılan çalışmalarda YBÜ'ye yatan sepsisli hastalarda yüksek SOFA skoru mortalite oranında artış ile ilişkili bulunmuştur (96,97). Çalışmamızda da benzer olarak SOFA skoru, APACHE-II ve Pitt bakteriyemi skoru mortaliteyi öngördürme açısından faydalı bulundu (sırasıyla **p<0,001; p<0,001 ve**

p<0,001). Ayrıca Pitt bakteriyemi ve SOFA skoru; YBÜ'ye yatan daha ağır klinik seyri olan hastalarda daha yüksek bulundu (sırasıyla **p:0,004 ve p<0,001**).

Sistemik inflamasyon ve sepsis sonucu total kan sayımındaki parametrelerde çeşitli değişklikler değişiklikler olduğu bilinmektedir. İnflamasyon esnasında fagositoz ve oksidatif reaksiyonlar ile bakterileri elimine edibilmek için nötrofil sayıları artarken, lenfositlerin apopitoza uğraması sonucu lenfopeni gelişir (51). Bu değişikliklerden ve NLR'den yararlanılarak sepsis tanısını, prognozunu ve mortaliteyi öngörmek için literatürde çok sayıda çok çalışma bulunmaktadır (52,53,98–103). Huang ve arkadaşları tarafından 2019'da yapılan meta-analizde yüksek NLR'nin sepsisli hastalarda artmış mortalite ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda hem lenfopeni hem de NLR düzeyi ile YBÜ yatışı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (sırasıyla **p:0,035** ve **p:0,019**) NLR ile mortalite ve etken mikroorganizmayı öngörme arasında bir ilişki saptanmadı (sırasıyla **p:0,410** ve **p:0,145**). Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve dahil edilen tüm hastaların mortalite durumunun bilinmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda WBC değeri ile mortalite varlığı arasında anlamlı farklılık saptanmazken; WBC düzeyi ortalaması mortal seyreden hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek saptandı (p:0,059). 2025 yılında yapılan bir çalışmada da mortal seyreden hastaların WBC değeri hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (104).

Wang ve arkadaşlarının meta analizinde sepsisli hastalarda artan PLR düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (53). Liberski ve arkadaşları tarafından yapılan kohort çalışmada ise PLR düzeyinin sepsis erken tanısında ve mortaliyeti öngörmede anlamlı olmadığı görülmüştür (105). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PLR düzeyleri ile mortalite, YBÜ yatışını öngörme, etken mikroorganizma türünü öngörme arasında bir ilişki saptanmadı. Farklı bulguların saptandığı bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bilindiği gibi enfeksiyon sonucu hücre lizisi ve apopitozunda rol oynayan inflamatuar sitokinlerin salınımına bağlı olarak CRP ve PCT seviyeleri artar. Sepsisli hastalarda yüksek CRP ve PCT düzeyleri ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiş olup PCT

düzeyi mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır(106). Gram negatif bakteriyeminin Gram pozitif bakteriyemiden daha fazla inflamatuar yanıta sebep olduğu (25) Gram negatif bakteriyemili hastalarda CRP ve PCT'nin düzeyinin de daha yüksek saptandığı görülmüştür (25,80). Hatta PCT'nin tek başına yüksekliğinin Gram negatif sepsisi öngördürebileceği ile ilgili de çeşitli çalışmalar mevcuttur (107,108). Schupp ve arkadaşlarının 361 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ise CRP ve PCT düzeylerinin 30 günlük mortalite ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (109). Çalışmamızda da benzer olarak CRP ve PCT ile mortalite durumu arasında ayrıca etken mikroorganizma türünü ve YBÜ yatışını öngörme arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sistemik inflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer belirteç, inflamasyonun erken evresinde albümin seviyelerinin azalması ve CRP seviyesinin artmasına bağlı olarak gelişen CRP/albumin oranının artışıdır (12). Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada YBÜ hastalarında yüksek CRP/albumin oranlarının mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Çalışmamızda CRP/albumin oranı ile mortaliteyi, YBÜ yatışını, etken mikroorganizma türünü veya enfeksiyon odağını öngörme açısından da bir ilişki saptanamadı. Bu durum çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların mortalite durumlarının bilinmemesine ve yine tüm hastaların CRP ve albumin değerlerine ulaşılamamasına bağlı olabilir. Ayrıca albüminin yarı ömrü 19 gün olduğu için ve çalışmamız hiperakut sepsis evresini kapsadığı için gösterilememiş olabilir.

Serum laktat yüksekliği dokulara oksijen taşınmasındaki yetersizlik ve buna bağlı gelişen doku hipoksisinden kaynaklanır (49). Sepsisli hastalarda serum laktat düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (110). Normal bir erişkinde serum laktat düzeyi <2 mmol/L iken septik şokta serum laktat değeri >2 mmol/L üzerine çıkmaktadır (1). Casserly ve arkadaşları serum laktat değeri >4 mmol/L üzerindeki hastalarda hastane içi mortalitenin daha düşük serum laktat seviyelerine sahip hastalara göre yüksek olduğunu bildirmiştir (111). Çalışmamızda sepsisli hastalardaki başlangıç serum laktat değerlerinin yüksekliği ile YBÜ yatışı arasında korelasyon varken (**p:0,048**); mortalite durumu açısından bir ilişki saptanmadı (p:0,274). Bu uyumsuzluğun nedeni, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların mortalite

durumunun bilinememesine bağlı veri eksikliğine ve hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Çalışmamız sepsiste serum laktat düzeyinin, sepsis etkeni olan mikroorganizma türünü öngörme açısından faydasını araştıran ilk çalışma olması açısından kıymetlidir. Pubmed veritabanında "Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizma etkenli sepsis ayrımı ve laktat" anahtar kelimeleri ile araştırıldığında sepsisli hastalardaki serum laktat değerleri ile etken mikroorganizma türünü öngörme arasında benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sadece bir çalışmada CRP, serum laktat değeri ve PCT değerlerinin mikroorganizma türünü öngörmede başarılı olduğu, serum laktat değerinin Gram negatif bakteriyemilerde (3,1 mmol/L) Gram pozitif bakteriyemilere (2,45 mmol/L) oranlara daha yüksek saptandığı bildirilmiş (87). Çalışmamızda da benzer şekilde serum laktat düzeyi Gram negatif bakteri (n:83) üremesi olan grupta yüksek saptandı (**p:0,004**). Serum laktat düzeyi ≥3,25 ise %65,1 duyarlılık, %70,5 özgüllük, %80,6 PPD ve %51,7 NPD ile Gram negatif etkenli sepsisi öngörebildiği saptandı (**p:0,001)**.

Yukarıdaki veriler ışığında, günlük pratikte ve acil servislerde kolaylıkla ulaşılabilen ve maliyet etkin olan serum laktat değerinin sepsisli hastalarda etken mikroorganizma türünün; SOFA skoru, APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skorunun ise mortalite durumlarının öngörülmesinde ve böylece erken dönemde uygun antibiyotik tedavisinin başlanmasında yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sepsis hastane içi mortalitesi oldukça yüksek bir klinik tablodur. Erken tanı ve ilk bir saat içerisinde uygulanan uygun antibiyotik tedavi ile sepsisteki mortalitenin önemli ölçüde azalacağı bilinmektedir. Doğru ve uygun antibiyotik tedavisi ile sağ kalımın artırılması için sepsis etkeni olan mikroorganizmanın en kısa sürede saptanması çok önemlidir. Çalışmamızda acil servise sepsis kliniği ile başvuran ve kan kültür pozitifliği mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış hastalarda serumda laktat düzeyi, CRP, PCT, NLR, PLR, CRP/Albumin oranlarının etken mikroorganizma türünü öngörücü etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Biyokimyasal parametrelere ek olarak; SOFA, Pitt bakteriyemi skoru ve APACHE-II skorlarının mortalite varlığı üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Çalışmamıza 129 hasta dahil edildi. Hastaların %12,4'ünün başvuru nedeni oral alım bozukluğuydu ve oral alım bozukluğu kadınlarda daha yüksek saptandı **(x2; p: 5,967; 0,015)**. Hastaların %45'inde başvuru esnasında konfüzyon saptandı. Hastalara sırasıyla HT, DM ve nörolojik hastalıklar eşlik etmekteydi ve komorbid hastalıklar kadın cinsiyette daha fazlaydı (sırasıyla **p:0,010; 0,021 ve 0.021**). IVDU olan hasta sayısı 12 idi (%9,3) ve bunların %91,7'si erkekti **(p:0,001)**. Hastaların en sık başvuru nedenleri arasında ateş, genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı ve solunum sıkıntısı olduğu görüldü.

Hastaların enfeksiyon odakları; üriner sistem (%49,7), solunum sistemi (%29,5) ve intraabdominal bölge (%13,2) şeklindeydi. IVDU hastalarında da ise en sık sepsis nedeni endokarditti (**p:0,001**). Hastaların %24,4'ünde de birden fazla enfeksiyon odağı olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın 107'sinin mortalite durumuna ulaşıldı. Mortalite durumu bilinen 107 hastanın %46'sı hayatta kalırken, %53'ü mortal seyretti. Mortal seyreden hastaların %52,6'sında mortalite süresi 1-7 gün iken %38,6'sında 8-30 gündü.

Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü değerlendirildiğinde yarısından fazlasında Gram negatif mikroorganizma (%64,3) ve üçte birinde (%34,1) Gram pozitif mikroorganizma saptanırken, sadece %1,6'sında *Candida spp.* saptandı.

Hastaların biyokimyasal bulguları ile mortalite varlığı, etken mikroorganizma türünün ve hastanede yatış yerinin değerlendirilmesinde;

- Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü ile biyokimyasal bulguları değerlendirildiğinde CRP, PCT, NLR, PLR, CRP/Albumin oranlarında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.
- Biyokimyasal bulgular ile mortalite varlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup; WBC düzeyi mortal seyreden hastalarda daha yüksek saptandı (p:0,059).
- NLR ve serum laktat düzeyleri YBÜ'ye yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken, lenfosit düzeyi de anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla **p:0,019, p:0,048 ve p:0,035**).
- Hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizma türü ile serum laktat düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı **(p:0,004).**
- Gram negatif mikroorganizma ve *Candida spp.* üremesi olan grupta serum laktat düzeyleri Gram pozitif mikroorganizma üremesi olan gruba göre anlamlı derece yüksek iken Gram negatif mikroorganizma ve *Candida spp.* üremesi olan grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizma üremesini ayırt etmede serum laktat düzeyinin ≥3,25 mmol/L olmasının Gram negatif bakteriyemiyi belirleme gücüne sahip olduğu görüldü (**p:0,001**).

Hastaların skorlama sistemleri ile mortalite varlığı, etken mikroorganizma türünün ve yatış yerinin değerlendirilmesinde;

- SOFA skoru, APACHE-II skoru ve Pitt bakteriyemi skoru YBÜ'ye yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla **p:0,000, p:0,015, p:0,004**).

- SOFA skoru, APACHE-II skoru, Pitt bakteriyemi skoru ve yatış süresi ile mortalite varlığı arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla **p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,001**).
- Mikroorganizma türüne göre qSOFA skorunda gruplar arası anlamlı farklılık olup *Candida spp.* üremesi olan grupta en yüksek Gram (+) bakteri üremesi olan grupta en düşüktü (**p:0,004**).
- Mikroorganizma türüne göre APACHE-II skoru ise gram negatif bakteri üremesi ve *Candida spp*. üremesi olan grupta gram pozitif bakteri üremesi olan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı (**p:0,017**).

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olarak yürütülmesi nedeniyle hasta sayısının sınırlı olması, tüm olgulara ait mortalite durumu, yatış yeri bilgileri ile bazı biyokimyasal parametrelerine (CRP, PCT, albumin) eksiksiz olarak erişilememesi ve acil serviste antibiyotiğin uygulanma saati verisine ulaşılamaması çalışmamızın kısıtlılıklarındadır. Bu durum elde edilen verilerin genellenebilir olmasını sınırlamaktadır. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu, prospektif ve çok merkezli çalışmaların planlanması yararlı olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışma ile acil servise sepsis kliniği ile başvuran hastalarda serum laktat değerinin mikroorganizma türünün öngörülmesinde; SOFA skorunun, APACHE-II skorunun, Pitt bakteriyemi skorunun ise mortalite oranlarının öngörülmesinde katkı sağladığı saptandı. Sepsis gibi yüksek mortalite oranına sahip bir klinik tablo göz önüne alındığında olası sepsis etkenine göre erken dönemde uygun antibiyotik tedavisinin başlanmasında özellikle serum laktat düzeyine bakılmasının önemli bir yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) HHS Public Access. JAMA. 2016;315(8):801–10.
2. Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population Burden of Long-Term Survivorship After Severe Sepsis in Older Americans. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];60(6):1070–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2024 Jan 22];395(10219):200–11. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673619329897/fulltext
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Medicine 2021 47:11 [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2024 Jan 22];47(11):1181–247. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06506-y
5. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jan 22];46(8):1552–62. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06151-x
6. Torio CM, Moore BJ. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013. 2016 [cited 2024 Jan 22]; Available from: https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-
7. Kumar S, Gattani SC, Baheti AH, Dubey A. Comparison of the Performance of APACHE II, SOFA, and mNUTRIC Scoring Systems in Critically Ill Patients: A 2-year Cross-sectional Study. Indian Journal of Critical Care Medicine [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 22]; Available from: https://creativecommons.
8. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 1;200(5):582–9.
9. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. J Clin Lab Anal [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Nov 11];33(7). Available from: /pmc/articles/PMC6757133/
10. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. Shock [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];47(3):323–30. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2017/03000/mean_platelet_volume_to_platelet_count_ratio_as_a.10.aspx

11. İnci H, İnci F. Effect of ozone therapy on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios, and disease activity in ankylosing spondylitis: a self-controlled randomized study. Med Gas Res [Internet]. 2023 [cited 2022 Nov 11];13(2):53. Available from: /pmc/articles/PMC9555027/.
12. Li Y, Li H, Song C, Lu R, Zhao Y, Lin F, et al. Early Prediction of Disease Progression in Patients with Severe COVID-19 Using C-Reactive Protein to Albumin Ratio. 2021 [cited 2024 Jan 22]; Available from: https://doi.org/10.1155/2021/6304189
13. Paul, Alamu & Leela, K.V. & Gopinathan, Anusha & Ravi, Sujith. (2022). Occurrence and Resistance Pattern of Gram-Negative Bacteremia and Sepsis in A Tertiary Care Hospital - A Four-Year Study. Journal of Pure and Applied Microbiology. 16. 10.22207/JPAM.16.1.67.
14. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74. PMID: 1597042.
15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2024 Jan 26];348(16):1546–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/
18. Sakr Y, EC, ML et al. T influence of gender o. Sakr, Y., Elia, C., Mascia, L. et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. Crit Care 17, R50 (2013). https://doi.org/10.1186/cc12570.
19. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. Chest [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jan 25];151(2):278. Available from: /pmc/articles/PMC5310115/
20. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit Care [Internet]. 2009 [cited 2024 Jan 25];13(1):120. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291262/
21. Alhamyani AH, Alamri MS, Aljuaid NW, Aloubthani AH, Alzahrani S, Alghamdi AA, Lajdam AS, Alamoudi H, Alamoudi AA, Albulushi AM, AlQarni SN. Sepsis in Aging Populations: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Management. Cureus. 2024 Dec 2;16(12):e74973. doi: 10.7759/cureus.74973. PMID: 39744263; PMCID: PMC11691596.
22. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):4-11. doi: 10.4161/viru.27372. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382. Mayr FB, Yende S, Angus DC Epidemiology of severe sepsis Virulence 2014 Jan 1;5(1):4-11 doi: 104161/viru27372 Epub 2013 Dec 11 PMID: 24335434; PMCID: PMC3916382.

23. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, Kollef MH, Lipman J, Nair GB. Initial antimicrobial management of sepsis. Crit Care. 2021 Aug 26;25(1):307. doi: 10.1186/s13054-021-03736-w. PMID: 34446092; PMCID: PMC8390082.
24. Kern W V., Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jan 29];26(2):151–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712069/
25. Tang A, Shi Y, Dong Q, Wang S, Ge Y, Wang C, et al. Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. [cited 2024 Jan 29]; Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-023-04750-w
26. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Jan 29];323(15):1478. Available from: /pmc/articles/PMC7093816/
27. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2023 May 1;324(5):R613-R624. doi: 10.1152/ajpregu.00003.2023. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878489; PMCID: PMC10085556.
28. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. Tilting toward immunosuppression. Nat Med [Internet]. 2009 May [cited 2024 Jan 26];15(5):496. Available from: /pmc/articles/PMC3786779/
29. Venet F, Chung CS, Kherouf H, Geeraert A, Malcus C, Poitevin F, Bohé J, Lepape A, Ayala A, Monneret G. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. Intensive Care Med. 2009 Apr;35(4):678-86. doi: 10.1007/s00134-008-1337-8. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18946659; PMCID: PMC2789433.
30. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. J Intern Med [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jan 26];277(3):277–93. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12331
31. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. Sci Transl Med [Internet]. 2011 Jun 22 [cited 2024 Jan 26];3(88). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697528/
32. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. Shock [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jan 26];45(3):259–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871664/
33. Ushiyama A, Kataoka H, Iijima T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiologies. J Intensive Care [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2024 Jan 26];4(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617097/
34. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. Science [Internet]. 1989 [cited 2024 Jan 26];243(4895):1160–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2466335/
35. Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS-13 in the coagulopathy of sepsis. J Thromb Haemost [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jan 26];16(4):646–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337416/

36. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Letter: Factor-VIII complex and endothelial damage. Lancet [Internet]. 1975 Jun 28 [cited 2024 Jan 26];1(7922):1430. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/49599/

37. Pawlinski R, Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. Thromb Res [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Jan 26];125 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185165/

38. Ohtani A, Takagi T, Hirano A, Murakami J, Sasaki Y. Inhibitory effect of a new butadiene derivative on the production of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured bovine endothelial cells. J Biochem. 1996;120(6):1203–8.

39. Morelli A, Passariello M. Hemodynamic coherence in sepsis. Best Pract Res Clin Anaesthesiol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jan 26];30(4):453–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931649/

40. Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N. Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration. Lab Invest [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jan 26];98(5):629–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449632/

41. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. Crit Care Med [Internet]. 1999 Jul [cited 2024 Jan 26];27(7):1369–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446833/

42. Albrecht EA, Ward PA. Complement-induced Impairment of the Innate Immune System During Sepsis. Curr Infect Dis Rep. 2005 Sep;7(5):349-54. doi: 10.1007/s11908-005-0008-y. PMID: 16107231.

43. Xu R, Lin F, Bao C, Wang FS. Mechanism of C5a-induced immunologic derangement in sepsis. Cell Mol Immunol. 2017 Sep;14(9):792-793. doi: 10.1038/cmi.2017.68. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28782758; PMCID: PMC5596250.

44. Albrecht EA, Ward PA. Complement-induced Impairment of the Innate Immune System During Sepsis. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2005 [cited 2024 Jan 27];7(5):349–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16107231/

45. Koch CA, Kanazawa A, Nishitai R, Knudsen BE, Ogata K, Plummer TB, et al. Intrinsic Resistance of Hepatocytes to Complement-Mediated Injury. The Journal of Immunology [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Jan 27];174(11):7302–9. Available from: https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7302

46. Muhlfelder TW, Niemetz J, Kreutzer D, Beebe D, Ward PA, Rosenfeld SI. C5 chemotactic fragment induces leukocyte production of tissue factor activity: a link between complement and coagulation. J Clin Invest [Internet]. 1979 [cited 2024 Jan 27];63(1):147–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/762243/

47. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. IPT editor. U [Internet]. W (MA). Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2022 Mar 7 [cited 2025 Jul 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis.

48. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, Duscio E, Vassalli F, Forni LG, Payen D, Cressoni M, Zanella A, Latini R, Quintel M, Marini JJ. Understanding

Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 1;200(5):582-589. doi: 10.1164/rccm.201812-2342OC. PMID: 30985210.

49. Liu G, An Y, Yi X, et al. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. Int J Exp Med. 2017;10:37–47.
50. Theerawit P, Petvicharn CN, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. J Intensive Care Med [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jan 27];33(2):116–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502951/
51. Rensburg J van, Davids S, Smuts C, Davison GM. Use of full blood count parameters and haematology cell ratios in screening for sepsis in South Africa. Afr J Lab Med [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 27];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37151816/
52. Zahorec R. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 1172367.
53. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, Aleseidi S. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Biomed Res Int. 2022 Jun 6;2022:9056363. doi: 10.1155/2022/9056363. PMID: 35707370; PMCID: PMC9192240.
54. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 28];50(1):23–36. Available from: http://informahealthcare.com/
55. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol [Internet]. 2018 Apr 13 [cited 2024 Jan 28];9(APR):754. Available from: /pmc/articles/PMC5908901/
56. Yücel E. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. Türkiye Tıp Derg. 2020;11(1):1–8. Yücel E. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. Türkiye Tıp Derg. 2020;11(1):1–8.
57. Le Gall C, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X. Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500 mg/l : à propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. Pathologie Biologie. 2011 Dec 1;59(6):319–20.
58. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. Eur J Intern Med [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2024 Jan 28];17(6):430–3. Available from: http://www.ejinme.com/article/S0953620506001348/fulltext
59. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP-Results from the German competence network CAPNETZ. 2009 [cited 2024 Jan 28]; Available from: http://www.cap
60. Hülshoff A, Schricker T, Elgendy H, Hatzakorzian R, Lattermann R. Albumin synthesis in surgical patients. Nutrition. 2013 May;29(5):703-7. doi: 10.1016/j.nut.2012.10.014. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333435.
61. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Díez Balda V, de la Serna JL, Tomás MI. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. Intensive Care Med. 1980 Nov;7(1):19-22. doi: 10.1007/BF01692917. PMID: 7451716.

62. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Chang J, Leem AY. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. J Clin Med. 2018 Oct 8;7(10):333. doi: 10.3390/jcm7100333. PMID: 30297655; PMCID: PMC6210319.

63. Güneş H, Yurttutan S, Çobanuşağı M, Doğaner A. Turkish Archives of Pediatrics CRP/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis.

64. Meisner M. Procalcitonin. A New IIPBCAsp 2000; Meisner M. Procalcitonin. A New, Innov Infect Parameter Biochem Clin Asp. 2000;

65. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Medicine 2000 26:2 [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2025 Jun 20];26(2):S212–6. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s001340051146

66. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res. 2000;49 Suppl 1:S57-61. PMID: 10984072.

67. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit Care Med [Internet]. 2008 [cited 2024 Jan 28];36(3):941–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431284/

68. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1512-25. doi: 10.1210/jc.2002-021444. PMID: 15070906.

69. Cleland DA EAP. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. StatPearls [Internet] [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2022 Feb 27]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/.

70. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, Ha BC, Peck KR, Song JH. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. Shock. 2009 Feb;31(2):146-50. doi: 10.1097/SHK.0b013e318182f98f. PMID: 18636041.

71. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.

72. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang HJ, Baddour LM. External Validation of Bloodstream Infection Mortality Risk Score in a Population-Based Cohort HHS Public Access. Clin Microbiol Infect. 2013;20(9):886–91.

73. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. Int J Antimicrob Agents. 1999;11:7- 12. [PMID: 10075272].

74. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Am J Infect Control [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Feb 10];34(1):1–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443085/

75. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Ba J, Viale P, Lopes S, et al. Systematic review Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 10];27:228. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016

76. Mermutluoglu C, Deveci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal Susceptibility and Risk Factors in Patients with Candidemia. Eurasian J Med. 2016 Oct;48(3):199-203. doi: 10.5152/eurasianmed.2016.0021. PMID: 28149146; PMCID: PMC5268603.

77. Li Y, Yan C, Gan Z, Xi X, Tan Z, Li J, Li G. Prognostic values of SOFA score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis. Ann Palliat Med 2020;9(3):1037-1044. doi: 10.21037/apm-20-984.

78. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J Infect Dis [Internet]. 1983 [cited 2024 Jan 29];148(1):57–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6350488/

79. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. Crit Care Med. 2006 Oct;34(10):2588-95. doi: 10.1097/01.CCM.0000239121.09533.09. PMID: 16915117.

80. Chen W, Zhao L, Niu S, Wang S, Sheng B, Zhen J, Gu X, Lyu C. [The diagnostic value of different pro-inflammatory factor in early diagnosis of sepsis in patients with bloodstream infection]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014 Mar;26(3):165-70. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008. PMID: 24598289.

81. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am J Med [Internet]. 1980 Mar 1 [cited 2024 Jan 29];68(3):344–55. Available from: http://www.amjmed.com/article/0002934380901023/fulltext

82. Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T. et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. Crit Care 24, 239 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2.

83. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020 Apr 1;101(7):409-418. PMID: 32227831.

84. Dambroso-Altafini D, Menegucci TC, Costa BB, Moreira RRB, Nishiyama SAB, Mazucheli J, et al. Routine laboratory biomarkers used to predict Gram-positive or Gram-negative bacteria involved in bloodstream infections. 123AD [cited 2024 Mar 10]; Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-022-19643-1

85. Gao Q, Li Z, Mo X, Wu Y, Zhou H, Peng J. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. J Clin Lab Anal [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Mar 10];35(9). Available from: /pmc/articles/PMC8418508/

86. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin Levels in Gram-Positive, Gram-Negative, and Fungal Bloodstream Infections. Dis Markers [Internet]. 2015 [cited 2025 Jul 9];2015:701480. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4380090/

87. De La Torre-Prados M V, García-De La Torre A, Cámara-Sola E, Puerto-Morlán A, Tsvetanova-Spasova T, Nuevo-Ortega P, et al. Etiology of bacteremias associated with c-reactive protein, procalcitonin and lactate levels. 2015 [cited 2025 Jun 20]; Available from: http://www.icm-experimental.com/content/3/S1/A788

88. Tang A, Shi Y, Dong Q, Wang S, Ge Y, Wang C, et al. Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 9];27(1):1–12. Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-023-04750-w

89. Kang C, Choi S, Jang EJ, Joo S, Jeong JH, Oh SY, et al. Prevalence and outcomes of chronic comorbid conditions in patients with sepsis in Korea: a nationwide cohort study from 2011 to 2016. [cited 2024 Mar 10]; Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-024-09081-x

90. Colantuono De Araújo G, Pardini A, Lima C. The impact of comorbidities and COVID-19 on the evolution of community onset sepsis. 123AD [cited 2024 Mar 10]; Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-37709-6

91. Tillmann B, Wunsch H. Epidemiyoloji ve Sonuçlar. Crit Care Clin. 2018 Ocak;34(1):15-27. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.001. Epub 12 Ekim 2017. PMID: 29149936.

92. Wanrooij VHM, Cobussen M, Stoffers J, Buijs J, Bergmans DCJJ, Zelis N, Stassen PM. Sex differences in clinical presentation and mortality in emergency department patients with sepsis. Ann Med. 2023;55(2):2244873. doi: 10.1080/07853890.2023.2244873. PMID: 37566727; PMCID: PMC10424597.

93. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2025 Jul 9];323(15):1478–87. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763669

94. Martin J. Llewelyn JCT the M in SA in TBC for MECID V. Martin J. Llewelyn, Jonathan Cohen, Tracking the Microbes in Sepsis: Advancements in Treatment Bring Challenges for Microbial Epidemiology, Clinical Infectious Diseases, Volume 44, Issue 10, 15 May 2007, Pages 1343–1348, https://doi.org/10.1086/515403.

95. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. 2019 [cited 2024 Jan 22]; Available from: https://doi.org/10.1002/jcla.22942

96. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016. PMID: 9824069.

97. Christensen EE, Prebensen CH, Martinsen AB, Stiff ET, Hoff R, Kvale D, Holten AR. Mortality and Sequential Organ Failure Assessment Score in Patients With Suspected Sepsis: The Impact of Acute and Preexisting Organ Failures and Infection Likelihood. Crit Care Explor. 2023 Feb 21;5(2):e0865. doi: 10.1097/CCE.0000000000000865. PMID: 36844375; PMCID: PMC9949839.

98. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2215-2219. doi: 10.3892/etm.2016.3583. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27698714; PMCID: PMC5038364.

99. Orfanu AE, Popescu C, Leuștean A, Negru AR, Tilișcan C, Aramă V, Aramă ȘS. The Importance of Haemogram Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Septic Patients. J Crit Care Med (Targu Mures). 2017 Aug 19;3(3):105-110. doi: 10.1515/jccm-2017-0019. PMID: 29967880; PMCID: PMC5769899.

100. Lorente L, Martín MM, Ortiz-López R, Alvarez-Castillo A, Ruiz C, Uribe L, González-Rivero AF, Pérez-Cejas A, Jiménez A. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio in the first seven days of sepsis and mortality. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2022 May;40(5):235-240. doi: 10.1016/j.eimce.2020.11.022. PMID: 35577441.

101. Karamouzos V, Paraskevas T, Mulita F, Karteri S, Oikonomou E, Ntoulias N, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Percentage Ratio as Predictors of In-hospital Mortality in Sepsis. An Observational Cohort Study. 2022 [cited 2024 Mar 11]; Available from: https://orcid.org/0000-

102. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Quintin S, Dagra A, et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. [cited 2024 Mar 11]; Available from: http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver

103. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2020 Mar;38(3):641-647. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31785981.

104. Li D, Wei Y, Zhang C, Yang Y, Wang Z, Lu Y, Liu L. Value of SOFA score, APACHE II score, and WBC count for mortality risk assessment in septic patients: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2025 May 16;104(20):e42464. doi: 10.1097/MD.0000000000042464. PMID: 40388734; PMCID: PMC12091671. A retrospective study Medicine (Baltimore) 2025 May 16;104(20):e42464 doi: 101097/MD0000000000042464 PMID: 40388734; PMCID: PMC12091671.

105. Liberski PS, Szewczyk M, Krzych ŁJ. Haemogram-Derived Indices for Screening and Prognostication in Critically Ill Septic Shock Patients: A Case-Control Study. Diagnostics (Basel). 2020 Aug 27;10(9):638. doi: 10.3390/diagnostics10090638. PMID: 32867031; PMCID: PMC7555761.

106. Tan S, Wei F, Yu F, Liang P. Value of CRP, PCT, and NLR in Prediction of Severity and Prognosis of Patients With Bloodstream Infections and Sepsis. Frontiers in Surgery | www.frontiersin.org [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 11];1:857218. Available from: www.frontiersin.org

107. Varela-Patiño M, Lopez-Izquierdo R, Velayos-Garcia P, Alvarez-Manzanares J, Ramos-Sanchez C, Carbajosa-Rodriguez V, Martin-Rodriguez F, Eiros JM. Usefulness of infection biomarkers for diagnosing bacteremia in patients with a sepsis code in the emergency department. Infez Med. 2020 Mar 1;28(1):29-36. PMID: 32172258.

108. Tong S, Lin CT, Lu JJ, Chen YC, Kok VC, Horng JT. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department. 2017;

109. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Schanas Jawhar ·, Forner J, Dulatahu F, et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. 1971 [cited 2024 Mar 11];193:457–68. Available from: https://doi.org/10.1007/s11845-023-03385-8

110. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. [cited 2024 Mar 12]; Available from: https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3

111. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015 Mar;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742. PMID: 25479113.