T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA SERUM DR-70 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Nihal AKPINAR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA SERUM DR-70 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Nihal AKPINAR

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Asım Kalkan

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hekimlik sanatının temel ilkelerini ve inceliklerini öğrenmemde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, verdiği değerli nasihatlerle mesleki ufkumu genişleten ve hekimlik anlayışımı şekillendiren, ayrıca tez çalışmamın her aşamasında sabır ve anlayışla bana destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Asım Kalkan'a,

Asistanlığım boyunca nöbetlerde yardımlarını esirgemeyen, her konuda sorularımı sabırla yanıtlayan, bilgileriyle beni aydınlatan Doç. Dr. Öner Bozan ve Uz. Dr. Barış Murat Ayvacı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince kendi tecrübeleri ile bana yol gösteren, ileride gülümseyerek anacağım uzman ağabey ve ablalarıma,

Ne kadar farklı olsak da, bu zorlu asistanlık sürecinde birlikte olmaktan gurur duyduğum, her birinden ayrı şeyler öğrendiğim eşkıdemlerim Dr. Tunahan Mehmet Kayapınar, Dr. Meltem Polat Yıldız, Dr. Kübra Çim ve Dr. Dorukhan Kurnaz'a,

Başta Dr. Burak Uğur ve Dr. Berdar Mumbuç olmak üzere ekip olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca sevgileri ve fedakarlıkları ile her zaman yanımda olup verdikleri sınırsız destekleri için canım aileme,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Merve Nihal Akpınar

İSTANBUL/2024

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sepsis, enfeksiyona bağlı gelişen düzensiz konak yanıtının organ fonksiyon bozukluğuna sebep olması ile ortaya çıkan tablodur. Septik şok, oluşan sepsis tablosuna yaşamı tehdit eden hipotansiyonun eşlik etmesi ile ortaya çıkar ve acil müdahale gerektiren bir durumdur. Biyobelirteçler sepsisin tanısında ve prognozunda kullanılabilir. DR-70 fibrin yıkım ürünlerini ölçen yeni bir biyobelirteçtir. Biz bu çalışmamızda; sepsis ve septik şok tanısı koyulan hastalarda serum DR-70 düzeyinin prognozu öngörmede etkili bir biyobelirteç olabilme potansiyelini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; 20.02.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde sepsis/septik şok tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum DR-70 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza uygun kriterleri sağlayan 107 katılımcı dahil edildi. Bu katılımcıların 53 hasta grubunda; 54'ü sağlıklı kontrol grubunda yer aldı. Hasta grubunda DR-70 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük gözlendi. Çalışmamızda DR-70 seviyesi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yaş ile DR-70 düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular, sepsis ve septik şok hastalarında serum DR-70 düzeylerinin potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, Septik şok, DR-70, Mikroemboli

ABSTRACT

Introduction and Aim: Sepsis is a condition characterized by organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection, while septic shock is accompanied by life-threatening hypotension, requiring urgent intervention. Biomarkers can be used for diagnosing sepsis and predicting prognosis. DR-70 is a novel biomarker that measures fibrin degradation products. In this study, we investigated the potential of serum DR-70 levels as an effective biomarker for predicting the prognosis of patients diagnosed with sepsis and septic shock.

Methodology: In this study, serum DR-70 levels of patients diagnosed with sepsis/septic shock in the Emergency Department of Health Sciences University Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital between February 20, 2024, and May 20, 2024, were compared with those of a healthy control group.

Results: A total of 107 participants who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Among them, 53 were patients, and 54 were part of the healthy control group. DR-70 levels were observed to be significantly lower in the patient group. However, no significant relationship was found between DR-70 levels and mortality in our study. A statistically significant relationship was observed between age and DR-70 levels.

Conclusion: Our findings suggest that serum DR-70 levels could be utilized as a potential biomarker in patients with sepsis and septic shock.

Key words: Sepsis, Septic Shock, DR-70, Microembolism

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

ÖZET ii

ABSTRACT iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

TABLOLAR viii

ŞEKİLLER ix

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

SEPSİS 2

Tanımlar 2

Epidemiyoloji ve Mortalite 5

Sepsiste Risk Faktörleri 5

Etiyoloji 6

Patofizyoloji 7

Tanı 8

1. Laboratuvar Testleri: 8

2. Görüntüleme: 9

Tedavi 9

1. Antimikrobiyal Tedavi: 9

2. Hemodinamik Stabilizasyon: 11

3. Vazopressörler: 12

SEPSİS VE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON 13

SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER 14

DR-70 ..... **14**

GEREÇ VE YÖNTEM **15**

ÇALIŞMA DİZAYNI **15**

OLGULARIN SEÇİMİ **15**

VERİLERİN TOPLANMASI **16**

BİYOKİMYASAL ANALİZ **18**

İSTATİSTİKSEL ANALİZ **19**

BULGULAR **20**

TARTIŞMA **26**

LİMİTASYONLAR **28**

SONUÇLAR **29**

KAYNAKÇA **30**

EKLER **33**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

CaM: Kalmodulin

CRP: C-reaktif protein

DIC: Disseminated intravascular coagulation

DM: Diabetes Mellitus

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESICM: The European Society of Intensive Care Medicine

FiO2: İnspire edilen oksijen yüzdesi

GKS: Glasgow koma skoru

KBY: Konik böbrek yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MODS: Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu

NK: Naturel killer

OAB: Ortalama arter basıncı

PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment Score

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

SpO2: Oksijen satürasyonu

SSC: Surviving Sepsis Campaign

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1. SIRS Kriterleri 2

Tablo 2. SOFA Skorlaması 4

Tablo 3. qSOFA Skorlaması 4

Tablo 4. Sepsis İçin Risk Faktörleri 6

Tablo 5. Sepsiste Etiyolojik Ajanlar 7

Tablo 6. Septik Şokta Antimikrobiyal Tedavi 10

Tablo 7. Septik Şokta Sıvı Tedavisi 11

Tablo 8. Septik Şokta Vazopressör Tedavisi..... 12

Tablo 9. Sepsis hastalarında görülen enfektif odakların ve mortalitenin dağılımları ……20

Tablo 10. Sepsis hastalarında biyokimyasal değerler ve SOFA puanları ……..21

Tablo 11. 1 haftalık mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için kesme değerin belirlenmesi ……22

Tablo 12. 28 günlük mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için kesme değerin belirlenmesi ……22

Tablo 13. 1 haftalık mortaliteye etki eden risk faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi ……23

Tablo 14. Gruplara göre katılımcıların yaş ve DR-70 seviyelerinin karşılaştırılması ……...25

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması..... 17

Şekil 2. 1 haftalık mortalite için DR-70 seviyesi için ROC Eğrisi……..22

Şekil 3. 28 günlük mortalite için DR-70 seviyesi için ROC Eğrisi…….23

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtı sonucu ortaya çıkan ve akut organ disfonksiyonu ile yüksek ölüm riski taşıyan ciddi bir durumdur. Hızlı tanı ve tedavi gerektiren bu sendrom, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik yük ile ilişkilidir. [1] Bu yüzden, sepsisin zamanında tanınıp tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir. Belirtiler çoğunlukla özgün olmadığından, sepsisin erken aşamada doğru şekilde teşhis edilmesi güç olabilir.

Biyobelirteçler, normal biyolojik işlevlerin, patolojik durumların veya tedaviye yanıt olarak meydana gelen farmakolojik tepkilerin nesnel olarak ölçülüp değerlendirilen göstergeleridir. Bu belirteçler, hastalıkların tanısında ve sağlık durumunun izlenmesinde çeşitli önemli uygulamalara olanak tanır.[2] Optimal bir biyobelirteç, tekrarlanabilir bir şekilde doğru olmalı ve, bir hastalığın tespitinde yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlamalıdır.[3] Sepsisin tanısında ve hastalığın şiddetini belirlemede klinisyenlere yardımcı olabilecek biyobelirteçler, günümüzde yoğun ilgi görmektedir ve birçok araştırmaların odak noktası olmuştur.

Bu çalışmanın amacı, acil serviste sepsis ve septik şok tanısı konulan hastalarda biyobelirteç olarak DR-70 düzeylerinin sepsis ve septik şokun ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek trombotik olayları öngörebilen bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini incelemektir. Bu doğrultuda, çalışmanın tasarımı, kullanılan yöntemler ve elde edilen sonuçlar detaylı bir şekilde sunulacaktır.

Çalışmanın sınırlamaları dikkate alındığında, bu tez; sepsis tanısı ve tedavisi üzerine mevcut bilgileri derinleştirmek ve anlamayı geliştirmek amacıyla atılmış önemli bir adımdır. Elde edilen sonuçlar, sepsis yönetimi ve hastaların hayatta kalma oranlarının artırılması konusunda değerli bilgiler sağlayabilir.

GENEL BİLGİLER

SEPSİS

Sepsis/septik şok, ölüm oranını azaltmak için acil müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eden ve zamanla bağlantılı bir durumdur.[4] Sepsis, enfeksiyon karşısında düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit edici organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanırken, septik şoku bu duruma hipotansiyonun eşlik etmesi oluşturur. [5]

Tanımlar

Sepsis, antik Yunanca'da "σηψις", yani “sepo” kelimesinden türetilmiştir ve bakteriler tarafından hayvan veya bitki kökenli organik maddelerin parçalanmasını ifade eder. Tarih boyunca sepsis için birçok tanım yapılmıştır. Hipokrat, sepsis terimini arasında "sepidon" kelimesiyle ifade etmiştir; bu kelime "bir ağ yapısının bozulması veya çözülmesi" anlamına gelmektedir.[6]

American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM), 1991 yılında sepsisin ortak bir tanımını yapmak adına Chicago'da toplanmış, ve sepsisin bir "devam eden süreç" olduğunu vurgulamıştır. Sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu tanımları kullanılmaya başlanmıştır. Sepsis, bilinen veya şüphelenilen enfeksiyona ek olarak iki veya daha fazla SIRS kriterinin dahil olması olarak belirlenirken; şiddetli sepsis, organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile görülen klinik sepsis olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, septik şokta aynı anda çoklu organların etkilenmesi ortaya çıkmıştır.[7]

Tablo 1. SIRS Kriterleri[7]

Kriter	Normal Değer	SIRS Kriteri
Vücut Sıcaklığı (T)	36-37.5°C	< 36°C veya > 38°C
Kalp Hızı (HR)	60-100/dk	> 90/dk
Solunum Hızı (RR)	12-20/dk	> 20/dk veya $PaCO_2$ < 32 mmHg
Beyaz Kan Hücresi Sayısı	4.000-11.000/mm^3	< 4.000/mm^3 veya > 12.000/mm^3 veya %10'dan fazla immatür (bant) hücre varlığı
Sistolik Kan Basıncı (SBP)	> 90 mmHg	< 90 mmHg veya > 40 mmHg düşüş (kişinin normalinden)

Klinik uygulamalarda kullanımı sonrası zamanla, SIRS kriterlerinin sepsis hastalarını tanımlamada yetersiz olduğu ve düşük özgüllüğe sahip olduğu fark edildi. Bu nedenle, sepsis ve ağır sepsis için daha spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğu anlaşıldı. Bu durum üzerine 2001 yılında, The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The Surgical Society, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) ve The American Thoracic Society bir araya gelerek tanımları yeniden değerlendirdi.[6]

1992 yılında sepsis, hem enfeksiyon hem de sistemik inflamatuar yanıtın varlığıyla tanımlanan bir klinik sendrom olarak kabul edilmiştir. 2001 yılındaki konsensüs konferansı, organ hasarı ile birlikte görülen bir klinik sendrom olarak tanımlanan yeni bir sepsis terimi önermiş, ancak eski sepsis tanı kriterleri kullanılmaya devam etmiştir.[8]

2016 yılında, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımı (Sepsis-3), sepsisi enfeksiyonlara yanıt olarak ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu şeklinde tanımlamıştır. Septik şok ise, dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklerin ölüm riskini önemli ölçüde artırdığı sepsisin bir türü olarak belirtilmiştir. Organ disfonksiyonunun derecesini değerlendirmek için Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru eklenmiştir.[1]

Tablo 2. SOFA Skorlaması[9]

Parametre	0	1	2	3	4
Solunum (PaO_2/FiO_2)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (ventilasyonsuz)	< 100 (ventilasyonsuz)
Trombosit Sayısı	≥ 150.000/mm^3	< 150.000/mm^3	< 100.000/mm^3	< 50.000/mm^3	< 20.000/mm^3
Bilirubin (mg/dL)	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	≥ 12.0
Ortalama Arter Basıncı (MAP) veya **Vazopressör İhtiyacı**	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 mcg/kg/dk veya eşdeğer	Dopamin > 5 mcg/kg/dk veya Noradrenalin ≤ 0.1 mcg/kg/dk	Dopamin > 15 mcg/kg/dk veya Noradrenalin > 0.1 mcg/kg/dk
Serum Kreatinin (mg/dL) veya İdrar Çıkışı	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 veya < 500 mL/gün	≥ 5.0 veya < 200 mL/gün
Santral Sinir Sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

2016 paneli, enfeksiyonu olan hastaları tanımlamak için yoğun bakım ünitesinde (ICU) uzun süre kalma veya yüksek ölüm riski taşıma olasılığına işaret eden üç klinik kriter belirlemiştir. Bu kriterler, büyük veri tabanlarından yapılan retrospektif analizler sonucunda "quick SOFA" (qSOFA) değişkenleri olarak adlandırılmıştır. Hastalar, bu kriterlerden en az ikisini karşıladıklarında yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu kriterler arasında mental durum değişikliği, sistolik kan basıncının 100 mm Hg'den düşük olması ve dakikada 22 nefesin üzerinde solunum hızı bulunmaktadır. qSOFA skoru, bu yüksek risk grubunu tahmin etmede orijinal SIRS kriterlerinden daha etkili bulunmuştur.[1]

Tablo 3. qSOFA Skorlaması[1]

Kriter	Normal Durum	qSOFA Kriteri
Solunum Hızı (RR)	≤ 22/dk	> 22/dk
Mental Durum (GKS - Glasgow Koma Skoru)	Normal (GKS = 15)	Mental durumda değişiklik (GKS < 15)
Sistolik Kan Basıncı (SBP)	≥ 100 mmHg	< 100 mmHg

Epidemiyoloji ve Mortalite

Sepsis, her türlü enfeksiyon etkeninden kaynaklanabilir, bu nedenle sendromun belirtileri oldukça çeşitlidir ve coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. Sepsis, toplumda veya hastanelerde, diğer sağlık hizmeti sunan kuruluşlarda geçirilen süreler sonucunda ortaya çıkabilir. Hastanede tedavi edilen sepsis vakalarının yaklaşık %80'i toplumdan kaynaklanmaktadır. En yaygın enfeksiyon kaynağı akciğerlerdir (vakaların %64'ü), ardından karın (%20), kan dolaşımı (%15) ve böbrek ile idrar yolları (%14) gelmektedir.[1]

Sepsis ve septik şok insidansı, 1991'deki ilk konsensüs tanımından (Sepsis-1) bu yana sürekli artış göstermiştir ve 2017 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 49 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsisle ilişkili ölüm kaydedilmiştir. Bu veriler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sepsisi küresel sağlık önceliği olarak ilan etmesine neden olmuştur.[4]

Önemli tedavi gelişmelerine rağmen sepsis ve septik şok hastalarının hastane içi mortalite riski yüksektir. Sepsis dünya genelindeki tüm ölüm nedenlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Bu durum, sepsisin acil servislerde karşılaşılan en yüksek mortalite oranına sahip hastalıklardan biri olmasına neden olmaktadır. [4]

Sepsiste Risk Faktörleri

Sepsiste tanımlanan risk faktörlerinin çoğu, hastaların enfeksiyona yatkınlıklarına odaklanmaktadır. Çok yaşlı veya çok genç olmak, bağışıklık baskılayıcı hastalıklar (örneğin, AIDS), kanser, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar, diyabet, alkol bağımlılığı, yerleşik kateterler ve cilt bütünlüğünü bozan diğer durumlar, hastaları fırsatçı enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirir. Enfeksiyonu olan hastalar arasında sepsis ve organ disfonksiyonu gelişimi için risk faktörleri daha az belirgin olmakla birlikte, muhtemelen komorbiditeler ve konak genetik faktörleri ile patojenle ilişkili faktörleri de içermektedir. [1]

Tablo 4. Sepsis İçin Risk Faktörleri[1]

Risk Faktörleri	Örnekler
Yaş	Yenidoğanlar, yaşlılar (≥ 65 yaş)
Bağışıklık Sistemi Yetersizliği	HIV/AIDS, kemoterapi, organ nakli sonrası immünosupresyon, steroid kullanımı, hematolojik hastalıklar
Kronik Hastalıklar	Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, kalp yetmezliği
Enfeksiyon Varlığı	İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, menenjit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
Cerrahi veya Travma Öyküsü	Büyük cerrahi girişimler, travmalar, yanıklar
İnvaziv Prosedürler	Santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz
Hastane Ortamı ile İlgili Faktörler	Yoğun bakımda uzun süreli yatış, dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon
Gebelik ve Doğum	Sepsis riskini artıran obstetrik komplikasyonlar (ör. koryoamniyonit, puerperal sepsis)
Genetik ve Diğer Faktörler	Genetik yatkınlık, kötü beslenme, obezite, sigara kullanımı

Etiyoloji

Sepsis ve septik şokta tanımlanabilir mikroorganizmaların sıklığı zaman içinde değişiklik göstermiştir; günümüzde Gram-pozitif bakteraların sayısı artarken, fungal sepsisin klinik ve epidemiyolojik önemi de yükselmiştir. Gram-pozitif bakteriler arasında en sık görülen patojenler Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae, Gram-negatif bakteriler arasında ise Escherichia coli, Klebsiella ve Pseudomonas türleri öne çıkmaktadır. Fungal enfeksiyonlar arasında en belirgin rolü oynayan Candida türleri, genellikle bağışıklık baskılayıcı tedavi altında olan veya neoplastik hastalıkları olanlarda tespit edilmektedir. Sepsisle ilişkilendirilen enfeksiyonların başlıca kaynakları, solunum yolu/pulmoner parankim (%43), idrar yolu (%16), intraabdominal (%14), bilinmeyen ateşin görüldüğü (%14) ve diğer nedenler (%13) olarak sıralanmaktadır. [4]

Tablo 5. Sepsiste Etiyolojik Ajanlar [4]

Mikrobiyal Grup	Sık Karşılaşılan Ajanlar
Gram-pozitif Bakteriler	Staphylococcus aureus (özellikle MRSA), Streptococcus pneumoniae, Enterococcus türleri
Gram-negatif Bakteriler	Escherichia coli, Klebsiella türleri, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii
Anaerobik Bakteriler	Bacteroides fragilis, Clostridium türleri (ör. Clostridium difficile)
Viral Etkenler	Influenza virüsleri, SARS-CoV-2, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV)
Fungal Etkenler	Candida türleri (C. albicans, C. glabrata), Aspergillus türleri
Parazitik Etkenler	Plasmodium falciparum (sıtma), Toxoplasma gondii
Polimikrobiyal Enfeksiyonlar	Karın içi enfeksiyonlar, nekrotizan fasiit gibi durumlarda birden fazla ajanla enfeksiyon
Antibiyotik Dirençli Mikroorganizmalar	MRSA, VRE (Vankomisine dirençli enterokoklar), ESBL üreten Gram-negatif bakteriler

Patofizyoloji

Patogenetik açıdan sepsis, pro- ve anti-inflamatuar mediatörlerin aynı anda devreye girdiği birçok mekanizmanın sonucunda gelişir. Sepsisten septik şoka ilerleme sürecinde mikrosirkülasyonun rolü önemli olup, bu süreçte endotel dokusu temel işlev birimi olarak öne çıkar. Endotelin bir bileşeni olan glikokaliks, damar geçirgenliğini düzenleme, lökosit aktivasyonu ve inflamatuar yanıtın kontrolü gibi çeşitli işlevlere sahiptir. Glikokaliksin yapısının bozulması ("glikokaliks dökülmesi") oksidan maddeler, sitokinler ve bakteriyel toksinler nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durum, lökosit geçişini ve damar geçirgenliğini artırarak ödem oluşumuna ve doku kanlanmasının bozulmasına yol açar. [4]

Klinik Bulgular

Sepsisin belirti ve semptomları oldukça çeşitlidir ve patojenin virülansı, enfeksiyonun giriş noktası, hastanın duyarlılığı ve hastalığın zaman içindeki gelişimi gibi birçok faktörden etkilenir. [5]

Hastalar genellikle acil servise halsizlik, ateş (bazı durumlarda hipotermi), taşikardi, hızlı solunum veya mental durumda değişiklik gibi nonspesifik belirtilerle gelirler. Arteriyel hipotansiyon bulunabilir, ancak olmaması sepsis olasılığını dışlamaz veya hastalığın şiddeti hakkında kesin bir yargı sunmaz; çünkü normal kan basıncına rağmen organ perfüzyonu bozulmuş olabilir. [1]

Tanı

Sepsis ve septik şok tanısı koymak için tek bir belirleyici test bulunmamaktadır. Sepsis, klinik bulgular, laboratuvar değerlerinde anormallikler ve sepsise özgü patofizyolojik değişimlerin bir araya gelmesiyle oluşan karmaşık bir klinik tablo olarak tanımlanır. Şüphe içinde olunan durumlarda, sepsis mutlaka ayırıcı tanılar içinde bulunmalıdır. [9]

Sepsis-3 konsensüsüne göre, herhangi bir enfeksiyon kaynağından kaynaklanan enfeksiyonları olan hastalarda sepsis şüphesi düşünülmelidir. Bu hastalarda, hızlı Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) testi uygulanmalı ve 2 veya üzerinde bir sonuç elde edilirse, hastaların hastane içi ölüm riskinin yüksek olduğu kabul edilmelidir. Son kılavuzlarda qSOFA tek başına bir tarama aracı olarak önerilmemekte ve hasta sonuçlarını öngörmede daha yüksek hassasiyete sahip olan Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) veya sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) skorunun tercih edilmesini tavsiye etmektedir. Sepsis tanısı, SOFA skoru 2 veya üzerinde olduğunda doğrulanır. Septik şok ise, hastanın ortalama arter basıncını (MAP) 65 mmHg veya üzerinde tutmak için vazopresör ihtiyacı ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L veya üzerinde olması ile tanımlanır. [4]

1. Laboratuvar Testleri:

Tanı koymak için kullanılan laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, temel metabolik panel, laktat, prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), karaciğer enzim ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon çalışmaları ve idrar analizi yer almalıdır. Sepsis şüphesi ile yaklaşılan hastalardan, mümkün oldukça antibiyotik tedavisine başlanmadan önce, iki set periferik kan kültürü alınmalıdır. Beraberinde idrar kültürü de alınabilecek olup mevcut klinik durum ve anamneze göre de kültürler alınabilir. Yakın zamanlı antibiyotik kullanımı olan hastalardan gaita kültürü alınabilecek olup, deri ve mukozal dokularda yumuşak doku

enfeksiyonu veya abse görünümü olan hastalardan doku kültürleri alınabilir. Menenjit ve ensefalit gibi santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlar düşünülen hastalarda lomber ponksiyon uygulanabilir.[10]

2. Görüntüleme:

Yapılan görüntülemeler içerisinde, pnömoniyi dışlamak adına mutlaka akciğer görüntülemesi bulunmalıdır. Akciğerde parapnömonik effüzyon, ampiyem, abse gibi bulguları ortaya koymak için bilgisayarlı tomografi tercih edilebilir. Bilgisayarlı tomografi yine batın içi patolojilerde, pankreatit, piyelonefrit gibi abdominal ve pelvik olarak tercih edilebilir. Karaciğer ve safra yollarına ilişkin patolojilerde ultrasonografi kullanılabilir. Menenjit ve ensefalit gibi santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlar düşünülen hastalarda kranial görüntülemeler (MRG, BT) yapılmalıdır.[11]

Tedavi

Sepsis tanısı konulan hastalarda, erken, hızlı ve etkili tedavi büyük bir öneme sahiptir. Tedavinin temel amaçları; kan dolaşımını stabilize etmek, enfeksiyonu kontrol altına alarak septik yanıtı düzenlemek ve solunumsal desteği sağlamaktır.

1. Antimikrobiyal Tedavi:

Antimikrobiyal tedavi, sepsis ve septik şok tedavisinin birincil temelidir. Sepsis tanısı konulduğunda ve uygun kültürlerin alınmasının ardından, hızlı ve ampirik antimikrobiyal tedavinin uygulanması, farmakolojik yönetimde kritik bir adım olarak kabul edilir. [4] Çoğu klinik uygulamalarda başlanması zor olsa da, ilk 1 saat içerisinde uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması hedef olarak görülmektedir. [10]

Ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi, enfeksiyonun yeri, geçmişteki antibiyotik kullanımı, immün baskı durumu ve dirençli organizmalar için risk faktörleri gibi klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanmalıdır. Septik şok vakalarında, geniş etki spektrumuna sahip çoklu antimikrobiyal rejimler kullanılmalı, örneğin, karbapenemler ve çift koruma sağlayan gram-negatif antimikrobiyal ilaçlar tercih edilmelidir.[4]

Başlangıçta uygulanan bir yükleme dozu, terapötik kan seviyesine daha hızlı ulaşmak için en iyi strateji olabilir. İleri dozlamalar ise böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bağlı olarak ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile yapılmalıdır.[4]

Tablo 6. Septik Şokta Antimikrobiyal Tedavi[4]

Enfeksiyon Kaynağı	Sık Görülen Ajanlar	Önerilen Antimikrobiyal Tedavi
Pnömoni (Hastane veya Toplum Kökenli)	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	**Seftazidim veya piperasilin-tazobaktam + makrolid (azitromisin)** veya **kinolon (levofloksasin)**
Üriner Sistem Enfeksiyonu	Escherichia coli, Klebsiella türleri, Enterococcus türleri	**Seftriakson** veya **piperasilin-tazobaktam** veya **ertapenem** (dirençli durumlarda)
İntraabdominal Enfeksiyonlar	Escherichia coli, Bacteroides türleri, Enterococcus türleri	**Piperasilin-tazobaktam** veya **karbapenem (imipenem veya meropenem)** + gerekirse **metronidazol**
Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	Staphylococcus aureus (MRSA dahil), Streptococcus pyogenes	**Vankomisin + piperasilin-tazobaktam** veya **klindamisin** (nekrotizan fasiitte)
Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları (Menenjit)	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes	**Seftriakson veya sefotaksim + vankomisin ± ampisilin** (Listeria için)
Kan Dolaşımı Enfeksiyonları	Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida türleri	**Vankomisin + gram-negatif kapsama için meropenem veya seftazidim**; fungal ise **flukonazol** veya **amfoterisin B**
Kateter İlişkili Enfeksiyonlar	Koagülaz-negatif stafilokoklar, Staphylococcus aureus, Candida türleri	**Vankomisin** + gerekirse **gram-negatif kapsama (seftazidim veya piperasilin-tazobaktam)**
Dirençli Mikroorganizmalar	MRSA, ESBL üreten bakteriler, VRE	**Vankomisin veya linezolid (MRSA için); karbapenemler (ESBL için); daptomisin (VRE için)**

2. Hemodinamik Stabilizasyon:

Sepsis, glikokaliksin kaybına bağlı olarak gelişen ciddi vazopleji ile seyreder ve bu durum distributif şoka neden olabilir. Hemodinamik fonksiyonların etkili bir şekilde desteklenmesi, sepsis ve septik şok hastalarının hayatta kalması açısından kritik öneme sahiptir.[12]

Sıvı resüsitasyonunun temel amacı, patolojik vazodilatasyonu önlemek için kardiyak debiyi ve ortalama arteriyel basıncı (MAP) artırmaktır.[1]

2023'te yayınlanan güncelleme önerisine göre dengeli kristaloidler, tercih edilen sıvı türüdür. Her hasta için sıvı miktarını standartlaştırmanın pratik olmaması nedeniyle, bireyselleştirilmiş bir sıvı resüsitasyon stratejisi daha uygundur. Klinik kanıtlar kesin olmamakla birlikte, kısıtlayıcı ve liberal sıvı stratejileri arasında belirgin bir fark gösterilmediğinden, sıvı aşırı yüklemesini önlemek amacıyla sürekli hemodinamik izleme ile küçük ve tekrarlayan boluslar (250–500 mL) şeklinde kristaloid kullanmanın mantıklı olduğu düşünülmektedir.[4]

Tablo 7. Septik Şokta Sıvı Tedavisi[4]

Başlık	Detaylar
Başlangıç Sıvı Tedavisi	- İlk 3 saat içinde **30 mL/kg kristalloid sıvı** uygulanmalıdır.
Tercih Edilen Sıvılar	- **Kristalloidler (örn. izotonik salin, Ringer laktat)** tercih edilir. - Kolloidler genellikle önerilmez (ör. albümin), ancak hipoproteinemi varsa düşünülebilir.
Hedefler	- Ortalama arter basıncının (MAP) ≥ 65 mmHg tutulması. - Organ perfüzyonunun sağlanması (ör. idrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat).
Hız ve Takip	- Sıvı yükleme hızına hasta durumu göre karar verilir (ör. kardiyak komorbiditesi olanlarda daha yavaş). - **Dinamik göstergelerle takip:** - Nabız basıncı varyasyonu - Santral venöz basınç (CVP) - Santral venöz oksijen satürasyonu (ScvO2).
Ek Sıvı Gereksinimi	- Eğer perfüzyon yeterli değilse, ek sıvı yüklemesi yapılabilir. - Gereksiz sıvı yükünden kaçınılmalıdır (ör. pulmoner ödem riski).
Dirençli Durumlar	- Hâlâ hipotansiyon varsa vazopressör (ör. noradrenalin) başlanmalıdır. - Hipovolami şüphesi devam ediyorsa albumin kullanılabilir.
Kontrendikasyonlar	- **Pulmoner ödem veya ağır kardiyak yetmezlik** durumunda dikkatli sıvı yüklemesi.

3. Vazopressörler:

Vazopressör tedavisinin amacı, septik şok hastalarında yeterli doku perfüzyonunu sağlamaktır. Vazopressör desteği gerektiren çoğu septik şok hastası için 65 mmHg'lik ortalama arter basıncı (MAP) uygun bir başlangıç hedefidir.[11] Yapılan bir çalışmada, daha yüksek bir ortalama kan basıncı hedefinin (80-85 mmHg) daha düşük bir hedefle (65-70 mmHg) karşılaştırıldığında daha iyi sağkalımla ilişkili olmadığını gösterilmiştir. [1]

Norepinefrin, dopamin ile karşılaştırıldığında artan gücü ve azalmış aritmi riski nedeniyle tercih edilen birinci basamak vazopressördür.[1]

Tablo 8. Septik Şokta Vazopressör Tedavisi[4]

Vazopressör İlacı	Mekanizma	Kullanım Amaçları	Önerilen Doz	Yan Etkiler
Noradrenalin (Norepinefrin)	Alfa-1 ve beta-1 adrenerjik reseptörleri aktive eder	Birinci tercih; MAP ≥ 65 mmHg hedeflenir	**Başlangıç:** 0.01-0.5 mcg/kg/dk	Taşikardi, periferik vazokonstriksiyon
Adrenalin (Epinefrin)	Alfa ve beta adrenerjik reseptörleri aktive eder	Noradrenaline yanıt alınamadığında eklenir	**Başlangıç:** 0.05-0.5 mcg/kg/dk	Laktat artışı, aritmi, hiperglisemi
Vazopressin	V1 reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyon yapar	Noradrenaline ek olarak kullanılır	**Sabit doz:** 0.03 ünite/dk	Hiponatremi, iskemik komplikasyonlar
Dopamin	Düşük dozda dopamin reseptörlerini, yüksek dozda alfa-1 ve beta-1 aktive eder	Alternatif olarak kullanılabilir	**5-20 mcg/kg/dk**	Taşikardi, aritmi, immünsüpresyon
Fenilefrin	Saf alfa-1 agonisti	Taşikardi varsa veya diğer ajanlar kontrendike ise	**0.5-5 mcg/kg/dk**	Refleks bradikardi, periferik iskemiler
Dobutamin	Beta-1 agonisti	Kardiyak debiyi artırmak için (kardiyak disfonksiyon)	**2-20 mcg/kg/dk**	Taşikardi, hipotansiyon

SEPSİS VE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), kan koagülasyonunun yaygın ve kontrolsüz bir şekilde aktive olması sonucu, intravasküler fibrin oluşumuna yol açan edinilmiş bir sendromdur. DİK'un belirgin özelliği, koagülasyonun yerelleşmiş aktivasyonunun kaybolması ve doğal koagülasyon inhibitörlerinin trombin üretimini azaltmada yetersiz kalmasıdır. DİK damar yapısına zarar verebilir ve yeterince şiddetli olduğunda organ disfonksiyonuna yol açabilir.[13]

DİK, hayati tehlike arz eden bir sendrom olup, makro ve mikro damar trombozu riskini artırmakla birlikte, progresif tüketim koagülopatisi ile beraber kanama riskinin de yükselmesine yol açar. DİK'u tetikleyebilecek çeşitli patolojik durumlar mevcuttur; en yaygın tetikleyiciler arasında sepsis, kanser, travma ve obstetrik sorunlar bulunmaktadır. Sepsis hastalarında DIC gelişme riski oldukça yüksektir.[14]

Sepsis durumunda DİK, enfeksiyonun neden olduğu bir koagülasyon bozukluğu olup, aynı zamanda endotel disfonksiyonuna yol açan akut bir sistemik inflamatuar yanıtı da ifade eder. Sepsis sırasında meydana gelen endotel hasarı ve buna bağlı olarak gelişen dolaşım anormallikleri, çoklu organ yetmezliğine yol açar. Bu süreç içinde oluşan DİK, hastanın klinik sonuçlarını etkileyen tromboinflamatuar bir yanıt olarak kabul edilir. [15]

Sepsis Induced Coagulopathy (SIC) kriterleri, sepsis durumunda ortaya çıkan DİK durumunu kategorize etmek için kullanılmaya başlanmıştır. SIC tanı kriterleri günlük pratikte kullanılması kolay olarak hazırlanmıştır ve sadece üç öğeden oluşur: trombosit sayısı, PT-uluslararası normalize oranı (INR) ve SOFA skoru. SOFA skoru sepsis tanısının varlığını göstermek için konulmuş olup skorun ikinin üzerinde olması yeterlidir. [16]

Sepsis kaynaklı koagülopatiye kesin tanı koyabilen tek bir biyobelirteç yoktur. Bununla birlikte, SIC tanısı için kullanılabilecek bazı prognostik belirteçler bulunmaktadır. Bu belirteçlerden biri, aşırı plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretiminden kaynaklanan aşırı fibrinoliz baskılanmasıdır. Trombosit sayısındaki düşüşler ve protrombin zamanının (PT) uzaması, sepsis tanılı hastalarda artan ölüm oranıyla ilişkilidir. [17] Düşük antitrombin düzeylerinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. [18] Yüksek suda çözünür trombomodülin (sTM) düzeyleri ile artan ölüm oranı, organ yetmezliği ve DIC gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. [19]

SIC tanısı için bu potansiyel biyobelirteçlere rağmen, bunların hiçbiri kesin değildir ve tanı koymak için tek başına kullanılmamalıdır. SIC tanısı klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları dahil olmak üzere bir dizi faktöre dayanmalıdır.

SEPSİS VE BİYOBELİRTEÇLER

Biyomarker, normal ve patolojik süreçlerde biyolojik durumu ölçen bir göstergedir. Terapötik müdahale için uygun hastaları belirlemede ve tedavi süresinin ve dozunun ayarlanmasında yardımcı olabilir. Etkili bir biyomarker, doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır. İdeal olarak, biyomarker ya da biyomarker kombinasyonu, bir durumu teşhis etmede yüksek spesifiklik ve hassasiyet sunmalıdır. [2]

Prokalsitonin, sepsis tanısında yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç olsa da, sepsis tanısında henüz tek bir biyobelirteç yeterli değildir ve birden fazla biyobelirteçin bir arada kullanılmasının tanısal doğruluğu artırabileceğini belirtmektedir. [20] Buna rağmen sadece biyomarker kullanarak sepsisi diğer kritik hastalıklardan ayırt etme yeteneğimiz sınırlıdır ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DR-70

DR-70 biyomarkerı, ilk olarak 1995 yılında ABD'de Donald E. Rounds ve Robert R. Guerrero adlı iki bilim insanı tarafından halka şeklindeki partikül tümör markörü olarak patentlenmiştir. DR-70 ismi, bu iki bilim insanının isimlerinin baş harflerinden gelmektedir. DR-70, kanserle ilişkili FDP üretim yollarının başlıca ürünleri olan D, E ve D-Dimerleri de dahil olmak üzere fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin (FDP) serum seviyelerini ölçmek için geliştirilmiş yeni bir ticari kit olarak karşımıza çıkmaktadır. [21]

DR-70 testi, yalnızca bozunma ürünlerinin bir kısmını ölçen geleneksel FDP testlerine göre daha iyi bir duyarlılık sağlamaktadır. Bunun nedeni, DR-70'in, poliklonal anti-FDP antikoruna dayalı bir immünolojik test olması ve kanserle ilişkili FDP üretim yollarının başlıca ürünlerinin tamamını ölçebilmesidir. DR-70'in, akciğer, nazofarenks, dil, gastrointestinal sistem, meme, yumurtalık ve prostat bezi malignitelerinin tespiti için klinik olarak etkili olduğu bildirilmiştir. [22]

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmada; 20.02.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde sepsis/septik şok tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum DR-70 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul S. B. Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.02.2024 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 30 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi'ne sıkıca bağlı kalınmıştır.

Tez çalışmasında kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temini ve bu testlerin yapılması için gerekli bütçe tarafımızca karşılanmıştır.

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen süre içerisinde +4°C de muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

OLGULARIN SEÇİMİ

20.02.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine başvurup, sepsis/septik şok tanısı konulan, 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren veya yakınları tarafından onay verilen hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne nonspesifik şikayetlerle başvuran, ciddi bir hastalık belirtisi göstermeyen ve sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireyler seçildi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üstü olan hastalar

- Gebe olmayan hastalar
- Aktif tromboembolik olay öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
- Aktif malignite öyküsü olmayan hastalar
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru kriterlerine göre sepsis teşhisi konulan hastalar

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onayı alınan hastalar

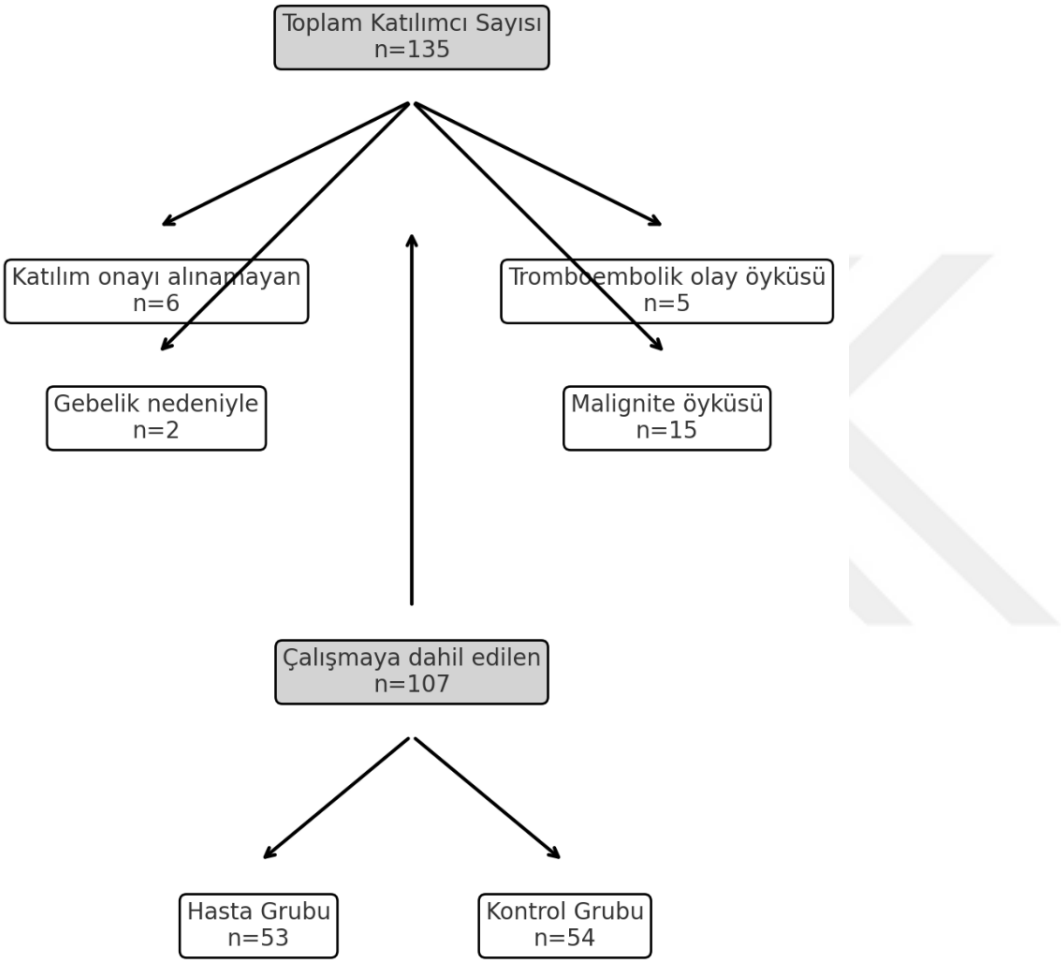
Kontrol ve Hasta Grubu Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar
- Kontrol grubu olarak acil servise nonspesifik şikayetlerle ayaktan başvuran fakat ciddi hastalık kliniği olanlar, sistemik hastalık öyküsü olan, dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebe olan hastalar
- Aktif tromboembolik olay öyküsü olan hastalar
- Malignite öyküsü olan hastalar

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 20.02.2024-20.05.2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde sepsis/septik şok tanısı konulan 81 hasta değerlendirildi.

Yakınından veya kendisinden katılım için onam alınamayan (6 kişi), gebe olan (2), aktif tromboembolik olay öyküsü olan (5), malignite öyküsü olan (15 kişi), 28 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 53 kişi hasta grubu, 54 kişi de kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi.



Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması

Olgu Rapor Formuna hastaların; müracaat numarası, tarih, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, vital parametreleri (tansiyon, nabız, ateş, satürasyon), düzenli kullandığı ilaçlar, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı; yapılmış olan rutin hemogram, biyokimya analizleri (Kreatinin, CRP,) koagülasyon testleri (PT, aPTT, INR) Di-Dimer testleri kaydedildi. SOFA skorları hesaplandı ve kayıt altına alındı. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum DR-70 seviyeleri yazıldı.

Hastaların sonlanımları servis yatışı, yoğun bakıma yatış ve eksitus şeklinde kaydedildi. Eksitus bilgisine acil servis takibi ve 28 gün içerisinde hastane kayıtları ile ulaşıldı.

Kontrol grubu hastaları için de aynı şekilde; yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi ve bu forma daha sonra, DR-70 seviyeleri yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken rutin olarak hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğine ek olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için imza alındıktan sonra, 1 tüp biyokimya tüpüne aktarılmak üzere 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri, serum temini için 4000/dakika devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, oluşabilecek hemolizden kaçınmak için, steril enjektör ile kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırıldı. Bu eppendorf tüpleri, dakikalar içerisinde -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen süre içerisinde +4°C de muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde DR-70 DÜZEYLERİ; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96'lı "İnsan Tümör Marker DR-70 Elisa Kiti" kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) ve DIALAB® DIAWasher ELX5O/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için kesme değer belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Mortaliteye etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 107 katılımcı dahil edildi. Çalışmada katılımcıların 54 tanesi (%50,5) kontrol grubunda yer alırken, 53 tanesi sepsis tanısı konularak (%49,5) vaka grubunda yer aldı. Vaka grubunda yer alan erkeklerin oranı %56,6 (30 kişi) iken kadınların oranı %43,4 (23) olarak görüldü. Ek hastalıklar incelendiğinde en yüksek oran %45,3 ile HT ye aitken bunu %37,7 ile DM ve %32,1 ile İKH hastalığı takip etti.

Hastalar içerisinde bilinci açık olanların oranı %60,4 (32 kişi), bulanık olanların oranı %34 (18 kişi) ve kapalı olanların oranı %5,7(3) olarak görülmüştür. İnotrop alan hastaların oranı %15,1'dir(8 kişi). Entübe olanların oranı %15,1(8 kişi), ekstübe olanların oranı %84,9'dur(45 kişi).

Enfektif odaklar incelendiğinde en yüksek oran %67,9 ile solunum yolu enfeksiyonları olurken bunu %13,3 ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları takip etmektedir. 24 saatlik mortalite durumları incelendiğinde, mortalite durumu görülmemiştir. 1 haftalık mortalitede, mortalite görülenlerin oranı %26,4 iken 28 günlük mortaliteler incelendiğinde bu oran %17,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Sepsis hastalarında görülen enfektif odakların ve mortalitenin dağılımları

	Frekans	Yüzde
Enfektif Odak		
Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	7	13,3
Solunum Yolu Enfeksiyonları	36	67,9
Üriner Sistem Enfeksiyonu	6	11,3
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	4	7,6
24-saatlik Mortalite		
Yok	53	100
1 haftalık Mortalite		
Eksitus	14	26,4
Yok	39	73,6
28-günlük Mortalite		
Eksitus	21	44,3
Yok	32	55,7

Vaka grubunun yaş ortalaması **52,79** olarak tespit edilmiştir. Sistolik tansiyon ortalaması **108 mmHg**, diastolik tansiyon ortalaması ise **65 mmHg** olarak bulunmuştur. Nabız ortalaması **99,11 /dk**, ateş ortalaması **36,8 °C,** ve satürasyon ortalaması **91,83 SpO2** olarak kaydedilmiştir.

Şok indeksi ortalaması **0,96**, GKS (Glasgow Koma Skalası) ortalaması **12,87**, WBC (beyaz kan hücresi) ortalaması **17,36 /mm3** ve HGB (hemoglobin) ortalaması **11,74 g/dL** olarak belirlenmiştir. PLT (trombosit) ortalaması **283,89 10 3/mm3**, kreatinin ortalaması **2,13 mg/dL** ve bilirubin ortalaması **1,88 mg/dL** olarak saptanmıştır. CRP (C-reaktif protein) ortalaması **199,11 ng/mL**, glukoz ortalaması **153,75 mg/dL** ve pH ortalaması **7,37** olarak ölçülmüştür. Ayrıca, PaO2 ortalaması **88,21 mmHg**, FiO2 ortalaması **41,49** ve D-dimer ortalaması **4,95 mg/L** olarak belirlenmiştir. INR ortalaması **1,37 %**, aPTT ortalaması **30,36 saniye**, PT ortalaması **15,84 saniye** ve prokalsitonin ortalaması **9,15 µg/L** olarak kaydedilmiştir. Laktat ortalaması **2,2 mmol/L**, fibrinojen ortalaması **522,01 mg/dL**, SOFA skoru ortalaması **5,6**, DIC skoru ortalaması **3,42** ve SIC skoru ortalaması **3** olarak ölçülmüştür. Son olarak, DR-70 seviyesi ortalaması **1356,58** olarak bulunmuştur.

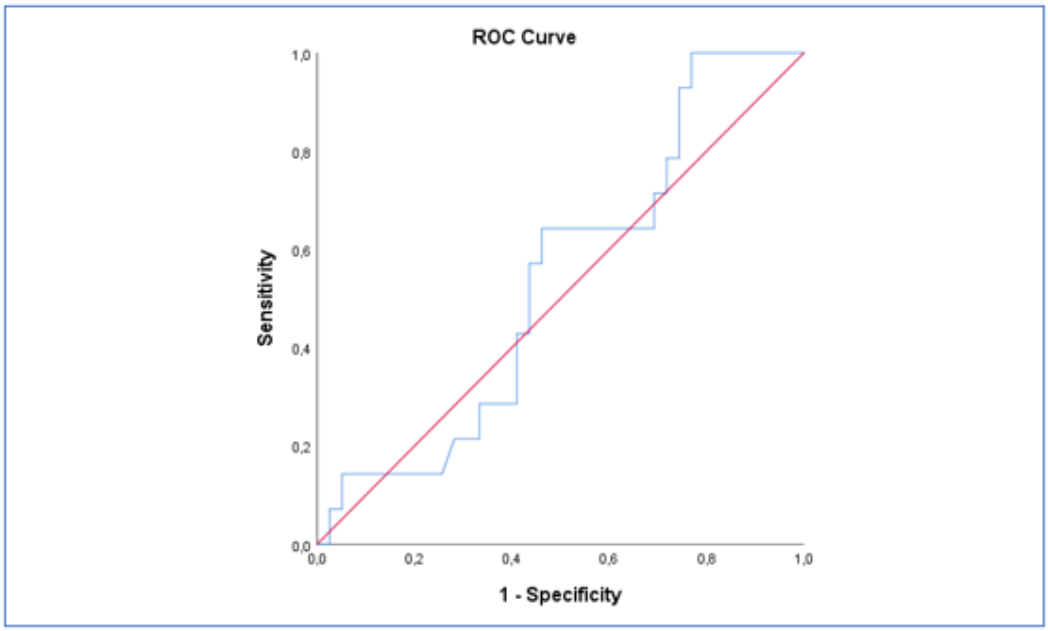
Tablo 10. Sepsis hastalarında biyokimyasal değerler ve SOFA puanları

	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)
Yaş	52,79 ± 23,92	46 (23 - 99)
Sistolik Tansiyon	108 ± 23,93	104 (62 - 158)
Diastolik Tansiyon	65 ± 14,42	62 (32 - 107)
Nabız	99,11 ± 23,51	95 (52 - 161)
Ateş	36,8 ± 0,68	36,6 (35,8 - 39)
Satürasyon	91,83 ± 7,53	94 (55 - 100)
Şok İndeksi	0,96 ± 0,34	0,9 (0,4 - 1,9)
GKS	12,87 ± 3,76	15 (3 - 15)
WBC	17,36 ± 8,59	15,72 (6,32 - 45,2)
HGB	11,74 ± 2,24	12,1 (5,8 - 16,3)
PLT	283,89 ± 154,99	260 (94 - 1136)
Kreatinin	2,13 ± 1,83	1,36 (0,6 - 9,07)
Bilirubin	1,88 ± 4,36	0,7 (0,11 - 30,49)
CRP	199,11 ± 116,18	206,7 (5,1 - 444,5)
Glukoz	153,75 ± 98,84	122 (51 - 635)
pH	7,37 ± 0,15	7,41 (6,91 - 7,56)
PaO2	88,21 ± 37,44	79,5 (46,3 - 286,1)
FiO2	41,49 ± 19,41	39 (21 - 100)
D-dimer	4,95 ± 6,02	2,53 (0,38 - 25,81)
INR	1,37 ± 0,34	1,26 (1,03 - 2,69)
aPTT	30,36 ± 10,14	28 (19 - 79)
PT	15,84 ± 3,65	14,6 (11,7 - 29,5)
Prokalsitonin	9,15 ± 18,45	1,34 (0,04 - 98,64)
Laktat	2,2 ± 1,59	1,96 (0,61 - 10,73)
Fibrinojen	522,01 ± 187,87	492,9 (147,2 - 900)
SOFA	5,6 ± 2,71	5 (2 - 14)
DIC	3,42 ± 1,13	3 (1 - 7)
SIC	3 ± 0,94	3 (2 - 6)
DR-70 Seviyesi	1356,58 ± 866,62	941,82 (44,62 - 3623,9)

Tablo 11. 1 haftalık mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için kesme değerin belirlenmesi

	AUC (%95 CI)	p
DR-70 Seviyesi	0,536 (0,37 - 0,702)	0,694

1 haftalık mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değer bulunmamıştır (p=0,694).

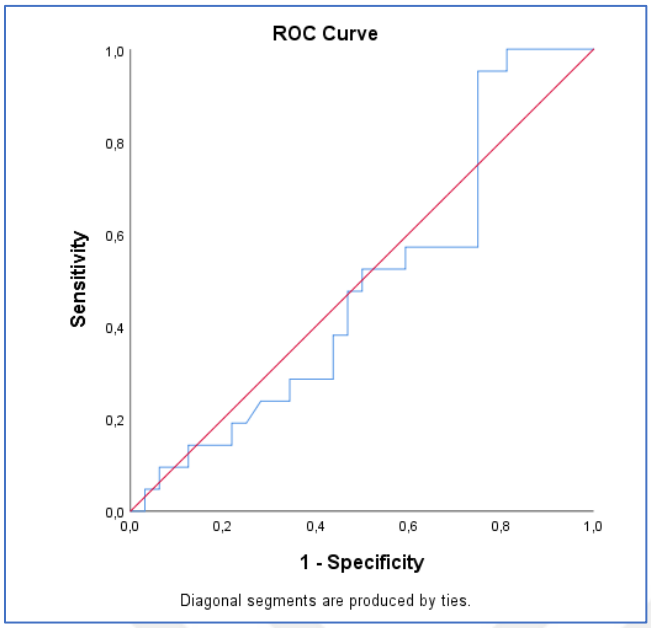


Şekil 2. 1 haftalık mortalite için DR-70 seviyesi için ROC Eğrisi

Tablo 12. 28 günlük mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için kesme değerin belirlenmesi

	AUC (%95 CI)	p
DR-70 Seviyesi	0,487 (0,328 - 0,646)	0,877

28 günlük mortaliteyi belirlemede DR-70 seviyesi için istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değer bulunmamıştır (p=0,877).



Şekil 3. 28 günlük mortalite için DR-70 seviyesi için ROC Eğrisi

Tablo 13. 1 haftalık mortaliteye etki eden risk faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi

	1 haftalık Mortalite		Univariate		Multiple	
	Yok	Eksitus	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet						
Erkek	25 (83,3)	5 (16,7)		Referans		
Kadın	14 (60,9)	9 (39,1)	3,214 (0,899 - 11,492)	0,072	---	---
Bilinç Durumu						
Açık	28 (87,5)	4 (12,5)		Referans		
Bulanık	10 (55,6)	8 (44,4)	5,6 (1,38 - 22,724)	**0,016**	---	---
Kapalı	1 (33,3)	2 (66,7)	14 (1,02 - 192,129)	**0,048**	---	---
İnotrop						
Steradin	2 (25)	6 (75)	13,875 (2,355 - 81,736)	**0,004**	29,378 (2,926 - 294,916)	**0,004**
Yok	37 (82,2)	8 (17,8)		Referans		
Entübasyon						
Ekstübe	37 (82,2)	8 (17,8)		Referans		
Entübe	2 (25)	6 (75)	13,875 (2,355 - 81,736)	**0,004**	---	---
Yaş	73,59 ± 14,38	75,64 ± 14,7	1,01 (0,967 - 1,056)	0,644	---	---
Sistolik Tansiyon	111,95 ± 20,67	97 ± 29,41	0,971 (0,943 - 1)	0,051	---	---
Diastolik Tansiyon	67,38 ± 12,75	58,36 ± 17,1	0,95 (0,902 - 1,001)	0,052	---	---
Nabız	98,26 ± 20,94	101,5 ± 30,34	1,006 (0,98 - 1,032)	0,655	---	---
Ateş	36,82 ± 0,71	36,73 ± 0,59	0,804 (0,304 - 2,126)	0,660	---	---
Satürasyon	91,95 ± 7,95	91,5 ± 6,47	0,992 (0,916 - 1,074)	0,847	---	---
Şok İndeksi	0,89 ± 0,25	1,14 ± 0,47	8,196 (1,227 - 54,748)	**0,030**	---	---
GKS	13,67 ± 2,72	10,64 ± 5,26	0,822 (0,698 - 0,967)	**0,018**	---	---
WBC	17,07 ± 8,48	18,16 ± 9,18	1,015 (0,947 - 1,088)	0,681	---	---
HGB	12,11 ± 2,1	10,71 ± 2,37	0,751 (0,562 - 1,003)	0,053	0,654 (0,419 - 1,02)	0,061
PLT	259,79 ± 95,53	351 ± 250,64	1,004 (0,999 - 1,009)	0,121	1,004 (0,999 - 1,009)	0,093
Kreatinin	1,91 ± 1,38	2,74 ± 2,69	1,255 (0,914 - 1,724)	0,159	---	---
Bilirubin	2,24 ± 5,03	0,88 ± 0,82	0,692 (0,349 - 1,372)	0,292	---	---
CRP	209,86 ± 109,25	169,16 ± 133,39	0,997 (0,991 - 1,002)	0,261	---	---
Glukoz	157,49 ± 109,08	143,36 ± 64,38	0,998 (0,991 - 1,006)	0,647	---	---

Cox&Snell R^2=%33,8, Nagelkerke R^2=%49,4

	1 haftalık Mortalite		Univariate		Multiple	
	Yok	Eksitus	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
pH	7,4 ± 0,13	7,28 ± 0,19	0,008 (0 - 0,488)	**0,021**	0,007 (0 - 0,937)	**0,047**
PaO2	84,12 ± 39,8	99,61 ± 28,07	1,01 (0,994 - 1,027)	0,221	---	---
FiO2	37 ± 14,75	54 ± 25,33	1,044 (1,009 - 1,082)	**0,015**	---	---
D-dimer	4,96 ± 6,06	4,93 ± 6,15	0,999 (0,902 - 1,107)	0,988	---	---
INR	1,35 ± 0,28	1,44 ± 0,48	2,123 (0,388 - 11,612)	0,385	---	---
aPTT	29,04 ± 8,24	34,01 ± 13,9	1,046 (0,984 - 1,111)	0,147	---	---
PT	15,58 ± 3,05	16,56 ± 5,05	1,071 (0,915 - 1,255)	0,393	---	---
Prokalsitonin	9,61 ± 19,68	7,87 ± 15,08	0,994 (0,959 - 1,031)	0,761	---	---
Laktat	1,99 ± 1,05	2,77 ± 2,54	1,331 (0,888 - 1,996)	0,166	---	---
Fibrinojen	530,14 ± 187,59	499,36 ± 193,84	0,999 (0,996 - 1,002)	0,596	---	---
SOFA	4,92 ± 2,21	7,5 ± 3,13	1,462 (1,116 - 1,915)	**0,006**	---	---
DIC	3,23 ± 1,06	3,93 ± 1,21	1,807 (0,978 - 3,335)	0,059	---	---
SIC	2,97 ± 0,78	3,07 ± 1,33	1,117 (0,585 - 2,132)	0,738	---	---
DR-70 Seviyesi	906,08 ± 425,67	1010,54 ± 450,23	1,001 (0,999 - 1,002)	0,437	---	---

Cox&Snell R^2=%33,8, Nagelkerke R^2=%49,4

Bir haftalık mortaliteye etki eden risk faktörleri, Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. Modelin univariate analizinde şu bulgular elde edilmiştir:

- **Bilinç durumu bulanık** olanların mortalite riski, bilinci açık olanlara göre **5,6 kat daha yüksek** bulunmuştur (**p=0,016**).
- **Bilinç durumu kapalı** olanların mortalite riski, bilinci açık olanlara göre **14 kat daha yüksek** olarak tespit edilmiştir (**p=0,048**).
- **İnotrop** alanların mortalite riski, inotrop almayanlara göre **13,875 kat daha yüksek** bulunmuştur (**p=0,004**).
- **Entübe olanların** mortalite riski, ekstübe olanlara göre **13,875 kat daha yüksek** olarak hesaplanmıştır (**p=0,004**).
- **Şok indeksi** değeri arttıkça mortalite riski **8,196 kat** artmaktadır (**p=0,030**).
- **GKS değerinin artması**, mortalite riskini azaltmaktadır (**OR=0,822; p=0,018**).
- **pH değerindeki artış**, mortalite riskini azaltmaktadır (**OR=0,008; p=0,021**).
- **FiO2 değerindeki artış**, mortalite riskini **1,044 kat** artırmaktadır (**p=0,015**).
- **SOFA skorundaki artış**, mortalite riskini **1,462 kat** artırmaktadır (**p=0,006**).

Multiple model analizi, **Backward Wald yöntemi** ile gerçekleştirilmiştir. Model multiple olarak incelendiğinde:

- **İnotrop** alanların mortalite riski, almayanlara göre **29,378 kat daha yüksek** bulunmuştur (**p=0,004**).
- **pH değerindeki artış**, mortalite riskini azaltmaktadır (**OR=0,007; p=0,047**).
- Diğer değişkenler, bir haftalık mortalite riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**p>0,050**).

28 günlük mortaliteye etki eden risk faktörleri, Binary Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Modelin univariate analizinde şu bulgular elde edilmiştir:

- **Bilinç durumu bulanık** olanların mortalite riski, bilinci açık olanlara göre **40,5 kat daha yüksek** bulunmuştur (**p=0,002**).
- **SOFA skorundaki artış**, mortalite riskini **1,633 kat artırmaktadır** (**p=0,023**).
- **SIK skorundaki artış**, mortalite riskini **7,735 kat artırmaktadır** (**p=0,015**).

Diğer değişkenlerin **28 günlük mortalite riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi** bulunmamıştır (**p>0,050**). Ayrıca, **DR-70 seviyesinin** mortalite üzerinde bir risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Tablo 14. Gruplara göre katılımcıların yaş ve DR-70 seviyelerinin karşılaştırılması

	Grup				Test İstatistiği	p
	Kontrol		Vaka			
	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)	Ortalama ± ss	Ortanca (min-mak)		
Yaş	31,83 ± 6,26	31 (23 - 50)	74,13 ± 14,35	76 (42 - 99)	-19,698	**<0,001***
DR-70 Seviyesi	1779,5 ± 983,19	1970,91 (52,39 - 3623,9)	933,67 ± 430,41	858,9 (44,62 - 2435,26)	726,5	**<0,001****

*Bağımsız İki Örnek T Testi; **Mann Whitney U Testi

Gruplara göre katılımcıların yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (**p<0,001**). **Kontrol grubunda** yaş ortalaması **31,83**, **vaka grubunda** ise **74,13** olarak tespit edilmiştir.

Benzer şekilde, gruplara göre katılımcıların **DR-70 seviyesi ortanca değerleri** de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (**p<0,001**). **Kontrol grubunda** DR-70 seviyesi ortanca değeri **1970,91**, **vaka grubunda** ise **858,9** olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz koruyucu yanıtın neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur.[6] Septik şok, sepsisin bir alt kümesi olup, septik şokta, altta yatan dolaşım, hücresel ve metabolik anormallikler, tek başına sepsiste olduğundan daha büyük bir mortalite riskiyle ilişkilidir. [9] Biyobelirteçler, vücutta meydana gelen normal veya patolojik bir süreci yansıtan, ölçülebilir ve değerlendirilebilir biyolojik parametrelerdir. Sepsiste, enfeksiyon ve inflamasyonun varlığını ve şiddetini değerlendirmek, tedaviye yanıtı izlemek ve prognozu tahmin etmek için biyobelirteçler kullanılabilir.[3,20] Biz bu çalışmamızda, DR-70 düzeyinin, sepsis ve septik şok olgularını erken tanımak ve tedaviye hızlı bir şekilde başlamak amacıyla biyobelirteç olma potansiyelini araştırdık. Sonuç olarak serum DR-70 düzeyi, sepsis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıktı, fakat bu düzeylerin mortalite ile anlamlı bir kesişmesi bulunamadı.

Saridemir ve arkadaşlarının bir çalışmasında, kolorektal adenokarsinom tanısı konmuş 95 hasta ve kontrol grubu olarak kolonoskopisi normal olan 51 hasta incelenmiştir. Çalışmanın amacı, serum AMDL DR-70 düzeylerinin kolorektal karsinom tanısı ve takibindeki rolünü değerlendirmektir. Bu çalışmada, DR-70 düzeyleri, kolorektal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DR-70 düzeyleri ile tümör evresi, tümör derecesi ve tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yüksek DR-70 düzeyleri, daha ileri evre, daha yüksek dereceli ve daha büyük tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu durum çalışmada şu şekilde açıklanmıştır: kanser hücreleri, tümör büyüdükçe ve metastaz yaptıkça, tümör içinde proteolizi artıran maddeler salgılar. Bu proteolitik enzimler, plazmada bulunan fibrin ve fibrinojeni parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin (FDP) oluşumuna neden olur. DR-70 immün testi, bu FDP'leri tespit ederek serumdaki seviyelerini ölçer. Konvansiyonel FDP testleri yalnızca belirli yıkım ürünlerini tespit edebilirken, DR-70 immün testi, D ve E fragmanları ile D-dimerler dahil olmak üzere kanserle ilişkili FDP üretim yollarının tüm önemli ürünlerini ölçebilir. Bu nedenle DR-70, diğer FDP testlerine kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Özetle, DR-70 seviyesindeki artış, kanserle ilişkili proteolitik aktivite ve fibrinolitik sistem aktivasyonunu yansıtır.[23]

İlk DR-70 çalışmaları, 1990'ların sonlarında Çin'de gerçekleştirilmiş ve DR-70'in çeşitli kanser türlerini tespit etme potansiyelini değerlendirmeye odaklanmıştır. Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 13 farklı kanser türü için 136 kanser hastası ve 277 sağlıklı

birey incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda, akciğer, mide, karaciğer, over, rektum ve meme kanseri hastalarının serum DR-70 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. [24] Çalışmamızda, malignite hastalarını dışlayarak sepsis ve septik şok hastalarında DR-70 düzeyini inceledik. Hasta grubunda, DR-70 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bu durumun, fibrinolitik kaskadın başında fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin tüketimine bağlı düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan birçok çalışmada sepsis şiddeti arttıkça mortalite riskinin arttığı görülmüştür.[25] Septik şok hastalarında, özellikle inotrop ihtiyacı arttıkça hastalığın şiddetinin arttığı söylenebilir.[5] Şiddetli sepsis, sepsis kaynaklı dolaşım ve hücresel/metabolik anormallikler olan septik şok hastalarında, %40'a varan bir mortalite oranı bulunmuştur. [5] Bizim çalışmamızda da, inotrop alan hastaların 1 hafta içinde mortalite riski, inotrop almayanlara göre 13,875 kat daha yüksek bulunmuştur (p=0,004).

Sepsis ve septik şok hastalarında, odak olan enfeksiyondan bağımsız olarak solunum yetmezliği görülebilir, ve bu durumda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişebilir. [4] Artan solunum yetmezliği, ARDS gibi verilen oksijen desteğinin hastanın ihtiyacını karşılamaması artan mortalite ile ilişkilidir. [9] Çalışmamızda invaziv mekanik ventilasyona ihtiyacı olan hastaların 1 haftalık mortalite mortalite riski, ekstübe olanlara göre 13,875 kat daha yüksek olarak hesaplanmıştır (p=0,004).

Glasgow Koma Skoru (GKS), bir kişinin bilinç düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. GKS, göz açma, sözel yanıt ve motor yanıt olmak üzere üç bölümden oluşur ve her bir bölüm için puanlar verilir. Toplam puan 3 ile 15 arasında değişir, daha düşük puan daha ağır bir bilinç bozukluğunu gösterir.[26] Sepsis ile ilişkili ensefalopati, sepsis hastalarında görülen ve bilinç bulanıklığı, delirium, kognitif bozukluk ve koma gibi nörolojik semptomlarla karakterize edilen ciddi bir komplikasyondur, patofizyolojisi karmaşıktır ve tamamen anlaşılamamıştır, ancak inflamatuar mediatörler, kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, serebral hipoperfüzyon ve nöronal apoptoz gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Burada bilinç düzeyini değerlendirmek için GKS kullanılır, ve prognozu öngörmede yardımcı olabileceği belirtilmiştir. [3] Çalışmamızda da, GKS değerinin artmasının, 1 haftalık mortalite riskini azaltmakta olduğu görülmüştür (OR=0,822; p=0,018).

SOFA (Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skoru, yoğun bakım ünitelerinde organ disfonksiyonu / yetmezliğinin görülme sıklığını değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. Bu skorlama, solunum, kardiyovasküler, hepatik, koagülasyon, renal ve sinir sistemlerini kapsayan altı organ sistemini değerlendirir. Her organ sistemine 0 ile 4 arasında bir puan verilir; daha yüksek puanlar daha şiddetli organ disfonksiyonuna işaret eder. Daha yüksek SOFA puanları, 0 ile 24 arasında değişen bir ölçekte daha kötü bir prognoz ve artan mortalite riskine işaret etmektedir.[16] Çalışmamızda da 1 haftalık mortalitede SOFA skorundaki artış, mortalite riskini 1,462 kat artırmakta iken (p=0,006), 28 günlük mortaliteyi de 1,633 kat artırmaktadır (p=0,023).

Sepsis kaynaklı koagülopati (SIK) skoru, sepsis hastalarında koagülasyon bozukluklarının şiddetini ve buna bağlı olarak mortalite riskini değerlendirmek için kullanılan önemli bir puanlama sistemidir. Bu skor, hastanın trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) oranı ve toplam SOFA skoru gibi parametreler kullanılarak hesaplanır.[15] Sepsis hastalarında, koagülasyon aktivasyonunun mikrovasküler tromboza neden olarak çoklu organ disfonksiyonuna yol açtığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu süreç, sepsis sırasında meydana gelen inflamasyon ve koagülasyon arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Ayrıca, koagülopatinin şiddetinin sepsis hastalarında mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. [19] Yapılan çalışmalar SIK skorunun, 28 günlük mortaliteyi yüksek oranda öngördüğünü göstermiştir. [15] Bizim çalışmamızda da SIK skorundaki artışın, mortalite riskini 7,735 kat artırmakta olduğu bulunmuştur (p=0,015).

LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Bu sınırlamalar, elde edilen sonuçların genellenebilirliği açısından dikkate alınmalıdır. Çalışmamız tek merkezde ve belirli bir zaman diliminde gerçekleştirilmiştir ve bu sebeple sonuçların geniş bir hasta grubuna uygulanabilirliği kısıtlıdır. Ayrıca, değerlendirilen hastalar sepsisin farklı klinik aşamalarında başvurmuş olup, bu çalışmada yalnızca acil servise başvuru anındaki klinik, vital ve laboratuvar bulguları incelenmiştir. Çalışmamıza özellikle malignite tanısı olan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlamalarından biri de, sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu alandaki bilgi birikimini artırmak için daha fazla katılımcının yer aldığı, kontrollü, randomize ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Normal popülasyona göre, sepsis ve septik şok tanılı hastalarda olan hastalarda serum DR-70 düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizlere göre mevcut bulgular, sepsis hastalarında serum DR-70 düzeyinin tanısal amaçlı bir potansiyel biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Fakat DR-70 düzeyi ile mortalite arasında bir korelasyon bulunamamıştır, bu sebeple prognoz belirlemek için kullanılması tarafımızca uygun düşünülmemiştir.

Çalışmamızda sepsis hastalarında DR-70 düzeyleri ile ilgili anlamlı veriler elde etmiş olsak da, bu biyobelirtecin klinik kullanımı açısından uygunluğu ve doğruluğunun değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, DR-70'in sepsis ve septik şok hastalarında erken tanı ve prognoz takibi süreçlerindeki yerini belirlemek için daha geniş örneklem grupları üzerinde yapılacak çalışmalara gerek vardır. Bunun için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet*. 2018;392(10141):75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2

2. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989

3. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022;26(1). doi:10.1186/s13054-021-03862-5

4. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9). doi:10.3390/jcm12093188

5. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: Definition, epidemiology, and diagnosis. *Br Med J*. 2007;335(7625):879-883. doi:10.1136/bmj.39346.495880.AE

6. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi*. 2017;45(3):129-138. doi:10.5152/TJAR.2017.93753

7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. Vol 101. ; 1992:1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644

8. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(4):573-585. doi:10.1016/j.mcna.2020.02.011

9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a newdefinition and assessing newclinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289

10. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):409-418. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227831

11. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y

13. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(9_suppl):8S-28S. doi:10.1177/1076029618806424

14. Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Hoshino H, Kato H. Serial changes in neutrophil-endothelial activation markers during the course of sepsis associated with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2005;116(2):91-100. doi:10.1016/j.thromres.2004.09.022

15. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89-95. doi:10.1055/s-0039-1694995

16. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9). doi:10.1136/bmjopen-2017-017046

17. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(11):1989-1994. doi:10.1111/jth.14578

18. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1144229

19. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(2):231-241. doi:10.1111/jth.13911

20. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):139-152. doi:10.1016/j.ccc.2017.08.010

21. Lin SZ, Chen CC, Lee KC, et al. DR-70 immunoassay for the surveillance of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2012;27(3):547-552. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06896.x

22. Arhan M, Yilmaz H, Önal IK, Kocabiyik M, Erdal H, Ibiş M. DR-70 as a novel diagnostic biomarker for gastric cancer. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2015;26(6):480-483. doi:10.5152/tjg.2015.0425

23. Saridemir S, Güven HE, Aksel B, Doğan L. Serum AMDL DR-70 levels: A new concept in the diagnosis and follow-up of colorectal carcinoma. *Biomark Med*. 2020;14(8):621-628. doi:10.2217/bmm-2020-0004

24. Wu D, Zhou X, Yang G, et al. Clinical performance of the AMDL DR-70^{TM} immunoassay kit for cancer detection. *J Immunoassay*. 1998;19(1):63-72. doi:10.1080/01971529808005472

25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Critical Care Medicine*. Vol 31. ; 2003:1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B

26. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129(3):290-295. doi:10.1016/j.thromres.2011.10.013