TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSTE SEPSİS/SEPTİK ŞOK HASTALARINDA PERİFERİK PERFÜZYON ÖLÇÜMÜNE DAYALI HASTA YÖNETİMİ İLE STANDART HASTA YÖNETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERHAT YILMAZ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSTE SEPSİS/SEPTİK ŞOK HASTALARINDA PERİFERİK PERFÜZYON ÖLÇÜMÜNE DAYALI HASTA YÖNETİMİ İLE STANDART HASTA YÖNETİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERHAT YILMAZ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERKAN YILMAZ

01.02.2024, GOKAEK-2024/02.12

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER v
KISALTMALAR DİZİNİ vi
ÇİZELGELER DİZİNİ ix
ÇİZİMLER DİZİNİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Sepsisin Tanım ve Tarihçesi 3
2.2. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı 3
2.3. Sepsis Risk Faktörleri 4
2.4. Sepsis Patofizyolojisi 5
2.5. Sepsis Tanı 8
2.6. Sepsiste Skorlama Sistemleri 8
2.6.1. SIRS Kriterleri 9
2.6.2. Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) Skoru 9
2.6.3. Hızlı Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (qSOFA) Skoru 11
2.6.4. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) 11
2.6.5. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) 12
2.7. Sepsis Biyobelirteçleri 13
2.7.1. C-Reaktif Protein (CRP) 14
2.7.2. Prokalsitonin (PCT) 14
2.7.3. Laktat 14
2.7.4. Presepsin (PSP) 15
2.7.5. Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) 15
2.7.6. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) 15
2.7.7. İnterlökin-6 (IL-6) 15

2.7.8. Proadrenomedullin (ProADM) 16
2.7.9. Sepsis Ön Tanılı Hastada İstenebilecek Diğer Tetkikler 16
2.8. Sepsis Yönetimi 17
2.8.1. Sıvı resüsitasyonu 18
2.8.2. Antimikrobiyal Tedavi 18
2.8.3. Kaynak Kontrolü 20
2.8.4. Vazoaktif Ajanlar 20
2.8.5. Kortikosteroidler 20
2.8.6. Kan Ürünleri 21
2.8.7. Stres Ülseri Profilaksisi 21
2.8.8. Venöz tromboemboli (VTE) Profilaksisi 21
2.8.9. Renal Replasman Tedavisi 22
2.8.10. Kan Şekeri 22
2.8.11. C Vitamini 22
2.8.12. Bikarbonat 22
2.8.13. Beslenme 22
2.8.14. Ventilasyon 23
2.8.14.1. Oksijen Hedefleri 23
2.8.14.2. Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Terapisi 23
2.8.14.3. Noninvaziv Ventilasyon 23
2.9. Tedavinin İzlemi ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi 23
2.9.1. Makrohemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi 24
2.9.1.1 Ortalama Arter Basıncı (MAP) 24
2.9.1.2 Kardiyak Debi (CO) Ölçümü 24
2.9.1.3 Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi 25
2.9.2. Mikrohemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi 25

2.9.2.1. Kapiller Dolum Süresi 26
2.9.2.2. Near İnfrared Spectroscopy (NIRS) 26
2.9.2.3. Cilt Sıcaklığı 27
2.9.2.4. Cilt Beneklenmesi (Mottling) 27
2.9.2.5. Video Mikroskopi 28
2.9.2.6. Lazer Doppler Flowmetri 28
2.9.2.7. Periferik Perfüzyon İndeksi (PPI) 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Araştırma Dizaynı 31
3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu 31
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri 31
3.3. Araştırma Protokolü 32
3.4. Sonlanım Ölçütleri 35
3.5. İstatistiksel Analiz 36
3.6. Örneklem Büyüklüğü Analizi 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 49
6. KISITLILIKLAR 55
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
8. ÖZET 57
9. İNGİLİZCE ÖZET 58
10. EKLER 59
10.1. Olgu Rapor Formu 59
10.2. Etik Kurul Onam Formu 61
11. KAYNAKÇA 62

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecinde desteğini her zaman hissettiğim, ilerici ve geniş bakış açısıyla her daim ufkumu genişleten danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Yol arkadaşım, meslektaşım, eş kıdemim olan ve her daim desteklerini sunan sevgili eşim Dr. Gamze Kıvrak YILMAZ'a

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim anneme, babama ve kardeşime,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda asistan olarak beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum eş kıdemlerim Dr. Kerim HASÇELİK'e, Dr. Tamer Özgür SOMUNCU'ya, Dr. Erdal KARATAŞ'a, Dr. Muhammet Mesut KERVAN'a, Dr. Kübra Taze ELLİDÖRT'e, Dr. Ravza Çinar GÜRPINAR'a, Dr. Hasan Sefa ÇATAL'a

Asistanlık süresince uzaktan ve yakından desteklerini hiç esirgemeyen sevgili dostlarım Dr. Furkan YILDIZ'a, Dr. Özer ÖZERDEM'e

Acil Tıp'ı sevdiren, desteklerini ve yol göstericiliğini hiç esirgemeyen Doç. Dr. Ali Cankut TATLIPARMAK'a

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın değerli personellerine tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

DR. FERHAT YILMAZ

KISALTMALAR DİZİNİ

AF: Atriyal Fibrilasyon

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromlu (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)

AST: Aspartat Aminotransferaz

CO*:* Kardiyak Debi (*Cardiac Output*)

CRT: Kılcal Dolum Süresi (*Capillary Refill Time*)

CRP: C-Reaktif Protein

CVP: Santral Venöz Basınç (*Central Venous Pressure*)

DAMP: Damage-Associated Molecular Patterns

DKB: Diastolik Kan Basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

FiO2: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi *(Fraction of Inspired Oxygen)*

GA: Güven Aralığı

GKS: Glaskow Koma Skoru

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (*International Classification of Disease*)

IL: İnterlökin

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (*International Normalized Ratio*)

IQR: Çeyrekler Arası Aralık (*Interquartile Range*)

İV: İntravenöz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı

M: Ortalama

MAP: Ortalama Arter Basıncı (*Mean Arterial Pressure*)

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru (*Modified Early Warning Score*)

MRSA: Metisiline Dirençli Stafilakok Aereus (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*)

N: Örneklem Büyüklüğü

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru (*National Early Warning Score*)

NIRS: Near Infrared Spectroscopy

NİMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

P: Olasılık

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns

PaCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PPI: Periferik Perfüzyon İndeksi

ProADM: Proadrenomedullin

PRR: Pattern Recognition Receptor

PSP: Presepsin

SIRS: Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi (*Sepsis related Organ Failure Assessment)*

SpO2: Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu

SS: Solunum Sayısı

SSC: Surviving Sepsis Campaign

SuPAR: Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor

SV: Atım Hacmi (*Stroke Volüme*)

SVO: Serebro Vasküler Olay

T3: Triiyodotironin

TLR: Toll-Like Receptor

TREM-1: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1

VCI: Vena Cava Inferior

VTE: Venöz Tromboemboli

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: SIRS kriterleri. 9
Çizelge 2: SOFA skoru kriterleri. 10
Çizelge 3: qSOFA kriterleri. 11
Çizelge 4: MEWS kriterleri. 12
Çizelge 5: NEWS kriterleri 13
Çizelge 6: Beneklenme skorlaması. 28
Çizelge 7: Demografik özellikler ve başlangıçtaki vital bulgular. 38
Çizelge 8. Hastaların başvurudaki klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar. 39
Çizelge 9: Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri. 40
Çizelge 10: Çalışma ve kontrol grubunun enfeksiyon odağı, solunum desteği ve acil servis sonlanımı. 41
Çizelge 11: Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan tedaviler. 42
Çizelge 12: Çalışma ve kontrol grubunun 0-6.saat MEWS değerleri. 43
Çizelge 13: Çalışma ve kontrol grubunun 0-2-4-6.saat laktat değerleri. 44
Çizelge 14: Mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarda saatlik PPI değişimi. 46
Çizelge 15: Çalışma ve kontrol grubunun 30 günlük mortalite oranı. 47
Çizelge 16: Çalışma ve kontrol grubu mortalitesinin istatistiksel değerlendirmesi. 47
Çizelge 17: Çalışma ve kontrol grubunun YBÜ ve hastane kalış süresi. 48

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1: Sepsiste antibiyotik zamanlaması.[1] 19
Çizim 2: Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter®, Masimo Root® platformu.[93] 30
Çizim 3: Çalışma protokolü. 35
Çizim 4: Hasta akış şeması. 37
Çizim 5: Çalışma ve kontrol grubunun saatlik MAP değişim grafiği. 42
Çizim 6: Çalışma ve kontrol grubunun MEWS değişim grafiği. 43
Çizim 7: Çalışma ve kontrol grubunun laktat değişim grafiği. 44
Çizim 8: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda laktat değişim grafiği. 45
Çizim 9: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda PPI değişim grafiği. 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtının neden olduğu, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Organ disfonksiyonu, enfeksiyona bağlı olarak sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi (Sepsis related Organ Failure Assessment-SOFA) skorunda ≥2 puanlık akut değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Basit bir ifadeyle sepsis, vücudun bir enfeksiyona verdiği yanıtın kendi dokularına ve organlarına zarar vermesiyle ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden bir sendromdur. Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar derin olduğu sepsisin bir alt kümesidir.[1,2]

2017 yılında dünya çapında yaklaşık 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm kaydedilmiştir. Tüm ölümlerin %19,7'si sepsis kaynaklıdır.[3] Son yıllarda, sepsisin erken tanı ve tedavisinin önemi daha iyi anlaşılmış, bu doğrultuda uluslararası kılavuzlar oluşturulmuş ve 'Dünya Sepsis Günü' gibi küresel etkinliklerle farkındalığı artırmaya yönelik adımlar atılmıştır. Bu girişimler hem sağlık çalışanlarını hem de toplumu bilinçlendirmeyi hedeflemiştir. Tüm bu çabalara rağmen, sepsis ve septik şoklu hastaların mortalitesi yüksek olmaya devam etmektedir.

Surviving Sepsis Campaign[1] (SSC), laktat ölçümü, kan kültürlerinin alınması, erken uyarı sistemleri ve skorlama araçlarını hızlı tanı, değerlendirme ve tedavi süreçleriyle birleştirerek hem tanıya hem de tedavi izlemine katkı sağlayan kritik adımların önemini vurgulamaktadır. SSC, tedavinin optimizasyonu için tedavinin sonlanımının izlenmesini ve bu amaçla hemodinamik parametrelerin kullanılmasını önermektedir.[1] Geleneksel olarak tedavinin sonlanımını değerlendirmek için kalp hızı, ortalama arter basıncı (Mean Arterial Pressure-MAP), santral venöz basınç (Central Venous Pressure-CVP) gibi makro hemodinamik parametreler kullanılmaktadır.[4] Ancak yaşa ve sıcaklığa bağlı olarak makro hemodinamik parametrelerde görülen geniş değişkenlik, makro hemodinamik parametrelerin mikro sirkülasyonu ve organ perfüzyonunu tam olarak yansıtmaması bu parametrelerin güvenirliliğini azaltmaktadır.[5,6] Makro hemodinamik parametrelerin restorasyonuna rağmen mikro sirkülasyonun kan akışındaki kalıcı değişiklikler organ yetmezliğine yol açabilmektedir.[7] Septik şoklu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, periferik perfüzyonun prognoz ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuş ve mikro sirkülasyonun izlenmesinin, tedavi sürecindeki önemi vurgulanmıştır.[8,9] Periferik perfüzyon hedefli resüsitasyonu inceleyen ANDROMEDA-SHOCK[8] çalışmasında,

kapiller dolum zamanı (Capillary Refill Time -CRT) ölçümüne dayalı resüsitasyonun, laktat bazlı resüsitasyona kıyasla 28 günlük mortalite üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür ancak 72 saat içinde organ disfonksiyonunu azaltmada daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle periferik perfüzyonun klinik karar verme süreçlerinde rehber olarak kullanılabileceği önerilmiştir. Bu doğrultuda, son yıllarda sepsis ve septik şok tedavisinde hastaların yönetimi ve tedavi sonlanımlarının takibinde mikro sirkülasyonun değerlendirilmesi önerilmektedir.[6,10,11]

Hasta başında mikro sirkülasyonda meydana gelen değişikliklerin doğrudan tanımlanması teknik ve fizyolojik sınırlamalar nedeniyle oldukça zordur. Mikro sirkülasyonun değerlendirilmesi amacıyla CRT, cilt beneklenmesi, serum laktat seviyesi gibi geleneksel yöntemler kullanılmaktadır.[4] Ancak bu yöntemler güvenilirlik açısından sınırlılıklar taşımaktadır. Klinik parametrelerin subjektif doğası nedeniyle tutarsız sonuçlar ortaya çıkabilirken, invaziv yöntemler ise uygulama zorlukları ve hastalar üzerinde ek yük oluşturması nedeniyle her durumda tercih edilememektedir. Bu sebeplerle son yıllarda periferik perfüzyon indeksi (PPI), video mikroskopi, lazer doppler flowmetri ve near infrared spectroscopy (NIRS) gibi ileri teknikler kullanılmaktadır.[12,13]

Basit bir ticari pulse oksimetre ile ölçülen PPI doku perfüzyonu hakkında bilgi sağlamaktadır. PPI, pletismografik dalga formunun pulsatil ve nonpulsatil kısımları arasındaki orandır. Pulsatil kısım vazokonstriksiyonla azalır ve vazodilatasyonla artar; bu nedenle PPI 'deki değişiklikler periferik vazomotor tonusundaki değişiklikleri yansıtır. PPI, noninvaziv ve sürekli izleme avantajıyla, özellikle kritik hastaların perfüzyon durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda, PPI'nin hastaneye yatış ve mortalite riskini tahmin etmede yardımcı bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[14]

Biz de bu araştırmada sepsis ve septik şoklu hastalarda, noninvaziv ve sürekli PPI ölçümü kılavuzluğunda mikro dolaşımı değerlendiren hasta yönetiminin sağkalım üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsisin Tanım ve Tarihçesi

Sepsisten ilk olarak Antik Yunan'da bahsedilmektedir. Sepsis kelimesinin kökeni "sepo" kelimesinden gelip, çürümek anlamındadır. Hipokrat milattan önce 400 yılında sepsisi vücutta potansiyel olarak oluşabilecek tehlikeli biyolojik bozulma olarak tanımlamaktadır.[15]

17. yüzyılda mikroskopun keşfi ve bakterilerin tanımlanması ile bulaşıcı hastalıklar adına büyük ilerleme kaydedilmiştir. 1989'da Bone ve ark. tarafından sepsis sendromu tanımını yapılmıştır. 1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları ve Kritik Bakım Tıbbı Derneği, klinik ve laboratuvar parametrelerine dayalı olarak "sistemik inflamatuvar yanıt sendromu", "sepsis" ve "septik şok" tanımlarını ortaya koyan bir konsensus gerçekleştirmiştir. 2001, 2016 ve 2021 yıllarında da ilk konsensusun üzerine eklemeler ve çıkartmalar ile sepsis tanı ve tedavisinde son hal olan günümüzdeki kılavuzlar oluşturulmuştur.[16]

2.2. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı

2017 yılında küresel çapta yapılan bir çalışmada, tahmini 48,9 milyon sepsis vakası ve 11 milyon sepsis ilişkili ölüm olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada Türkiye'de 2017 yılında 196.555 sepsis vakası ve 36.418 sepsis ilişkili ölüm meydana geldiği belirtilmiştir.[3]

Angus ve ark.'nın[17] 1995 yılında yedi ABD eyaletinde gerçekleştirdiği bir gözlemsel kohort çalışmasında, sepsis insidansının 100.000 kişide 300 olduğu ve bunun hastane yatışlarının %2,1-4,3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Martin ve ark.'nın[18] yaptığı bir çalışmada ABD'de 1979 ile 2000 yılları arasında 22 yıllık dönemde sepsis insidansı 100.000 kişide 82,7 vakadan 100.000 kişide 240,4 vakaya yükseldiği, yıllık %8,7'lik bir artış olduğu gösterilmiştir. 2017 yılında yayınlanan Chanu Rhee ve ark.'nın[19] yaptığı bir çalışmada 2009-2014 yılları arasında ABD'deki 409 hastaneden toplanan veriler ile sepsis insidansının %5,9 ve sepsis ilişkili ölümün ise %15,6 olduğunu bildirilmiştir. Bu da 2014 yılında 1,7 milyon sepsis vakası ve 270 bin sepsis ilişkili ölüme denk gelmektedir.

Henriksen ve arkadaşlarının[20] 2011 yılında Danimarka'da bir üniversite hastanesinde yaptığı bir çalışmada; bir yıl boyunca hastaların acil servise gelişindeki semptom ve klinik

bulgularına göre buldukları sepsis insidansının, daha önce taburculukta kullanılan ICD kodları ile belirtilen sepsis insidansından 7,1 kat daha yüksek olduğunu belirtilmiştir.

Yasser ve arkadaşları[21], 2012 yılında 84 ülkeden 730 yoğun bakım ünitesinin katılımıyla gerçekleştirilen ve 10.069 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların %29,5'inde sepsis görüldüğünü belirlemiştir. Çalışmada, ölüm oranı sepsis olmayan hastalarda %16,7, sepsisli hastalarda ise %35,3 olarak tespit edilmiştir.

2016 yılında Türkiye'de yoğun bakımda yatan 1.499 hasta ile yapılan bir nokta prevelans çalışmasında, hastaların %10,9'unda sepsis, %17,3'ünde ciddi sepsis, %13,5'inde septik şok tespit edilmiştir. Ciddi sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda mortalite oranları sırasıyla %55,7 ve %70,4 olarak saptanmıştır.[22]

2.3. Sepsis Risk Faktörleri

İleri yaş (>65 yaş): Sepsis insidansı yaşlılarda orantısız bir şekilde artmaktadır. Aynı zamanda yaş sepsis kaynaklı ölümün bağımsız bir öngörücüsüdür ve yaşlı hastalar sepsis ile ilişkili hastane yatışları sırasında daha erken ölürken, yaşlı sağ kalanlar hastaneden sonra daha sık olarak hemşirelik veya rehabilitasyon bakımına ihtiyaç duyarlar.[17,23]

Cinsiyet: Birçok çalışmada erkek cinsiyette sepsis daha yüksek oranda gösterilmektedir. Bu kadın cinsiyet hormonlarının bağışıklık üzerindeki etkisi ve kardiyovasküler koruyucu etkileri ile ilişkilendirilmektedir.[24,25]

Irk: Sepsis ABD'de siyah ırkta beyazlardan 2 kat fazladır. Ayrıca, siyah ırkta sepsisin sonlanımı da daha kötüdür. Olası nedenler arasında genetik değişkenler, sağlık hizmetlerine erişememek, yoksulluk, belirli eşlik eden hastalıklar ve madde kullanımı yer alır.[25–27]

Eşlik eden hastalıklar: Diyabetus mellitus, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, malignite ve kronik böbrek yetmezliği sepsis ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda bu eşlik eden hastalıklar mortaliteyi de önemli ölçüde arttırır.[23,25,26] Alkol kullananlarda sepsis daha sık gözükmekte ve daha mortal seyretmektedir.[28]

Mevsim: Kış aylarında sepsis sıklığı ve mortalitesi daha fazladır. Pnömoninin daha sık görülmesiyle ilişkilidir.[29]

Genetik Faktörler: Toll-like receptor (TLR) 4 ve 1'deki polimorfizmler, gram negatif enfeksiyonlara, bakteriyemiye, kandidemiye ve invaziv aspergilloza yatkınlıkla ilişkilendirilmektedir.[25,30–32] Yapılan son çalışmalarda SVEP1'deki varyantlar sepsiste mortalitede artış ile ilişkilendirilmekte ve FER genindeki varyantlar pnömonili hastalarda artmış sağ kalım ile ilişkilendirilmektedir.[25,33,34]

Malignite: Yapılan bir çalışmada kanserli hastaların sepsise yakalanma ihtimali kanserli olmayan hastalara göre 9,77 kat fazladır.[35] Başka bir çalışmada bu oran 3-5 kat olarak belirtilmektedir. Aynı çalışmada kanserli sepsis hastalarının kanserli olmayan sepsis hastalarına göre 1,5-5 kat daha mortal seyrettiği gösterilmektedir.[36]

2.4. Sepsis Patofizyolojisi

Enfeksiyon, konakçıda inflamatuvar bir yanıt başlatır. Bu genellikle lokalize, iyi kontrol edilen ve koruyucu bir durumdur. Mikroorganizmalar ve bunların bileşenleri Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP)'ı temsil eder. Bunlar, TLR ve Pattern Recognition Receptor (PRR) tarafından yabancı olarak tanımlanır ve bir inflamatuvar yanıtı tetikler.[37] İlaveten hasarlı konak hücreleri; hücre içi proteinleri, DNA ve mitokondri gibi bileşenlerini interstisyel ve vasküler alana bırakır. Bu Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP) de aynı PRR sistemleri tarafından yabancı olarak tanınır.[38,39]

Bağışıklık ve endotel hücrelerindeki PRR, inflamatuvar yanıtları düzenleyen genlerin transkripsiyonunu artıran veya azaltan NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek sinyal iletim yollarını tetikler. Bu tetiklemenin sonuçlarından biri; tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL)-1 ve interferon-gama gibi birçok sitokinin, kemokinlerin ve diğer mediatörlerin üretilmesi ve salınmasıdır. Normal şartlar altında, doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, enfeksiyon bölgesine giden makrofajlar, monositler, nötrofiller ve natural killer gibi dolaşan bağışıklık hücreleri tarafından derhal aktive edilir ve hem mikroorganizmaları hem de hasarlı konak hücrelerini fagosite eder ve yok eder. Ek olarak, antijenin B ve T lenfositlere sunulmasıyla adaptif bağışıklık sistemi tetiklenir,

böylece hedeflenen antikorların üretimi uyarılır ve aynı patojen tarafından sonraki enfeksiyon için bellek sağlanır.[39,40]

Endotel, E-selectin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi molekülleri aktive ederek bu sürece yardımcı olur. Bu molekküller bağışıklık hücrelerinin endotelyal yüzeye yapışmasını sağlar. Endotel hücreleri arasındaki bağlantılar genişler ve lökositlerin ve plazmanın damar duvarından enfeksiyonun bulunduğu dokulara geçişine müsaade eder. Endotel ayrıca Von Willebrand faktörü, tromboksanlar ve diğer pro-koagülan mediyatörlerin salınımını arttırır. Sonuç olarak trombosit agregasyonu, koagülasyon yolaklarının uyarılması sağlanır. Bu şekilde patojenin sistemik yayılımını engelleyen mikrovasküler trombüsler oluşur.[39,41]

Hücreler ayrıca inflamasyon baskılayıcı sitokinler (örneğin IL-10) ve diğer aracılar (örneğin prostaglandinler) üreterek inflamasyonu uygun şekilde kontrol eder. M_1 makrofajlar, proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla aktif inflamasyonu sürdürürken, M_2 makrofajlar, inflamasyonu baskılayıcı sitokinler salgılar. M_2 makrofajlar; hasarı temizlemek, döküntüleri ve nötrofilleri uzaklaştırmak için inflamasyonun sonraki fazında baskındır. Sonrasında da fibroblastlar lokal iyileşme ve fibrozis için dahil olur.[39]

Sepsiste, PRR'lerin aşırı aktivasyonu sonucunda vücutta sitokinler, hormonlar ve diğer mediyatörlerin aşırı üretimi veya baskılanması meydana gelir. Bu moleküller inflamasyonu artırabilir ya da baskılayabilir, pıhtılaşmayı destekleyebilir ya da inhibe edebilir ve mikrovasküler düzeyde vazodilatasyon veya vazokonstriksiyona neden olabilir. Enfeksiyon bölgesinden kan veya lenf yoluyla dolaşıma aşırı miktarda sitokin ve diğer sinyal mediyatörleri salınarak, etkilenmeyen organların vasküler yataklarına ulaşabilir. Sitokinlerin yüksek seviyeleri, ‘sitokin fırtınası’ olarak bilinen bir duruma yol açar. Sitokin fırtınası, sistemik inflamasyonun kontrolsüz bir şekilde yayılmasına, damar permeabilitesinin artmasına ve organ disfonksiyonuna neden olabilir.[42]

IL-6 ve diğer sitokinlerin aşırı üretimi, karaciğerin akut faz protein üretimini önemli ölçüde artırır. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi inflamasyon biyobelirteçleri, bağışıklık tepkilerini düzenler; CRP hipotansiyonu, kalsiyum sinyallemesini ve fagositozu etkilerken, prokalsitonin sitokin üretimini indükler ve nötrofil göçünü azaltır.[43–45] Sempatik ve parasempatik yollar arasındaki dengesizlik, inflamasyonun ve bağışıklığın kontrolünü tehlikeye atabilir. Hormonal değişiklikler bağışıklık, metabolik, kardiyovasküler yanıtları

değiştirir. Tüm bu değişiklikler vücudun birçok organında işlev bozukluğuna yol açan karmaşık biyokimyasal ve fizyolojik tepkilere neden olur.[39]

Sepsiste, makrovasküler ve mikrovasküler seviyelerde değişiklikler meydana gelir. Kalp, doğrudan etkilenebilir ve bu, sol ve sağ ventriküllerde ve sistolik ile diastolik fonksiyonlarda farklı derecelerde miyokardiyal depresyona yol açabilir. Miyokardiyal depresyon, kan akışını vücut organlarına yetersiz hale getirecek kadar şiddetli olabilir ve organ hipoperfüzyonuna yol açabilir.[46] Sepsisin erken dönemlerinde, artan vasküler permeabilite, dolaşımdaki sıvı ve onkotik proteinlerin interstisyel ekstravasküler boşluklara aşırı sızmasına neden olabilir, bu da doku ödemine ve sıklıkla ciddi hipovolemiye yol açar. Bu durum, terleme, kusma, ishal, ileus ve aşırı ağız solunumu gibi vücut sıvılarının kaybı ve iştah kaybı nedeniyle azalan sıvı alımı ile daha da kötüleşebilir.[39]

Kan akışı, vasküler tonun değişimi ve katekolaminlere verilen yanıtın bozulmasıyla olumsuz etkilenir. Bu süreçte, nitrik oksit sentezinin artışı, potasyum kanallarının aktifleşmesi ve adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar. Vasküler ton kaybı, mevcut miyokardiyal depresyon ve hipovolemi ile birleştiğinde, ciddi hipotansiyon ve organ hipoperfüzyonuna neden olabilir.[47]

Sepsiste tromboemboli insidansı artmış olup, bu durum genellikle hastalıkla ilişkili azalmış fiziksel aktivite ile şiddetlenir.[48] Sepsiste görülen laktat artışı, genellikle doku hipoksisine bağlı anaerobik metabolizma ile ilişkilendirilir; ancak, hipoksinin yanı sıra karaciğer disfonksiyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve katekolamin kaynaklı aerobik glikoliz gibi diğer nedenler de hiperlaktatemiye yol açabilir.[49]

Sepsis sırasında hormonal üretim belirgin şekilde etkilenir. Kortizol seviyelerinin başlangıçtaki artışını genelde kortikosteroid yetersizliği izler.[50] Tiroid hormonu üretimi hem merkezi hem de periferik olarak azalır ve bunun sonucunda dolaşımdaki triiyodotironin (T3) seviyeleri düşer ve buna bağlı olarak metabolizma üzerinde etkilere sahip olan inaktif rT3 (ters T3) seviyeleri artar.[51] Bağışıklık ve inflamasyon düzenleyici aktiviteleri olan seks hormonları da sepsis sırasında hızla değişir. Geçici bir erken yükselmeden sonra, vazopressin seviyeleri sepsis sırasında şok durumlarında bile yükselmez; bu, azalan hipotalamik üretim ve/veya vazopressinazlar tarafından artan parçalanma ile ilgilidir.[52] Hormon reseptörü aktivitesindeki ve yoğunluğundaki

değişiklikler ile hiperglisemiye yol açan insülin direnci, katekolaminlere karşı vasküler hiporeaktivite ve vazopressin aşırı duyarlılığı görülmektedir.[39,52,53]

2.5. Sepsis Tanı

Sepsisi tanımlama konusunda fikir birliği yoktur çünkü sepsisin altın standart bir tanı testi yoktur. En güncel tanımı ile sepsis; konağın enfeksiyona karşı verdiği uygunsuz yanıtının sebep olduğu yaşamı tehlikeye sokan ve organ işlev bozukluğuna sebep olan bir sendromdur. Organ işlev bozukluğu da enfeksiyona bağlı olarak SOFA skorunda iki veya daha fazla puanlık değişim olarak tanımlanmaktadır. Öncesinde organ disfonksiyonu olduğu bilinmeyen hastaların ilk SOFA skoru sıfır kabul edilebilir.[2] Mortalite ve morbiditenin azaltılması için kılavuzlar akut gelişen hastalık varlığında ve risk grubundaki hastalarda sepsisin erken teşhisini desteklemek için tarama araçlarının kullanılmasını önermektedir.[2]

SOFA skorlaması, laboratuvar tetkiklerini içermesi nedeniyle organ işlev bozukluğunu anında saptayamayabilir. Bu nedenle, yoğun bakım ünitesi dışındaki ortamlarda kullanılmak üzere, hızlı ve tekrar tekrar değerlendirilebilmesi avantajıyla hızlı SOFA (quick SOFA - qSOFA) kriterlerinin kullanımı önerilmektedir.[2]

Güncel çalışmalar, pozitif bir qSOFA'nın varlığının klinisyeni sepsis ihtimali konusunda uyarması gerektiğini, ancak düşük duyarlılığı nedeniyle qSOFA'nın tek başına bir tarama aracı olarak kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Bunun yerine, sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (Systemic İnflammatory Response Syndrome - SIRS), modifiye erken uyarı skoru (Modified Early Warning Score - MEWS), ulusal erken uyarı skoru (National Early Warning Score - NEWS) gibi daha duyarlı araçların kullanılması önerilmektedir.[1]

2.6. Sepsiste Skorlama Sistemleri

Sepsis ve septik şokun tanı ve yönetiminde, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarını tamamlayıcı nitelikte birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemler, özellikle yoğun

bakım ve acil servis ortamlarında, erken tanı koymayı kolaylaştırmak ve hastalığın seyrini değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. Skorlama sistemleri, sepsisin karmaşık yapısını analiz etmede ve mortalite riskini değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır.

2.6.1. SIRS Kriterleri

SIRS, sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendiren bir skorlama sistemidir. 1992'de tanımlanmış ve sepsisin eski tanımlarında temel alınmıştır. SIRS kriterleri (**Çizelge 1**), enfeksiyonun vücutta yaygın bir inflamatuvar yanıt oluşturduğunu göstermek için kullanılmaktadır. Ancak, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle 2016'da Sepsis-3 tanımlarıyla yerini SOFA skoruna bırakmıştır.

Çizelge 1: SIRS kriterleri.

Parametre	Kriter
Vücut Sıcaklığı	> 38°C veya < 36°C
Kalp Hızı	> 90/dakika
Solunum Hızı	> 20/dakika veya $PaCO_2$ < 32 mmHg
Beyaz Kan Hücresi Sayısı	> 12.000/mm^3 veya < 4.000/mm^3 veya > %10 bant formu

PaCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

SIRS, yukarıdaki dört kriterden en az ikisinin varlığı ile tanımlanmaktadır. Basit ölçülebilirliği ve gelişmiş laboratuvar veya ekipman gerektirmemesi, bu sistemin en önemli avantajlarındandır. Bununla birlikte, inflamatuvar yanıtın sepsis dışındaki durumlarda da (örneğin, travma, yanık, pankreatit) görülebilmesi, SIRS'ın özgüllüğünü düşürmektedir.

2.6.2. Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) Skoru

SOFA skoru, enfeksiyonun veya sepsis gibi ciddi durumların organ fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılan bir araçtır. İlk olarak 1994 yılında yoğun bakım hastalarında organ yetmezliğinin ciddiyetini ölçmek ve mortalite riskini tahmin etmek amacıyla geliştirildi.

SOFA skoru, hastanın çoklu organ sistemlerini değerlendirerek organ disfonksiyonunun ciddiyetini 0 (normal) ile 4 (en ciddi bozulma) arasında puanlar. Altı temel organ sistemi üzerinden hesaplanan toplam SOFA skoru (**Çizelge 2**), hastalığın ciddiyetini ve prognozunu belirlemede önemli bir göstergedir.

Çizelge 2: SOFA skoru kriterleri.

Organ Sistemi	Değerlendirme Parametresi	0	1	2	3	4
Solunum	PaO_2/FiO_2 oranı	≥400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon	Trombosit sayısı ($10^3/mm^3$)	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer	Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12.0
Kardiyovasküler	MAP (mmHg) veya vazopressör ihtiyacı	Normal	MAP <70	Dopamin ≤5 veya Dobutamin	Dopamin >5 veya Norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya Norepinefrin >0.1
Santral Sinir Sistemi	Glasgow Koma Skoru (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal	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

MAP: Ortalama Arter Basıncı, PaO2: Parsiyel Oksijen Basıncı, FiO2: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi

SOFA skoru, çoklu organ fonksiyonlarını değerlendirebilmesi ve sepsis tanısında hem duyarlı hem de özgül bir araç olması nedeniyle önemli avantajlar sunmaktadır. Ancak, laboratuvar testlerine bağımlı olması ve hızlı sonuç verememesi dezavantajları arasında yer almaktadır.[2]

SOFA skoru, Sepsis-3 tanımında organ disfonksiyonunun bir belirteci olarak merkezi bir rol oynamaktadır. Skordaki 2 veya daha fazla artış, enfeksiyonun vücut sistemleri üzerindeki etkisinin net bir göstergesidir ve bu bulgu, klinisyenler için hem sepsisin tanısı hem de prognozun belirlenmesinde kritik bir rehber niteliğindedir. Bu yaklaşım, sepsisin sadece hızlı tespitini değil, aynı zamanda etkin ve hedefe yönelik müdahaleyi mümkün kılmaktadır.[2]

2.6.3. Hızlı Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (qSOFA) Skoru

qSOFA, sepsisin hızlı ve basit bir şekilde tanımlanmasını sağlamak amacıyla tasarlanmış bir araçtır. Sepsis-3 tanımında, özellikle yoğun bakım dışındaki ortamlarda (acil servis, genel servis gibi) kullanılmak üzere önerilmiştir. SOFA skorunun tam olarak hesaplanmasının mümkün olmadığı veya zaman aldığı durumlarda, qSOFA (**Çizelge 3**) hızlı bir tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır.[2]

Çizelge 3: qSOFA kriterleri.

Kriter	Eşik Değer
Solunum Hızı	≥22/dk
Mental Durumda Değişiklik	GKS <15 veya konfüzyon
Sistolik Kan Basıncı (SBP)	≤100 mmHg

GKS: Glaskow Koma Skoru

Her bir qSOFA kriteri 1 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam qSOFA skoru ≥2 olan hastalarda, enfeksiyon kaynaklı organ disfonksiyonu riski yüksek olarak kabul edilmekte ve bu durum ileri değerlendirme gerektirmektedir.[2]

Laboratuvar testleri gerektirmemesi ve hızlı bir şekilde hesaplanabilmesi, qSOFA'nın en önemli avantajları arasında yer almaktadır. Yoğun bakım dışındaki ortamlarda, sepsis şüphesi olan hastaların hızlı bir şekilde taranmasını ve yüksek riskli hastaların belirlenmesini sağlayan etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Ancak, düşük bir qSOFA skoru sepsisi dışlamadığı için SSC, qSOFA'nın tek başına tarama aracı olarak kullanılmasını önermemektedir.[1]

2.6.4. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS)

MEWS, hastaların klinik durumlarını izlemek ve olası kötüleşmeleri erken tespit etmek amacıyla geliştirilmiş, basit ve etkili bir skorlama sistemidir (**Çizelge 4**). Vital bulgulara dayalı olarak çalışan bu sistem, genellikle hastane servislerinde kullanılmakta ve klinik

durumu kötüleşen hastaların hızlı bir şekilde tespit edilerek erken müdahale imkânı sağlanmasına olanak tanımaktadır.[54]

Çizelge 4: MEWS kriterleri.

Kriter	0 (Normal)	1	2	3
Sistolik Kan Basıncı	101-199 mmHg	81-100 mmHg	71-80 mmHg veya ≥200 mmHg	≤70 mmHg
Kalp Hızı (Nabız)	51-100 /dk	41-50 /dk veya 101-110 /dk	≤40 /dk veya 111-129 /dk	≥130 /dk
Solunum Hızı	9-14 /dk	15-20 /dk	≤8 /dk veya 21-29 /dk	≥30 /dk
Vücut Sıcaklığı	36-38 °C	-	<35 °C veya ≥38.5 °C	-
Bilinç Düzeyi	Uyanık	Sese Yanıt	Ağrıya Yanıt	Tepkisiz

MEWS puanındaki artış, yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını, hastanede daha uzun süre kalmayı ve fizyolojik kötüleşmeyi işaret etmektedir. Bu eğilim, klinik kararların daha erken alınmasına ve hasta yönetiminin optimize edilmesine olanak tanımaktadır.[54] SSC, MEWS'in sepsiste tarama aracı olarak kullanılmasını önermektedir.[1]

2.6.5. Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS)

NEWS, hastaların klinik durumunu izlemek ve kötüleşmelerini erken tespit etmek için kullanılan bir skor sistemidir. İlk olarak 2012 yılında Royal College of Physicians tarafından geliştirilmiştir.[55]

Çizelge 5: NEWS kriterleri.

Kriter	0 (Normal)	1	2	3
Solunum Hızı	12-20 /dk	9-11 /dk	21-24 /dk	≤8 /dk veya ≥25 /dk
Oksijen Satürasyonu	≥96%	94-95%	92-93%	≤91%
Sistolik Kan Basıncı	111-219 mmHg	101-110 mmHg	91-100 mmHg	≤90 mmHg veya ≥220 mmHg
Kalp Hızı (Nabız)	51-90 /dk	41-50 /dk veya 91-110 /dk	111-130 /dk	≤40 /dk veya ≥131 /dk
Vücut Sıcaklığı	36.1-38.0 °C	35.1-36.0 °C veya 38.1-39.0 °C	≥39.1 °C	<35.0 °C
Bilinç Düzeyi	Uyanık	-	-	Tepkisiz (Sözel, Ağrılı, Yanıtsız)
Oksijen Desteği	Yok	-	Var	-

NEWS, özellikle hastane içinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Acil servislerde, genel servislerde ve yoğun bakım öncesi süreçlerde hasta durumlarının izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamada standart bir tarama ve uyarı sistemi olarak, hasta yönetiminin erken ve hedefe yönelik planlanmasına olanak tanır. Bu nedenle, SSC, NEWS'in sepsiste tarama aracı olarak kullanılmasını önermektedir.[1]

2.7. Sepsis Biyobelirteçleri

İdeal bir biyobelirteç, nesnel olarak ölçülebilir olmalı ve normal biyolojik süreçlerin yanı sıra patolojik süreçleri ve terapötik müdahalelere verilen yanıtları doğru bir şekilde yansıtmalıdır.[56] Sepsis değerlendirmesinde kullanılmak üzere bugüne kadar 170'ten fazla biyobelirteç incelenmiştir.[57] Bu biyobelirteçler erken tanıda fayda sağlasa da, sepsisin bifazik doğası, başlangıç biyobelirteç seviyelerine dayanarak mortalite ve prognozu tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, ideal biyobelirteçler sepsis taramasında, erken tanıda ve prognoz tahmininde rol oynayabilir.[57]

2.7.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, ilk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış bir plazma proteinidir. Kalsiyum varlığında, mikroorganizmalar üzerindeki polisakkaritlere bağlanır ve C1q'yu aktive ederek doğuştan gelen bağışıklığın klasik tamamlayıcı yolunu tetikler. İnflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra serum düzeyi yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 18-19 saat kadardır. İnflamasyon düzeldikten sonra 3-5 gün içinde normal değerlerine geriler. CRP, klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımında, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. Kullanım kolaylığı, kolay erişimi ve düşük maliyeti avantajlarındandır ancak sepsis için spesifik değildir. [44]

2.7.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT, tiroid dokusundan salgılanan kalsiyum düzenleyici bir hormon olan kalsitoninin öncüsüdür. Enfeksiyöz durumlarda PCT, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, dalak, kolon ve yağ dokuları dahil olmak üzere hemen hemen tüm dokulardan salgılanır. İlk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır ve 2008 yılında, Amerikan Kritik Bakım Tıbbı Derneği ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği tarafından akut bakteriyel enfeksiyonu diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmek için ek bir tanı belirteci olarak önerilmiştir.[58] Yapılan bir çalışmada PCT'nin sepsis erken tanısı için yararlı olduğu ve duyarlılığının %77, özgüllüğünün de %79 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antibiyotiğe başlama ve durdurmada da rehber olarak kullanılmaktadır.[59]

2.7.3. Laktat

Normal şartlarda glikoliz ile oluşan pirüvat Krebs döngüsüne girer ve ATP üretilir. Hipoksik koşullarda bunun yerine pirüvat laktata dönüştürülür. Yüksek laktat seviyeleri çoğunlukla azalmış doku oksijenizasyonundan kaynaklanır. Çalışmalar yüksek laktat düzeylerinin sepsisli hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu göstermektedir. Buna karşın düşük laktat düzeyleri de iyileştirilmiş klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir.[59] SSC laktatın resüsitasyona rehberlik etmede kullanılmasını önermektedir.[1]

2.7.4. Presepsin (PSP)

Son zamanlarda, CD14'ün çözünür bir N-terminal parçası olan PSP, sepsis/septik şokun tanımlanmasında ve prognoz tahmininde daha yüksek doğruluğu nedeniyle PCT'ye alternatif bir biyobelirteç olarak önerilmektedir. Ancak daha yüksek maliyetler ve daha az yaygınlığı nedeniyle PSP, PCT'ye kıyasla daha az kullanılmaktadır.[60]

2.7.5. Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR)

suPAR nötrofiller, monositler, makrofajlar, T hücreleri, dendritik hücreler ve diğer inflamatuvar ve bağışıklık hücrelerinde bulunan ve aktif hale gelen tek iplikçikli bir transmembran glikoproteindir. suPAR konsantrasyonu bağışıklık sisteminin aktivasyon seviyesiyle pozitif korelasyon gösterir ve plazma, idrar, kan, serum ve BOS'ta bulunur. suPAR hastalığın şiddetinin ve agresifliğinin bir göstergesidir. Çok sayıda çalışma suPAR'ın sepsis hastaları için güvenilir bir tanı ve prognoz değerine sahip olduğunu göstermektedir.[61–63] Ek olarak sepsisli hastalarda akut böbrek hasarını öngörmede kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.[64]

2.7.6. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1)

TREM-1, ilk olarak, gram negatif bakterilerin yüzeyinde yaygın olarak bulunan ve konağın bağışıklık yanıtını güçlü bir şekilde aktive eden bir glikan olan lipopolisakkaride (LPS) yanıt olarak dolaşımdaki nötrofiller ve monositler üzerinde tanımlanmıştır. TREM-1'in parçalanmış çözünür ekstraselüler kısmı soluble TREM-1(sTREM-1)'in dolaşımdaki seviyeleri sepsisli hastalarda yüksektir ve septik şoklu hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir.[65] Son zamanlarda TREM-1 inhibitörünün sepsis tedavisi üzerindeki yeri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Nangibotid klinik aşamaya ulaşan ilk TREM-1 inhibitörüdür.[65]

2.7.7. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, proinflamatuvar bir sitokin olup, T-lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve monositlerden sentezlenir. IL-6, sepsiste inflamasyona yanıtın akut fazında önemli bir aracı görevi görmektedir. IL-6 hem enfeksiyonun tanısında hem de prognozun

değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteçtir. IL-6'nın PCT, presepsin ve CRP'den daha iyi bir sepsis tanı belirteci olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur. Ayrıca sepsis ve septik şok hastalarında 28 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.[67]

2.7.8. Proadrenomedullin (ProADM)

ProADM, vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen 48 amino asitlik bir proteindir. Vazodilatasyon, natriürez, bronkodilatasyon üzerinde etkileri vardır ve kardiyak kontraktilite ve glomerüler filtrasyon üzerinde etkileri vardır. ProADM sepsis patogenezinde önemli bir olay olan mikrovasküler endotel disfonksiyonunun yeni bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Organ yetmezliğini ve mortaliteyi tahmin etmede başarılı bir belirteçtir.[68,69]

2.7.9. Sepsis Ön Tanılı Hastada İstenebilecek Diğer Tetkikler

Sepsis tanı ve tedavi sürecinde laboratuvar tetkikleri, klinik gözlemleri tamamlayan ve karar alma süreçlerinde rehberlik eden önemli araçlardır:

Tam Kan Sayımı: Lökosit düzeyleri, sepsis varlığında önemli bir göstergedir. Lökopeni (<4.000 hücre/µL) veya lökositoz (>12.000 hücre/µL), inflamatuvar yanıtın bir işareti olabilir. Ayrıca nötrofil sayısı ve trombosit düzeyleri de değerlendirilir.[70]

Kan Gazları: Sepsisli hastalarda metabolik asidoz, laktat artışı ve oksijenizasyon durumu hakkında bilgi verir.

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Testleri: Kreatinin, üre, AST, ALT ve bilirubin değerleri organ disfonksiyonunun derecesini belirler.[2]

Koagülasyon Parametreleri: D-dimer, INR ve trombosit sayıları ile birlikte değerlendirildiğinde dissemine intravasküler koagülasyon tanısında yardımcıdır.[71]

Kan Kültürü: Sepsis tanısında mikroorganizmanın doğrudan izolasyonu ve tedaviye yönelik rehberlik sağlayan en önemli laboratuvar tetkiklerinden biridir. Etkili bir sonuç elde etmek için, kan kültürü alımı sırasında sterilite kurallarına sıkı bir şekilde uyulması gerekir. Kan örnekleri, mümkünse hastanın febril döneminde ve antimikrobiyal tedaviye

başlanmadan önce alınmalıdır. Derinin %70 alkol ile temizlenmesi ve ardından povidon iyot uygulanması kontaminasyon riskini en aza indirir.[72]

Erişkin hastalarda her bir kültür şişesine 10 mL kan alınması önerilir. Hem aerobik hem de anaerobik mikroorganizmaların tespiti için farklı şişeler kullanılmalı ve ideal olarak iki farklı venöz girişten örnek alınmalıdır. Örnekler alınır alınmaz laboratuvara ulaştırılmalı ve uygun sıcaklıkta işleme alınmalıdır. Kan kültürü, enfeksiyon etkeninin izolasyonu ile tedaviye doğru yön vermek için vazgeçilmezdir. Bununla birlikte, negatif bir sonuç sepsisi ekarte ettirmez ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada, sepsis hastalarında kültür pozitiflik oranı %32,4 olarak tespit edilmiştir.[72] Benzer şekilde, başka bir çalışmada bu oran %31,4 olarak rapor edilmiştir.[73]

İdrar Kültürü: Üriner enfeksiyonların sepsis sebebi olduğu durumlarda tanı ve tedavi için önemli bir laboratuvar tetkikidir. İdrar örneğinin doğru teknikle alınması, kontaminasyon riskini azaltarak güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Temiz-orta akım idrar örneği genellikle tercih edilir. Kateterize hastalarda örnek, kateterin portundan steril bir teknikle alınmalı, uzun süredir kullanılan kateterlerde ise örnek almadan önce kateter değiştirilmelidir.[74]

İdrar örnekleri alındıktan sonra mümkünse 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalı ya da uygun koşullarda (+4°C) saklanmalıdır. Kültür sonuçları, mikroorganizmanın türünü ve antibiyotik duyarlılığını belirleyerek tedavi sürecine rehberlik eder. Özellikle anlamlı bakteriüri tespiti ($>10^5$ CFU/mL) enfeksiyonun klinik olarak önemli olduğunu gösterir.[74]

2.8. Sepsis Yönetimi

Sepsis ve septik şok tıbbi acil durumlar olması nedeniyle kılavuzlar tedavi ve resüsitasyonun hemen başlatılmasını önermektedir. Tedavide sıvı resüsitasyonu, antimikrobiyal tedavi ve kaynak kontrolü yapılmalıdır. Klinik gereklilik halinde vazopressör, inotrop, kortikosteroid uygulanmalıdır. Kan ürünü replasmanı, renal replasman tedavisi, mekanik ventilasyon gereğinde kullanılmalıdır. Venöz tromboemboli ve stres ülser profilaksisi yapılmalıdır. Kan şekeri kontrol altına alınmalıdır.[1]

2.8.1. Sıvı resüsitasyonu

Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon durumunda ve septik şoklu hastalarda ilk 3 saat içerisinde en az 30 ml/kg intravenöz (İV) kristaloid sıvı verilmesi önerilmektedir. Devamında çoğu hasta sürekli sıvı uygulamasına ihtiyaç duymaktadır. Bu tür bir uygulamanın sıvı aşırı yüklenmesi gibi bir zarar potansiyeli vardır. Karmaşık sepsis hastalarının yönetiminde en önemli ilke tedaviye yanıtın sürekli yeniden değerlendirilmesidir. Yetersiz ve aşırı resüsitasyondan kaçınmak için intravasküler hacim durumu ve organ perfüzyonu durumu değerlendirilerek sıvı resüsitasyonuna devam edilmelidir.[1]

Resüsitasyon için birinci basamak sıvı olarak kristalloidlerin kullanılması önerilmektedir. İdeal sıvı konusu halen tartışmalı olsa da normal salin solüsyonunun (%0,9 sodyum klorür) hiperkloremik metabolik asidoz, renal vazokonstriksiyon, akut böbrek hasarı gibi olası yan etkilerinden dolayı klorürden fakir olan dengeli kristalloid solüsyonlarının kullanımı önerilmektedir. Yüksek miktarda kristalloid alan hastalarda ek olarak albüminin de kullanılması önerilmektedir. Resüsitasyonda nişasta ve jelatin kullanımı önerilmemektedir.[1]

2.8.2. Antimikrobiyal Tedavi

Septik şok gelişme olasılığı olan veya sepsis olasılığı yüksek olan yetişkin hastalarda antimikrobiyallerin tanıdan sonraki 1 saat içinde uygulanması önerilmektedir. Şok olmaksızın olası sepsisi olan hastalarda hızlı bir araştırma süreci sonrasında 3 saat içinde antimikrobiyallerin uygulanması önerilmektedir. Şok tablosundan uzakta ve düşük enfeksiyon olasılıklı hastaların izleminde antimikrobiyallerin ertelenmesi önerilmektedir (**Çizim 1**).[1] Yapılan çalışmalar erken başlanılan antimikrobiyallerin mortalite üzerinde direkt etkisi olduğunu göstermektedir.[1]



Çizim 1: Sepsiste antibiyotik zamanlaması.[1]

Antimikrobiyal seçiminde metisiline dirençli stafilakok aereus (methicillin resistant staphylococcus aureus-MRSA) riski yüksek olan sepsis ve septik şok hastalarında, MRSA'ya etkili antimikrobiyallerin kullanılması önerilmektedir. Risk grubu içerisinde; daha önce MRSA enfeksiyonu öyküsü, yakın zamanda İV antibiyotik kullanımı, tekrarlayan cilt enfeksiyonları, kronik yara öyküsü, invaziv cihazların varlığı, hemodiyaliz, yakın zamanda hastaneye yatış ve hastalığın şiddeti gibi faktörler yer almaktadır.[1]

Çoklu ilaç dirençli organizmalar için yüksek risk taşıyan sepsis veya septik şoku olan hastalarda ampirik tedavi için bir yerine iki adet gram negatif kapsama sahip antimikrobiyal kullanımı önerilmektedir. Fakat bu önerinin kanıt kalitesi düşüktür. Bir yıl içinde antibiyotik dirençli organizmalarla kanıtlanan enfeksiyon, antibiyotik dirençli organizmaların yerel yaygınlığı, önceki 90 gün içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, önceki 90 gün içinde endemik bir ülkeye seyahat ve önceki 90 gün içinde yurtdışında hastaneye yatış çoklu ilaç direnci için risk faktörüdür.[1]

Fungal enfeksiyon riski yüksek olan sepsis veya septik şoklu hastalarda antifungal tedavinin de uygulanması önerilmektedir. Antiviral kullanımı ile ilgili olarak da SSC herhangi bir öneride bulunmamaktadır. Sebep olarak da hem sepsis hastalarında viral etkenlerin %4'ün altında olması hem de ampirik olarak uygulanacak olan antivirallerin faydasının belirsizliğinden bahsedilmektedir.[1]

2.8.3. Kaynak Kontrolü

Sepsis ve septik şoklu hastada kaynak kontrolü temel ilkedir. Bu bir apse drenajı, enfekte nekrotik dokunun debritmanı, enfekte bir cihazın çıkarılması veya devam eden bir mikrobiyal kontaminasyon kaynağının durdurulması olabilir. Zaman ile ilgili olarak sınırlı veri olmasına rağmen 6-12 saat içinde kaynak kontrolünün ideal olduğu belirtilmektedir. Ek olarak sepsis kaynağı olduğu düşünülen damar yolunun yenisi açıldıktan sonra derhal çıkarılması önerilmektedir.[1]

2.8.4. Vazoaktif Ajanlar

Septik şoklu hastalarda kullanılacak vazopressör olarak birinci sırada norepinefrin önerilmektedir. Norepinefrinin olmadığı durumlarda alternatif olarak epinefrin veya dopamin kullanılabilir. Norepinefrin ile yeterli MAP sağlanamadığı takdirde norepinefrin dozunu arttırmak yerine vazopressin eklenmesi önerilmektedir. İkisi ile yeterli MAP sağlanamadığı takdirde epinefrin eklenmesi önerilmektedir. Terlipressin kullanımı önerilmemektedir.[1]

Yeterli volüm durumu ve arteriyel kan basıncı durumunda eşlik eden hipoperfüzyon durumunda ve kardiyak disfonksiyonlu hastalarda norepinefrinin yanına dobutamin eklenmesi veya yalnızca epinefrin kullanılması önerilmektedir. Bu hasta grubunda levosimendan kullanımı önerilmemektedir.[1]

2.8.5. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin optimal dozu ve başlama zamanı belirsizliğini korusa da kılavuzların son önerisi hedef MAP'ı korumak için 4 saatten uzun süre norepinefrin veya epinefrin alan hastalara her 6 saatte bir İV olarak 50 mg hidrokortizon veya sürekli infüzyon şeklinde günlük toplam 200 mg hidrokortizon verilmesi yönündedir.[1]

2.8.6. Kan Ürünleri

Ciddi hipoksemi, akut kanama, miyokardiyal iskemi gibi durumların dışında hemoglobin düzeyi 7,0 g/dl'nin altında olan sepsis ve septik şoklu hastalarda eritrosit süspansiyonu önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada transfüzyon eşik değeri olarak 7 ve 9 g/dl alınan hastalar arasında benzer 90 günlük mortalite gözlendi.[75] Sepsis ilişkili anemi tedavisinde eritropoetin kullanımını önerilmemektedir. Kanama durumu veya invaziv girişim planı yok ise kanama bozukluğunu düzeltmek için taze donmuş plazma kullanılması önerilmemektedir. Kanama belirtisi yok ise trombosit sayısı 10.000/mm^3'ün altında veya kanama riski olan hastada trombosit sayısı 20.000/mm^3'ün altında olduğunda trombosit transfüzyonu önerilmektedir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv prosedürler için 50.000/mm^3'ün üzerinde trombosit sayısı önerilmektedir.[76] Sepsis ve septik şoklu hastalarda antitrombin, İV immunglobulin ve polimiksin B hemoperfüzyonu önerilmemektedir.[1]

2.8.7. Stres Ülseri Profilaksisi

Sepsis veya septik şoku olan ve gastrointestinal kanama için risk faktörleri bulunan hastalarda stres ülseri profilaksisi kullanılması önerilmektedir.[1]

2.8.8. Venöz tromboemboli (VTE) Profilaksisi

Sepsis veya septik şoklu hastalarda kontrendikasyon olmadıkça düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz tromboemboli (VTE) profilaksisinin sağlanması önerilmektedir. Fraksiyone olmayan heparin kullanımı ve mekanik VTE profilaksisi önerilmemektedir. Farmakolojik profilaksinin kontrendike olduğu durumlarda mekanik VTE profilaksisi uygulanabilir.[1]

2.8.9. Renal Replasman Tedavisi

Sepsis veya septik şoklu hastalarda endikasyonu olması halinde sürekli veya aralıklı renal replasman tedavisi kullanılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada sürekli ve aralıklı hemodiyaliz alan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.[77] Diyaliz için mutlak endikasyonlar (üremik komplikasyonlar, refrakter asidemi, refrakter hipervolemi veya hiperkalemi) olmaksızın yalnızca kreatinin artışı veya oligüri için renal replasman tedavisi önerilmemektedir.[1]

2.8.10. Kan Şekeri

Sepsis veya septik şoklu hastalarda hedef kan şekeri aralığı 144-180 mg/dl arasında olmalıdır ve 180 mg/dl'nin üzerinde insülin tedavisine başlanması önerilmektedir.[1]

2.8.11. C Vitamini

Sepsis veya septik şoklu hastalarda İV C vitamini kullanımı önerilmemektedir.[1]

2.8.12. Bikarbonat

Septik şok ve perfüzyon bozukluğu kaynaklı laktik asidemisi olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi hemodinamiyi iyileştirmede ve vazopressör gereksinimi azaltmada başarısızdır ve kullanımı önerilmemektedir. Sodyum bikarbonat tedavisi yalnızca şiddetli metabolik asidemisi ($pH \leq 7,2$) ve akut böbrek hasarı olan hastalarda önerilmektedir.[1]

2.8.13. Beslenme

Enteral olarak beslenebilen sepsis veya septik şoklu hastalarda 72 saat içinde enteral beslenmenin başlatılması önerilmektedir.[1] Entübe hastalarda yapılan bir çalışmada 72 saat içinde ve 72 saatten sonra enteral beslenme kıyaslandı ve aralarında anlamlı bir fark

bulunmadı.[78] Yine de SSC fayda olasılığı ve görünürde herhangi bir zararın olmaması sebebiyle beslenmeye erken başlanması yönünde bir öneri yapmaktadır.

2.8.14. Ventilasyon

2.8.14.1. Oksijen Hedefleri

Sepsis veya septik şoklu hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda liberal oksijen tedavisi ile konservatif oksijen tedavisi arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.[79] Yetersiz kanıt sebepli SSC bir öneride bulunmamaktadır.

Akut solunum sıkıntısı sendromlu (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) hastalarda yüksek tidal hacim stratejisi (> 10ml/kg) yerine düşük tidal hacim ventilasyon stratejisi (6ml/kg) kullanılması önerilmektedir.[1]

2.8.14.2. Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Terapisi

Sepsis veya septik şoklu hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda noninvaziv ventilasyon yerine yüksek akışlı nazal oksijen kullanımı önerilmektedir.[1]

2.8.14.3. Noninvaziv Ventilasyon

SSC, yetersiz kanıt nedeniyle sepsis veya septik şoka bağlı hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda invaziv ve noninvaziv ventilasyon arasında bir üstünlük önerisinde bulunmamaktadır. [1]

2.9. Tedavinin İzlemi ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminin en önemli ilkelerinden biri, tedaviye yanıtın sürekli yeniden değerlendirilmesidir. Resüsitasyon ve tedavi sürecinde, belirlenen hedeflere ulaşılıp ulaşılmadığının düzenli olarak izlenmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu süreçte, tedaviye yanıt makrohemodinamik ve mikrohemodinamik değerlendirme yöntemleriyle izlenebilir.[1]

2.9.1. Makrohemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Makro-hemodinamik ölçüm yöntemleri, genel dolaşımı değerlendirmek için kullanılır. Bu yöntemler arasında; tansiyon manşonu ile kan basıncı ölçümü, arteriyel kanülasyon, kardiyak output takibi için pulmoner arter kateteri ve ekokardiyografi yer alır.

2.9.1.1 Ortalama Arter Basıncı (MAP)

MAP, sistemik dolum basıncını belirleyen başlıca faktörlerden biridir ve bu, venöz dönüş ile kardiyak debinin temel kaynağını oluşturur. MAP'ın yükseltilmesi genellikle doku kan akışını artırır ve doku perfüzyonunun "arz tarafını" güçlendirir.[1]

Non-invaziv olarak kan basıncı, kol veya bacak çevresine bağlanan tansiyon manşonu ile ölçülür. Bu yöntem, basit, hızlı ve pratik bir uygulama sağlasa da sürekli takip için güvenilirliği sınırlıdır. Kritik hastalarda daha doğru ve sürekli bir izlem sağlamak amacıyla invaziv bir yöntem olarak arteriyel kateter kullanılır. Genellikle radial arter veya femoral arter üzerinden yerleştirilen kateterle sürekli MAP takibi yapılabilir. Ancak, arteriyel kateterlerin invaziv doğası, enfeksiyon, kanama ve tromboz gibi komplikasyonlara yol açma riski taşımaktadır. Ayrıca, arteriyel kateterlerin yerleştirilmesi teknik uzmanlık gerektirir ve hasta mobilizasyonunu kısıtlayabilir.[80,81]

SSC, organ perfüzyonunun sağlanması için MAP'ın 65 mmHg'nin üzerinde tutulmasını temel bir hedef olarak vurgulamaktadır.[1] Yapılan son çalışmalarda daha yüksek hedef MAP'ın mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiş olup ayrıca bu hastalarda daha yüksek nöradrenalin dozu ile ilişkilendirilen daha fazla atriyal fibrilasyon gözlendiği belirtilmektedir. Ek olarak kronik hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek MAP hedeflerinin daha iyi böbrek fonksiyonuyla ve daha az renal replasman tedavisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.[82]

2.9.1.2 Kardiyak Debi (CO) Ölçümü

CO, kalbin bir dakikada pompaladığı kan miktarını temsil eder ve sepsiste hemodinamik resüsitasyonun önemli bir hedefidir.[1]

Taşınabilir ultrason cihazları ile yapılan ekokardiyografi, kalp boşluklarının dolum durumunu ve kontraktilitesini non-invaziv olarak değerlendirir. Özellikle kardiyak debinin düşük olduğu durumlarda hızlı ve etkili bir değerlendirme sağlar.[83]

İnvaziv bir yöntem olan pulmoner arter kateteri; CVP, sağ ventrikül basıncı, pulmoner arter basıncı ve karışık venöz oksijen satürasyonunun ölçülmesine ve kardiyak debi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve periferik vasküler direnç dahil olmak üzere çeşitli hemodinamik değişkenlerin hesaplanmasına olanak tanır. Ancak günümüzde kullanımı azalmıştır.[83]

2.9.1.3 Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi

SSC, sepsis yönetiminde hastanın volüm durumunun doğru değerlendirilmesinin, sıvı tedavisinin etkinliği açısından büyük önem taşıdığını vurgulamaktadır.[1] Kalp hızı, CVP ve sistolik kan basıncı gibi statik ölçümler tek başına sıvı durumunun zayıf göstergeleridir. Dinamik ölçümler, statik tekniklere kıyasla sıvı tepkisini tahmin etmede daha iyi tanısal doğruluk göstermiştir. Dinamik ölçümler arasında pasif bacak kaldırma, kardiyak debi (Cardiac Output-CO) ölçümü, atım hacmi (Stroke Volüme-SV) ölçümü yer alır.[1]

Non-invaziv olarak vena cava inferior (VCI) çapının ultrasonla değerlendirilmesi, sıvı yanıtlılığını öngörmek için kullanılan bir yöntemdir. VCI'nın inspirasyon sırasında çökme derecesi, volüm durumunu yansıtır. [84]

CVP, sağ atriyum basıncını temsil eder ve sıvı durumunun değerlendirilmesinde rehber olarak kullanılır. Santral venöz kateter aracılığıyla ölçülen CVP değeri, sıvı yüklenmesini ya da eksikliğini gösterir. CVP'nin 8-12 mmHg aralığında olması genellikle yeterli volüm durumu ile ilişkilendirilir. Ancak CVP'nin tek başına güvenilir bir gösterge olmadığı, diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.[84]

2.9.2. Mikrohemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Mikrohemodinamik durumun değerlendirilmesi, şokun varlığını ve şiddetini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Bu değerlendirme, klinisyenlere tedaviyi hızla başlatma, uygulanan müdahalelerin etkisini izleme ve hastayı iyileşme süreci boyunca etkili bir

şekilde takip etme imkânı sağlar.[85] Mikrohemodinamiyi değerlendirmek için kullanılan yöntemler arasında video mikroskopi, NIRS, lazer doppler flowmetri, CRT, cilt beneklenmesi, cilt sıcaklığı ve PPI bulunmaktadır.

2.9.2.1. Kapiller Dolum Süresi (Capillary Refill Time-CRT)

CRT, basınç uygulanarak soluklaşma sağlandıktan sonra, distal kapiller yatağın rengini yeniden kazanması için geçen süre olarak tanımlanır. 2 saniyeden uzun CRT uzamış olarak tanımlanır ve anormal dolaşım durumunu gösterir. CRT, şok ve dehidratasyon belirtileri açısından periferik dolaşımı değerlendirmek için kullanılır.[85] SSC, septik şoklu hastalarda resüsitasyonu yönlendirmek için CRT kullanılmasını önermektedir.[1]

CRT'nin çıplak göz ile subjektif olarak ölçülmesi hızlı, kolay, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir. Ancak ölçümler ortam, cilt sıcaklığı, ortam aydınlığı, cinsiyet ve yaştan etkilenebilir. Ayrıca yüzey rengindeki değişiklikleri klinisyenler farklı şekilde yorumlayabilir. Bu sebeplerden dolayı güvenirliği düşüktür. CRT'yi objektif olarak ölçen cihazlar da geliştirilmiş olup, bu klinisyen yanlılığını ortan kaldırmaktadır.[85]

2.9.2.2. Near İnfrared Spectroscopy (NIRS)

NIRS, dokuların metabolik durumunu, oksijenlenme düzeylerini ve hemodinamik özelliklerini değerlendirmek için kullanılan, non-invaziv bir teknolojidir. Bu yöntemin temel prensibi, kızılötesi ışığın doku içerisindeki absorpsiyonunun, oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin farklı emilim özelliklerine göre değişmesidir. NIRS cihazları bu farklılıkları analiz ederek doku oksijenlenme seviyesini, oksijen tüketimini ve kan akışını ölçer. Non-invaziv olması ve sürekli ölçüm yapabilmesi en büyük avantajlarındandır. Kritik hasta bakımında, beyin oksijenlenmesinin izlenmesinde, periferik dokuların perfüzyon değerlendirilmesinde ve spor fizyolojisinde kas oksijenlenmesinin incelenmesinde sıkça tercih edilmektedir. Sepsiste kritik hastayı öngörmede başarılıdır.[85,86]

2.9.2.3. Cilt Sıcaklığı

Cilt sıcaklığını ölçmek, perfüzyon durumu hakkında değerli bilgiler sunmasının yanı sıra hızlı ve pratik bir yöntemdir. Ancak soğuk kavramı klinisyenler arasında farklı algılanabileceğinden, bu yöntemde belirgin bir değişkenlik söz konusudur. Ayrıca, ortam sıcaklığındaki dalgalanmalar da cilt ısısı tahminini doğrudan etkileyebilir.[85]

Sağlık profesyonelleri hemodinamik durumu hızla değerlendirebilmek için sıklıkla periferik vücut sıcaklığını klinik yargı yoluyla tahmin ederler. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, soğuk ekstremitelere sahip kişilerin serum laktat düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.[85] Soğuk ve nemli cilde sahip olmanın, kardiyojenik şok hastalarında 30 günlük mortaliteyi bağımsız bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir. Ayrıca, resüsitasyondan sonraki 48 saat içinde soğuk ekstremitelere sahip yoğun bakım hastalarında organ yetmezliği oranlarının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmektedir.[85]

2.9.2.4. Cilt Beneklenmesi (Mottling)

Cilt beneklenmesi, mottling olarak da adlandırılan ve genellikle bacakların veya diz çevresinin cildinde düzensiz menekşe rengi lekelenmeler şeklinde kendini gösteren bir klinik bulgudur. Bu görünüm sıklıkla, dokulara giden kan akışının yetersizliğinden kaynaklanan periferik vazokonstrüksiyon veya mikro dolaşım bozukluklarıyla ilişkilendirilir. Değerlendirmenin subjektif olması ve çevresel faktörlerin, özellikle oda sıcaklığının, deri yüzeyindeki kanlanmayı etkilemesi, sonuçlarda tutarsızlıklara ve yanlış değerlendirmelere yol açabilir. Cilt beneklenmesi hastanın hemodinamik durumunun kötüleştiğini veya organ perfüzyonunun bozulduğunu düşündüren erken belirtilerden biri olabilir. Yüksek beneklenme skorları (**Çizelge 6**) kritik hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, cilt beneklenmesinin varlığı veya ilerlemesi, tedavi stratejilerini yeniden gözden geçirmeleri için önemli ipuçları sağlayabilir.[87]

Çizelge 6: Beneklenme skorlaması.

Skor	Tanım
0	Beneklenme yok, cilt normal.
1	Hafif beneklenme; yalnızca diz çevresinde ve küçük bir alanda görülür.
2	Beneklenme diz çevresinden üst kısmına uzanır, ancak dizin üst sınırını aşmaz.
3	Beneklenme dizin üst sınırını aşar, uyluğun ortasına kadar ilerler.
4	Beneklenme uyluk ortasını da geçer ancak kasık bölgesine ulaşmaz.
5	Çok geniş alana yayılmış beneklenme; kasık bölgesini de içerecek şekilde tüm uyluğu kapsar.

2.9.2.5. Video Mikroskopi

Video mikroskopi, periferik perfüzyonu non-invaziv bir şekilde değerlendiren ileri bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, özellikle kritik hastalarda mikro vasküler bozuklukların tespitinde kullanılır. Video mikroskopi, doku mikro dolaşımını yüksek çözünürlüklü optik sistemler aracılığıyla gerçek zamanlı olarak görselleştirir ve analiz eder. Bu yöntem, özellikle dil altı gibi kolay erişilebilir alanlarda uygulanır ve burada mikro damarların hem kan akış hızını hem de damar yoğunluğunu incelemeye olanak sağlar.[12,88]

Kullanılan sistemler, genellikle *sidestream dark field* ya da *incident dark field* görüntüleme tekniklerine dayanır. Bu cihazlar, hemoglobin tarafından emilen ve geri yansıtılan ışığı algılayarak damar içindeki kan akışını görünür hale getirir. Elde edilen video görüntüler, daha sonra mikro dolaşım parametrelerini değerlendirmek üzere yazılım algoritmalarıyla analiz edilir. Bu yöntem, septik şok, kardiyojenik şok ve diğer hemodinamik bozukluklarda doku perfüzyonunu anlamada önemli bilgiler sunar. Video mikroskopi ile elde edilen veriler, sistemik hemodinamik ölçümlerle birlikte kullanıldığında daha kapsamlı bir klinik değerlendirme sağlar.[12,85,89]

2.9.2.6. Lazer Doppler Flowmetri

Lazer Doppler flowmetri, mikro dolaşımın değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Bu teknoloji, bir lazer ışığının dokulara gönderilmesi ve hareketli kan

hücrelerinden geri saçılan ışığın Doppler kaymasını analiz etmesi prensibine dayanır. Kan akış hızını ve dokulara olan perfüzyonu doğrudan ölçmek için geliştirilmiştir ve özellikle yoğun bakım üniteleri, araştırma laboratuvarları ve periferik damar hastalıklarının takibinde sıklıkla kullanılır. Cihazın probu, dokudaki mikro dolaşıma ait kan akışındaki değişiklikleri gerçek zamanlı olarak algılayabilir ve bu da tedavi yanıtını veya hemodinamik durumu değerlendirmede önemli bilgiler sağlar.[90]

2.9.2.7. Periferik Perfüzyon İndeksi (PPI)

PPI tanım olarak; periferik dokudaki pulsatil kan akışının non-pulsatil kan akışına oranını gösteren parametredir. PPI, pulsasyonların fotopletismografik dalga formu ile ölçülür. Anestezik ajanlar, opioid analjezikler, cerrahi stres, travmalar, ciddi kan kayıpları gibi durumlar periferik perfüzyonu etkileyen bazı durumlardır. Şok durumunda, kalp, böbrekler ve beyin gibi hayati organların yeterli perfüzyonunun sağlanabilmesi için periferik perfüzyon bozulur. Deri, bu değişimden ilk etkilenen organdır. Organ yetmezliğiyle sonuçlanan doku hipoksisini önlemek için bozulmuş organ perfüzyonunun erken saptanması oldukça önemlidir.[91,92]

Ölçüm yapan pulse oksimetre cihazı çok kullanımlıktır. Hasta başında uygulanır ve boyutları küçük olduğu için taşınabilir özelliktedir. PPI ölçümü; oksihemoglobinin, deoksihemoglobinden ve kemik, kas doku gibi diğer dokulardan gelen değişik dalga boylarındaki ışığı absorbe etmesi ve bu farkı algılayan cihazın, sonucu oranlayarak yüzde olarak vermesi temeline dayanmaktadır. Cihaz el, ayak ve parmaklardan vücudun periferik perfüzyonunun ölçümünü non-invaziv ve indirekt olarak sağlamaktadır. [91] Ölçülen bölgeye göre değişiklik gösterebilir. En sağlıklı ölçüme ulaşabilmek için oksijenizasyonunun iyi olduğu düşünülen ve görece daha düzenli PPI ölçümü veren el, ayak parmağı, kulak memesi gibi alanlar kullanılmalıdır. Ölçüm yapılan alandaki oksijenlenmiş kan akımına bağlı olarak mikrovasküler yapıdaki lokal vazokonstrüksiyon durumunda PPI azalırken, lokal vazodilatasyon durumunda artış gösterir. Öte yandan periferik perfüzyon indeksinin kalp hızı, satürasyon, sıcaklık ve oksijen metabolizması gibi fizyolojik değişimlerden etkilenmediği düşünülmektedir.[92]

Günümüzde kullanımı yaygınlaşmakta olan ve kolayca uygulanabilen non-invaziv yeni jenerasyon pulse oksimetrelerde, periferik perfüzyonun PPI ile değerlendirilebileceği

bildirilmiştir. PPI, Masimo marka cihaz (**Çizim 2**) ile ölçülebilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada medyan PPI değeri olan 1,4'ün kritik hastalarda eşik değer olarak kullanılabileceği, bu değerin altındaki PPI değerlerinin ise anormal perfüzyonu gösterdiği belirtilmektedir.[13] Sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada, resüsitasyon sonrasında 0,2'nin altındaki PPI değerinin mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir.[94]



Çizim 2: Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter®, Masimo Root® platformu.[93]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma, tek merkezli, prospektif ve randomize kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Araştırmaya, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01 Şubat 2024 tarihinde alınan onayın ardından başlanmıştır (Karar No: KÜ GOKAEK-2024/02.12, Proje No: 2024/36). Araştırmaya katılan tüm hastalardan ve/veya hasta yakınlarından yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Sepsis/septik şok hastalarında periferik perfüzyon ölçümüne dayalı hasta yönetimi ile standart hasta yönetiminin karşılaştırıldığı bu araştırma, yıllık yaklaşık 70.000 hastanın başvurduğu, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma, 1 Şubat 2024 ile 9 Eylül 2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servis'inde klinisyenin SSC kriterlerine göre sepsis / septik şok kabul ettiği hastalar
    - Bilinen veya şüphelenilen enfeksiyon
    - MEWS'i 5 puan ve üzeri olan hastalar
- (Septik şok için) Refrakter hipotansiyon (30 dakika boyunca 20-30 ml/kg kristalloid sıvı yüklemesinden sonra sistolik kan basıncı <90 mmHg veya ortalama arteriyel basınç <65 mmHg (hastane öncesi uygulanan IV sıvılar dahil))
- 18 yaşın üzerindeki hastalar
- Aydınlatılmış onamı onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Akut serebrovasküler olay, akut koroner sendrom, akut pulmoner ödem, status astmatikus, majör kardiyak aritmi, nöbet, aşırı dozda ilaç, yanık veya travmaya

bağlı yaralanma ya da aktif gastrointestinal kanama nedeniyle hemodinamik dengesizlik yaşayan hastalar

- Başka bir hastane içi ortamdan transfer edilen hastalar
- Protokol 1 saat içinde başlatılamıyor veya 6 saati tamamlanamıyor (acil ameliyat gerekliliği olan hastalar) ise
- Bilinen gebelik

3.3. Araştırma Protokolü

Hasta acil servise başvurduğunda ilk olarak triyajda acil tıp teknisyeni/paramedik tarafından karşılanıp değerlendirilerek monitörlü alanda uygun sedyeye alındı. Hasta, sedyeye alındıktan sonra, araştırma protokolüne kör olan günün görevli acil servis hemşiresi tarafından standart monitörizasyon cihazları ile izlem altına alındı; vital bulguları (kan basıncı, nabız, oksijen satürasyonu, solunum sayısı ve ateş) ölçülerek hasta dosyasına kaydedildi. Hastayı teslim alan acil tıp hekimi, yapılan muayene, kan tetkikleri ve görüntüleme sonuçları doğrultusunda hastayı sepsis/septik şok tanısıyla değerlendirdiğinde, durum çalışmayı yürüten hekim ya da onun tarafından görevlendirilen (günün kıdemli acil tıp hekimi) kişi tarafından incelenerek, hastanın araştırmaya uygunluğu belirlendi. Tarama aracı olarak, SSC tarafından önerilen skorlama sistemlerinden biri olan MEWS kullanıldı.[1] Hastaya aynı hekim tarafından araştırmadan bahsedilip, aydınlatılmış onam alınarak hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara araştırmaya özgü olarak herhangi bir girişimsel işlem uygulanmadı ve ek kan tetkiki istenmedi. Hastaların temel demografik verileri, ek hastalıkları (komorbiditeleri), antibiyotik ve immün baskılayıcı ilaç kullanımı, aktif kemoterapi alma durumları, başvuru anındaki ve altı saatlik takip sürecindeki vital bulguları (çalışma grubunda ek olarak PPI ölçümü) saatlik olarak kaydedildi. Laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları olgu rapor formuna kaydedildi. Ayrıca iki saatte bir kan gazı ölçümleri yapılarak laktat seviyeleri kaydedildi.

Uygun hastalar rastgele olarak çalışma veya kontrol gruplarına atandı. Randomizasyon, çalışmayı yürüten hekim tarafından hastaların ardışık olarak kontrol ve çalışma gruplarına dağıtılmasıyla gerçekleştirildi. Araştırmacılar, özel bir telefon hattı aracılığıyla çalışmayı

yürüten hekimden grup tahsisi bilgisini edinerek hastaların ilgili müdahaleleri almasını sağladı.

Çalışmayı yürüten hekim aynı zamanda araştırmacılar arasında yer almaktadır. Nöbetçi olduğu günlerde hastaların yönetimini kendisi üstlenirken, nöbetçi olmadığı günlerde ise hasta yönetimi nöbette olan diğer hekimler tarafından sağlandı.

Çalışma grubu hastalarının yanında Masimo cihazının bulunması nedeniyle sağlık ekibinin körlenmesi mümkün olmadı. Ölçümler cihaz aracılığıyla edinildiği için bakım veren ekibin herhangi bir müdahalesi söz konusu olmadı.

Çalışma grubunda hedef, PPİ'yi 1,4'ün üzerine çıkarmaktı. Kontrol grubunda ise hedef, MAP'ı 65 mmHg'nin üzerinde tutmak ve laktat düzeylerini her 2 saatte bir %20 oranında azaltmak veya normale döndürmekti.

Kontrol grubundaki hastaların tedavi yönetimi, SSC kılavuzuna uygun olarak planlandı. İlk bir saat içinde antibiyoterapi başlandı ve sıvı resüsitasyonu uygulandı. Sıvı resüsitasyonuna rağmen MAP <65 mmHg olan hastalarda, uygun vazopressör ve inotrop tedavileri uygulanarak hedef MAP seviyesine ulaşılması amaçlandı. Hastaların izlemi, makro hemodinamik parametreler temel alınarak gerçekleştirildi.

Çalışma grubundaki hastalar, ek olarak periferik perfüzyon ölçümü takibi yapılarak yönetildi. Periferik perfüzyon Masimo Root®, Radical-7 Pulse CO-Oximeter® cihazları ve RD rainbow SET®-2 Neo probu kullanılarak ölçüldü. Sepsis tanısı konulduğunda, hastanın el parmak ucuna pulse oksimetre probu yerleştirildi ve prob, ışık girişini engellemek amacıyla siyah, saydam olmayan bir örtü ile kapatıldı. Tüm ölçümler, benzer sıcaklık ve aydınlık koşullarına sahip ortamlarda gerçekleştirildi. Hastaların ölçümleri, sedyeye 45 derece açı ile uzanmış pozisyonda yapıldı. Pulse oksimetre cihazı, 6 saat boyunca sürekli bağlı tutularak PPI ölçümleri görüntülendi.

Hastanın; makro hemodinamisi bozulmuş (MAP'ı 65 mmHg'nin altında) ise öncelikli hedef, MAP'ı 65 mmHg veya üzerine çıkarmaktı. Bu süreç, SSC kılavuzuna uygun olarak yönetildi. İlk adımda sıvı resüsitasyonu uygulandı; sıvı resüsitasyonuna rağmen yeterli düzelme sağlanamayan durumlarda vazopressör ve inotrop desteği başlandı. Eğer bu tedavilere rağmen makrohemodinamik parametrelerde iyileşme gözlenmezse, steroid

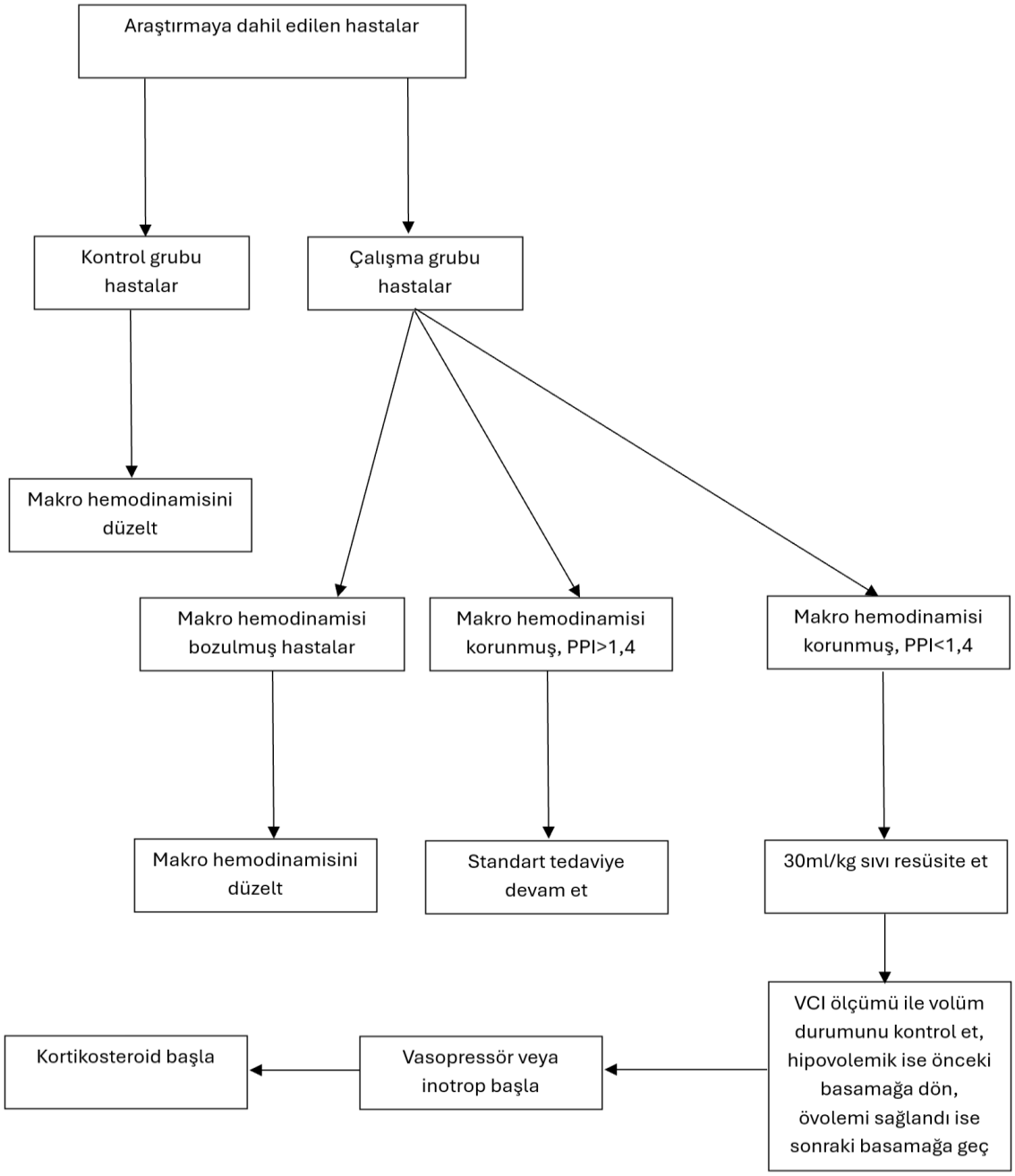
tedavisi uygulandı. MAP hedefi sağlandıktan sonra, bir sonraki hedef PPİ'yi 1,4'ün üzerine çıkarmaktı.

Makro hemodinamisi korunmuş (MAP'ı 65mmHg'nın üzerinde) ancak PPİ'si 1,4'ün altında olan hastalar, çalışmamızda esas geri döndürülebilir olarak düşündüğümüz hasta grubunu temsil etmektedir. Bu hastalarda, sıvı resüsitasyonu daha yüksek miktarda uygulanarak övolemi durumuna daha hızlı ulaşılması hedeflendi. Sıvı resüsitasyonu ile yeterli perfüzyon sağlanamayan durumlarda düşük doz vazopressör ve/veya inotrop desteği kullanıldı. Yeterli perfüzyon sağlanamayan hastalarda doz arttırımı uygulandı. İlk tercih olarak genellikle noradrenalin, ikinci tercih olarak ise dobutamin uygulandı. Hastanın PPİ hedefi gerçekleştirildiğinde veya MAP'ı hedefin altına düştüğünde, yönetimi protokolün ilgili bölümlerinde belirtildiği şekilde sağlandı.

Eğer hastanın makro hemodinamisi korunmuş ve PPİ'si de 1,4'ün üzerinde ise perfüzyon yeterli kabul edilerek hasta, standart tedavi ile yönetilmeye devam edildi. Standart tedavi kapsamında övolemi durumunun sağlanması, uygun antibiyoterapi ve proton pompa inhibitörü, antikoagülan gibi profilaktik tedavilerin uygulanması yer aldı.

Çalışma grubundaki tüm hastalara standart olarak bu protokol uygulanmış olup, izlemleri ve yönetimleri, ANDROMEDA-SHOCK[8] çalışmasında kullanılan protokole benzer şekilde oluşturulan bu protokol (**Çizim 3**) doğrultusunda 6 saat boyunca sürdürüldü.

Sepsis olarak değerlendirilen tüm hastaların antibiyoterapisine, enfeksiyon hastalıkları bölümü ile ortak karar verildi. Vital durumu stabil olan ve genel durumu iyi olan hastaların yatışı, enfeksiyon odağına göre ilgili klinik bölüme yapıldı. Genel durumu kötü olan, vazopressör veya inotrop tedavisi almakta olan ya da entübe durumda bulunan hastalar için, hastanemiz yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yer olması durumunda yatış sağlandı. Yer bulunmaması halinde 112'ye sevk bilgileri iletilerek sevk süreci başlatıldı ve başka bir hastane YBÜ'ne sevki sağlandı. Hastaların 30 günlük sağ kalım durumu, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastanede toplam yatış süreleri kaydedildi.



Çizim 3: Çalışma protokolü.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın birincil sonlanım ölçütü, hastanın acil servise başvurusundan itibaren 30 gün içinde herhangi bir nedene bağlı olarak gerçekleşen mortaliteydi.

İkincil sonlanım ölçütleri ise hastanın YBÜ kalış süresi ve hastanedeki toplam kalış süresi olarak belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler, JAMOVI yazılımı (The jamovi project, 2024, jamovi [Bilgisayar Yazılımı], Sürüm 2.5, erişim: https://www.jamovi.org) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler, ortalama ± standart sapma (mean ± SD) olarak sunuldu ve bağımsız gruplar arasındaki farklar independent t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler, medyan (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak ifade edildi ve karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler, sayı (yüzde) olarak sunuldu ve gruplar arasındaki farklar Pearson ki-kare testi veya Fisher Exact testi ile analiz edildi. Sıralı veriler, eğilimlerin analiz edilmesi amacıyla ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlar, Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Parametrelerin zaman içindeki değişimleri, tekrarlayan ölçümler ANOVA testi kullanılarak değerlendirildi. Farklı parametrelerin tahmin değerlerini incelemek için ROC eğrisi analizi uygulandı. Tüm farklılıklar için $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Örneklem Büyüklüğü Analizi

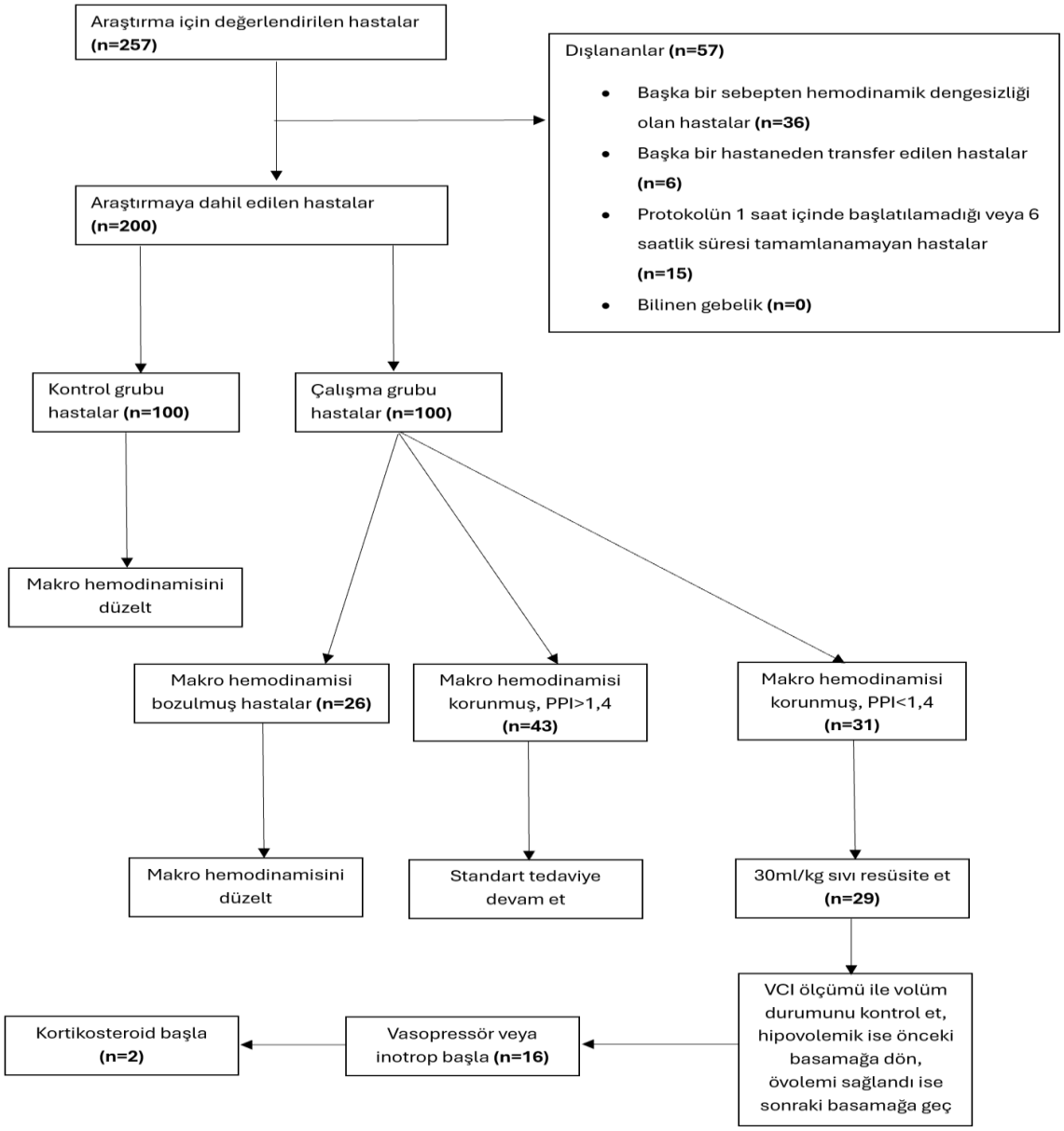
Araştırmada, PPI kılavuzluğu ile hasta yönetimi yaklaşımının sepsis yönetiminde klasik yaklaşıma kıyasla mortaliteyi %35'ten %25'e (%10 mutlak azalma) düşürebileceği hipoteziyle, gerekli örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Çalışmanın istatistiksel gücünü artırmak ve küçük etkileri tespit edebilmek amacıyla, analiz %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve %95 güç ($1-\beta = 0,95$) ile yapılmıştır.

Burada $p_1 = 0,35$ (kontrol grubundaki mortalite oranı) ve $p_2 = 0,25$ (müdahale grubundaki beklenen mortalite oranı) olarak alınmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda, her bir grupta en az 87 hasta olması gerektiği belirlenmiş olup, toplam örneklem büyüklüğü 174 hasta olarak hesaplanmıştır. Takipte hasta kayıpları olabileceği öngörülerek her iki gruba 100'er toplam 200 hasta alınması planlanmıştır.

Örneklem büyüklüğü hesaplaması G Power Software programı kullanılarak yapılmıştır.[95,96]

4. BULGULAR

Çalışmamızda sepsis olarak değerlendirilen 257 hastanın, 36'sı başka bir hemodinamik dengesizlik nedeniyle, 6'sı başka bir hastaneden transfer edildikleri için, 15'i ise protokolün 1 saat içinde başlatılamaması veya 6 saatlik süresinin tamamlanamaması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak, 200 hasta; 100'ü çalışma grubu ve 100'ü kontrol grubu olacak şekilde çalışmaya dahil edildi. 200 hastada takipten çıkan ya da müdahaleden çıkan hasta olmayıp bütün hastalar analize dahil edildi. (**Çizim 4**)



Çizim 4: Hasta akış şeması.

Çalışmamızda; çalışma ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplar arasında sepsis ile ilişkili komorbiditeler incelendiğinde, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, malignite ve diğer komorbiditeler her iki grup için benzer oranlarda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Sepsis ile ilişkilendirilebilecek olan başvurudaki vital bulgular (nabız, kan basıncı, periferik kapiller oksijen saturasyonu (SpO2), ateş, solunum sayısı) arasında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (**Çizelge 7**)

Çizelge 7: Demografik özellikler ve başlangıçtaki vital bulgular.

	Toplam n (%)	**Çalışma Grubu n (%)**	**Kontrol Grubu n (%)**	**P değeri**
	200(100)	100(50)	100(50)	
Yaş (m, %95GA)	69,2 (67,4-71,0)	70.1(67,3-72,8)	68.2 (65,9-70,6)	0,32
Cinsiyet, Kadın, n (%)	89 (44,7)	41(20,6)	48(24.1)	0,35
Kronik hastalıklar, n (%)				
DM	57 (28,5)	26 (13,0)	31 (15,5)	0,43
Hipertansiyon	89 (44,5)	38 (19,0)	51 (25,5)	0,06
KAH	46 (23,0)	22 (11,0)	24 (12,0)	0,74
Kalp yetmezliği	34 (17,0)	17 (8,5)	17 (8,5)	1,00
AF	28 (14,0)	16 (8,0)	12 (6,0)	0,42
SVO	20 (10,0)	13 (6,5)	7 (3,5)	0,16
KOAH	22 (11,0)	12 (6,0)	10 (5,0)	0,65
KBH	27 (13,5)	13 (6,5)	12 (6,0)	0,84
Malignite	108 (54,0)	51 (25,5)	57 (28,5)	0,40
Vital Bulgular (m, %95 GA)				
Nabız (/dk)	113 (109-116)	113 (108-117)	113 (108-117)	0,95
SKB (mmHg)	107 (102-111)	107 (101-113)	106 (101-112)	0,96
DKB (mmHg)	62,6 (60,2-64,9)	62,4 (59,0-65,8)	62,7 (59,4-66,0)	0,90
SpO_2 (%)	88,9 (88,6-91,2)	90,3 (88,3-92,3)	89,4 (87,9-91,1)	0,53
Ateş (^OC)	36,8 (36,7-37,0)	36,9 (36,7-37,1)	36,8 (36,6-36,9)	0,34
SS (/dk)	30,9 (29,6-32,1)	29,9 (27,9-31,8)	31,8 (30,2-33,5)	0,13

n: Örneklem Büyüklüğü, m: Ortalama, GA: Güven Aralığı, P: olasılık, KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal Fibrilasyon, SVO: Serebro Vasküler Olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, SS: Solunum Sayısı, SpO2: Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu

Kötü sonlanım ile ilişkilendirilebilecek olan başvurudaki klinik özellikler (MEWS puanı, şikayetlerinin başlaması üzerinden geçen süre, volüm durumu) açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kullanılan ilaçlar (kemoterapi, antibiyotik ve immünsupresan) bakımından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. (**Çizelge 8**)

Çizelge 8. Hastaların başvurudaki klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar.

	Toplam n (%)	**Çalışma Grubu n (%)**	**Kontrol Grubu n (%)**	**P değeri**
	200(100)	100(50)	100(50)	
Başvurudaki klinik özellikler				
MEWS (medyan, IQR)	6 (5-13)	6 (5-13)	6 (5-13)	0,43
Başvuru Saati (m, %95 GA)	52 (45,8-58,1)	48.9 (40,1-57,6)	55.1 (46,2-63,9)	0,33
Volüm Durumu, n (%)				
Övolemik	53 (28,5)	25 (12,5)	28 (14,0)	
Hipovolemik	124 (62,0)	68 (34,0)	56 (28,0)	0,132
Hipervolemik	22 (11,0)	7 (3,5)	15 (7,5)	
Kullanılan ilaçlar, n (%)				
Kemoterapi	56 (28,0)	28 (14,0)	28 (14,0)	1,00
Antibiyotik	69 (34,5)	34 (17,0)	35 (17,5)	0,88
İmmunsüpresan	28 (14,0)	15 (7,5)	13 (6,5)	0,68

n: Örneklem Büyüklüğü, m: Ortalama (Mean), GA: Güven Aralığı, IQR: Inter Quartile Range-25-75. Çeyrekler Aralığı, P: olasılık, MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

Çalışmamızda, çalışma ve kontrol grupları arasında lökosit, hemoglobin ve platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. INR, pH, bikarbonat, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO2), SpO2 ve laktat düzeyleri de benzer sonuçlar göstermiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. CRP düzeyleri iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiş olup kontrol grubunda daha yüksek bulundu (çalışma grubu: 146 mg/L, kontrol grubu: 186 mg/L, p=0,01). Glukoz, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT ve albümin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Toplam ve direkt bilirübin düzeyleri de her iki grupta benzer bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmadı. İdrar ve kan kültürlerinin pozitiflik oranları da her iki grup için benzerlik gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgular, laboratuvar parametrelerinin çoğu açısından iki grup arasında benzerlik olduğunu, ancak CRP düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunduğunu göstermektedir. (**Çizelge 9**)

Çizelge 9: Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri.

Tetkik (m, %95 GA)	**Toplam (n=200)**	**Çalışma Grubu (n=100)**	**Kontrol Grubu (n=100)**	**P değeri**
Lökosit (x10^3/µL)	15,0 (13,1-17,0)	14,6 (11,9-12,7)	15,5 (12,7-18,3)	0,63
Hemoglobin (g/dL)	10,8 (10,4-11,2)	11,0 (10,5-11,5)	10,6 (10,1-11,2)	0,30
Platelet (x10^3/µL)	234 (213-255)	232 (205-260)	236 (205-268)	0,84
INR	1,28 (1,20-1,36)	1,29 (1,15-1,43)	1,27 (1,18-1,37)	0,87
pH	7,38 (7,37-7,40)	7,39 (7,36-7,41)	7,38 (7,36-7,41)	0,95
PaCO2 (mmHg)	37,8 (31,9-43,8)	35,5 (32,6-38,3)	40,2 (28,6-51,8)	0,43
Bikarbonat (mmol/L)	20,6 (19,7-21,6)	20,7 (19,5-21,9)	20,5 (19,0-22,0)	0,85
SaO2 (%)	90,3 (89-91,6)	90,8 (88,2-91,4)	89,8 (88,2-91,4)	0,47
Laktat (mg/dL)	35,9 (31,5-40,3)	35,9 (30,0-41,9)	35,9 (29,2-42,5)	0,99
Sodyum (mmol/L)	136 (135-137)	136 (134-138)	135 (134-137)	0,65
Potasyum (mmol/L)	4,40 (4,27-4,53)	4,30 (4,11-4,48)	4,50 (4,33-4,68)	0,11
CRP (mg/L)	166 (151-182)	146 (125-167)	186 (164-209)	**0,01***
Glukoz (mg/dL)	158 (146-170)	169 (149-189)	148 (135-160)	0,08
Kreatinin (mg/dL)	1,70 (1,52-1,88)	1,57 (1,33-1,81)	1,83 (1,55-2,1)	0,16
AST (U/L)	60,9 (42,2-79,7)	56,4 (26,7-86,1)	65,5 (42,2-88,9)	0,63
ALT (U/L)	37,9 (28,1-47,7)	37,0 (20,6-53,4)	38,8 (27,9-49,7)	0,86
Albümin (g/L)	30,1 (29,3-30,9)	30,6 (29,6-31,7)	29,6 (28,4-30,8)	0,19
Total Bilirübin (mg/dL)	1,45 (1,09-1,81)	1,24 (0,85-1,62)	1,66 (1,05-2,28)	0,24
Direkt Bilirübin (mg/dL)	0,99 (0,68-1,31)	0,78 (0,44-1,11)	1,22 (0,68-1,77)	0,32
İdrar kültürü (n, %)	70 (35)	38 (19)	32 (16)	0,65
Kan kültürü (n, %)	45 (22,5)	27 (13,5)	18 (9,0)	0,16

n: Örneklem Büyüklüğü, GA: Güven Aralığı, P: olasılık, INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran, PaCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, SaO2: Arteriyel Oksijen Satürasyonu, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz

Çalışma ve kontrol gruplarında enfeksiyon odağına göre dağılımlar incelendiğinde, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, abdominal enfeksiyon, yumuşak doku enfeksiyonu, osteomiyelit ve kateter enfeksiyonu sıklıkları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Her iki grupta da en sık enfeksiyon odağının pnömoni olduğu, ikinci en sık enfeksiyon odağının ise idrar yolu enfeksiyonu olduğu görüldü. Solunum desteği türleri açısından yapılan değerlendirmede, kontrol grubunda spontan solunum oranı daha yüksek bulunurken, çalışma grubunda entübe hasta oranı daha fazla saptandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,02). Acil servis sonlanımı açısından gruplar arasında servis yatışı, YBÜ yatışı, ölüm ve tedavi reddi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (**Çizelge 10**)

Çizelge 10: Çalışma ve kontrol grubunun enfeksiyon odağı, solunum desteği ve acil servis sonlanımı.

	Toplam n=200	**Çalışma Grubu n=100**	**Kontrol Grubu n=100**	**P değeri**
Enfeksiyon odağı (n, %)				
Pnömoni	107 (53,5)	52 (26,0)	55 (27,5)	
İdrar yolu enfeksiyonu	45 (22,5)	25 (12,5)	20 (10,0)	
Abdomen	35 (17,5)	16 (8,0)	19 (9,5)	0,59
Yumuşak doku enfeksiyonu	10 (5,0)	6 (3,0)	4 (2,0)	
Osteomiyelit	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	
Kateter enfeksiyonu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	
Solunum desteği (n, %)				
Spontan	149 (74,5)	69 (34,5)	80 (40,0)	
NİMV	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	**0,02***
High flow	13 (6,5)	4 (2,0)	9 (4,5)	
Entübe	36 (18,0)	25 (12,5)	11 (5,5)	
Acil servis sonlanımı (n, %)				
Servis yatışı	62 (31,0)	35 (17,5)	27 (13,5)	
YBÜ yatışı	126 (63,0)	59 (29,5)	67 (33,5)	0,60
Ölüm	7 (3,5)	4 (2,0)	3 (1,5)	
Tedavi ret	5 (2,5)	2 (1,0)	3 (1,5)	

n: Örneklem Büyüklüğü, p: Olasılık, NİMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

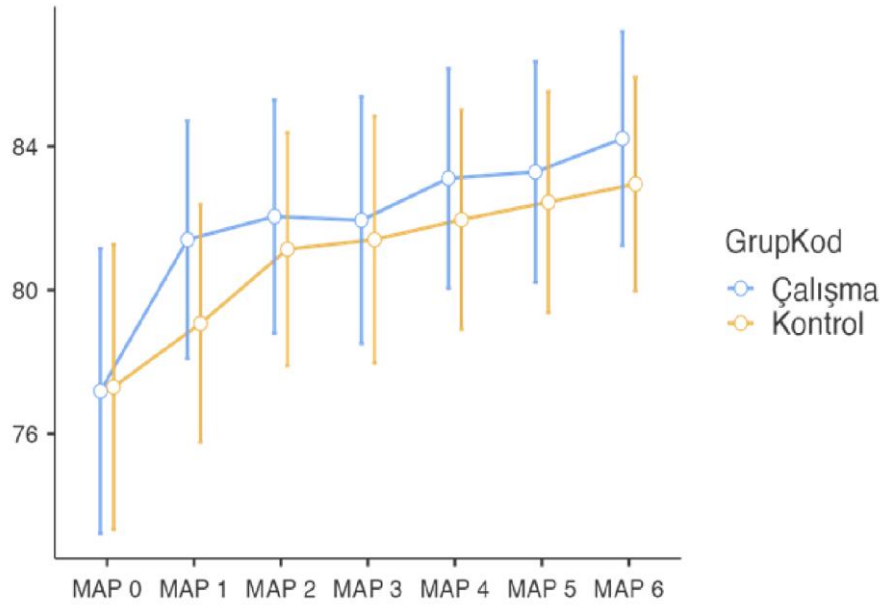
Vazopressör uygulanan hasta sayısı çalışma grubunda 47 (%23,5), kontrol grubunda ise 40 (%20,0) olarak belirlendi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Verilen sıvı miktarı ise çalışma grubunda ortalama 2340 ml (%95 güven aralığı (GA): 2125-2554), kontrol grubunda ise 1967 ml (%95 GA: 1787-2146) olarak kaydedildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01). (**Çizelge 11**)

Çizelge 11: Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan tedaviler.

Uygulanan Tedaviler	Toplam n=200	Çalışma Grubu n=100	Kontrol Grubu n=100	P değeri
Vazopressör (n, %)	87 (43,5)	47 (23,5)	40 (20,0)	0,32
Verilen sıvı miktarı (ml, m, %95 GA)	2153 (2012-2294)	2340 (2125-2554)	1967 (1787-2146)	**0,01***

n: Örneklem Büyüklüğü, p: Olasılık, GA: Güven Aralığı, m: Ortalama

Çalışma ve kontrol gruplarında MAP ölçümlerinin zaman içinde değişimi anlamlı bulundu (F (6, 1188) = 7,330, p <0,001, η^2_p = 0,036). Çalışma grubunda MAP değişim oranları kontrol grubuna göre daha belirgindir, ancak bu istatistiksel anlamlı bir fark göstermemektedir (F (1, 198) = 0,268, p = 0,605, η^2_p = 0,001). (**Çizim 5**)



Çizim 5: Çalışma ve kontrol grubunun saatlik MAP değişim grafiği.

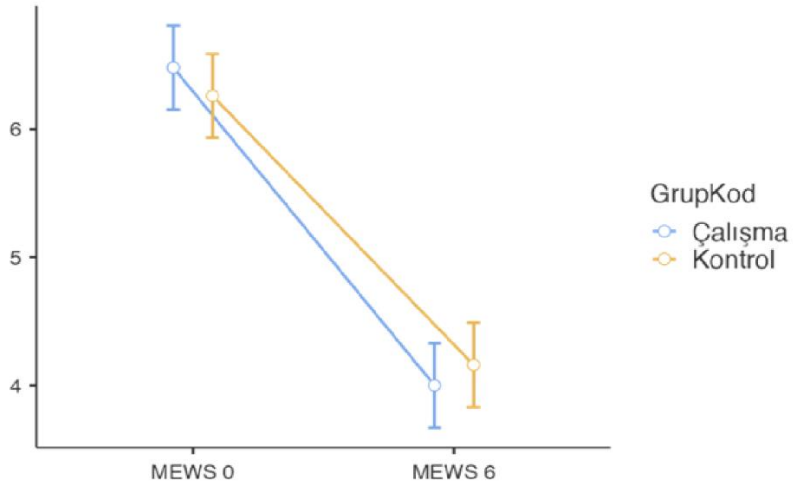
Çalışma grubunda başlangıç MEWS değeri 6,48 (%95 GA: 6,14-6,82) iken 6. saatte 4,00 (%95 GA: 3,66-4,34)'a düştüğü görüldü. Kontrol grubunda ise başlangıç MEWS değeri 6,26 (%95 GA: 5,95-6,57) iken 6. saatte 4,16 (%95 GA: 3,84-4,48)'ya gerilediği görüldü. Her iki grupta da MEWS değerlerinde zamanla belirgin bir azalma gözlendi. Ancak, çalışma ve kontrol grupları arasındaki bu azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F (1, 198) = 2,01, p = 0,158, η^2_p = 0,010). (**Çizelge 12**)

Çizelge 12: Çalışma ve kontrol grubunun 0-6.saat MEWS değerleri.

	Toplam (n=200)	**Çalışma Grubu (n=100)**	**Kontrol Grubu (n=100)**	**P değeri**
MEWS değişimi (m, %95 GA)				
MEWS 0	6,37 (6,14-6,60)	6,48 (6,14-6,82)	6,26 (5,95-6,57)	0,158
MEWS 6	4,08 (3,85-4,31)	4,00 (3,66-4,34)	4,16 (3,84-4,48)	

n: Örneklem Büyüklüğü, p: Olasılık, GA: Güven Aralığı, m: Ortalama, MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve 6. saat MEWS değerlerinin zaman içinde değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (F (1, 198) = 291,68, p <0,001, η^2_p = 0,596). Grupların başlangıç ve 6. saat MEWS değerlerindeki değişim, **Çizim 6**'da gösterilmektedir.



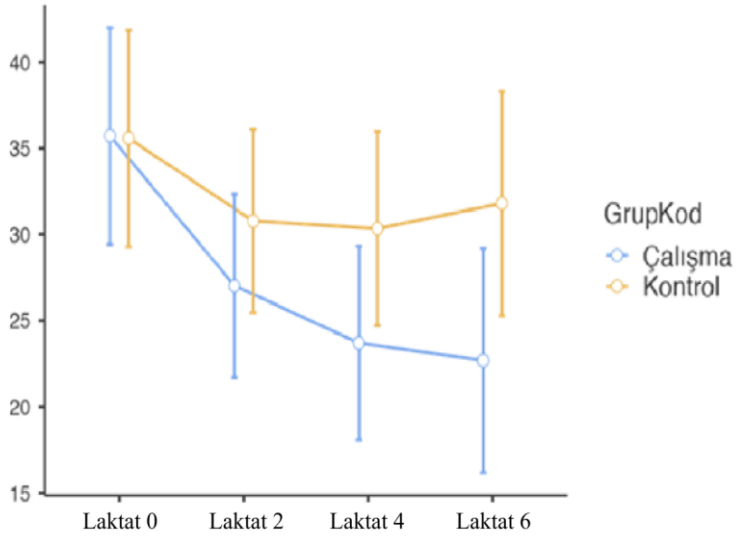
Çizim 6: Çalışma ve kontrol grubunun MEWS değişim grafiği.

Çalışma ve kontrol grupları arasında laktat düzeylerinin zamana ve gruplar arasındaki etkileşimlerine göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görüldü (F= 27,32, p <0,001). Çalışma ve kontrol grubu arasındaki zamanla değişim etkileşiminde de anlamlı bir fark mevcuttu (F= 6,59, p <0,01). Çalışma grubunda laktat değerleri başlangıçtan itibaren düzenli bir düşüş gösterdi. Çalışma grubunda başlangıç ortalama laktat düzeyi:35,7 (95% GA: 29,4-42,0) iken 6. saatte bu değer ortalama 22,7'ye (95% GA: 16,2-29,2) düştüğü görüldü. Kontrol grubunda ise laktat seviyelerinde başlangıca göre çok az bir düşüş gösterdiği, hatta 6. saatte yeniden artış eğilimi olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda başlangıçtaki ortalama laktat düzeyi 35,6 (95% GA: 29,3-41,9) iken 6. saatte bu değer ortalama 31,8 (95% GA: 25,3-38,3) bulundu. (**Çizelge 13**)

Çizelge 13: Çalışma ve kontrol grubunun 0-2-4-6.saat laktat değerleri.

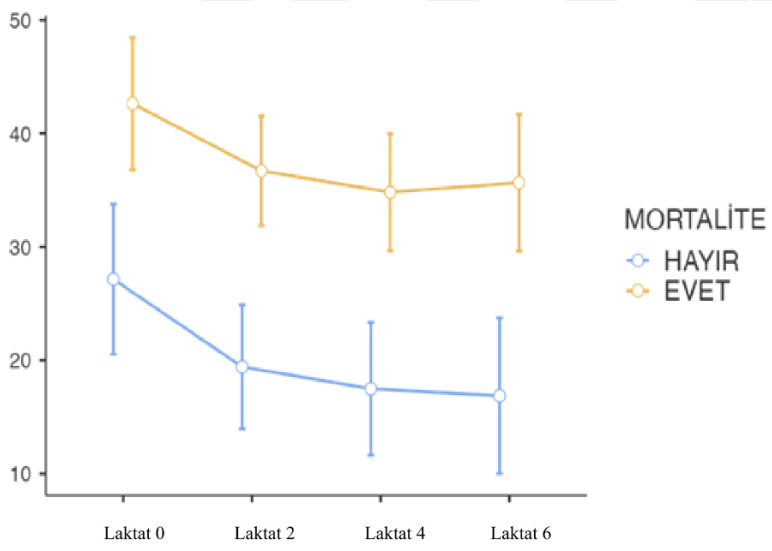
	Toplam (n=200)	**Çalışma Grubu (n=100)**	**Kontrol Grubu (n=100)**	**P değeri**
Laktat değişimi (m, %95 GA)				
Laktat 0 (mg/dL)	35,6 (31,2-40,1)	35,7 (29,4-42,0)	35,6 (29,3-41,9)	
Laktat 2 (mg/dL)	28,9 (25,1-32,7)	27,0 (21,7-32,3)	30,8 (25,5-36,1)	**<0,001**
Laktat 4 (mg/dL)	27,0 (23,0-31,0)	23,7 (18,1-29,3)	30,3 (24,7-36,0)	
Laktat 6 (mg/dL)	27,2 (22,6-31,9)	22,7 (16,2-29,2)	31,8 (25,3-38,3)	

Her iki grupta da zamanla laktat düzeylerinde azalma gözlendi. Çalışma grubunda laktat seviyelerindeki azalma kontrol grubuna göre daha hızlı ve belirgindir. (**Çizim 7**)



Çizim 7: Çalışma ve kontrol grubunun laktat değişim grafiği.

Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda laktat seviyelerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (F (3, 285) = 39,650, p <0,001, η^2_p = 0,294). Laktat seviyelerindeki değişim oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F (3, 285) = 0,307, p = 0,820, η^2_p = 0,003). Ancak laktat düzeyleri mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (F (1, 95) = 11,1, p = 0,001, η^2_p = 0,105). Mortalite gelişmeyen hastalarda başlangıç ortalama laktat değeri 28,7 (%95 GA: 20,2-37,1) iken 6. saatte bu değer ortalama 16,3 (%95 GA: 10,8-21,8)'tür. Mortalite gelişen hastalarda ise başlangıç ortalama laktat değeri 43,8 (%95 GA: 35,3-52,3) iken 6. saatte bu değer ortalama 29,8 (%95 GA: 24,2-35,3) bulundu. Zamanla her iki grupta da laktat seviyeleri azalırken, mortalite gelişen hastalarda bu düşüş, mortalite gelişmeyen hastalara kıyasla daha az belirgin olduğu görüldü. (**Çizim 8**)



Çizim 8: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda laktat değişim grafiği.

Mortalite gelişmeyen grupta başlangıç PPI değeri ortalama 2,72 (%95 GA: 2,14-3,43) olup, bu değer zaman içinde düşüş eğilimindedir, PPI 3'te en düşük 1,93 seviyesine inmiş olup, ardından hafif bir artış gösterdiği görüldü. Bu sonuç, zamanla değişen PPI ölçümleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (F (6,570) = 6,133, p <0,001). Mortalite gelişen grupta başlangıç PPI değeri ortalama 2,19 (%95 GA: 1,48-2,91)

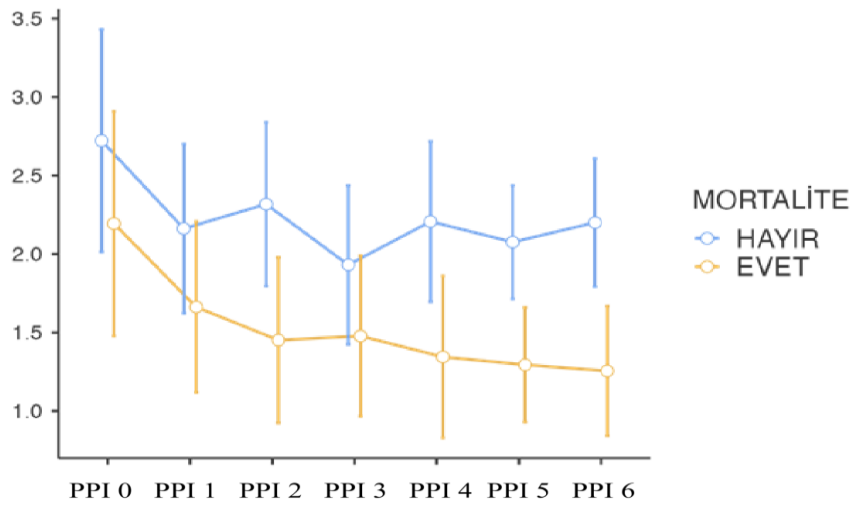
iken, zamanla daha hızlı bir düşüş gösterdiği görüldü. PPI 6'da bu değerin 1,26'ya kadar indiği görüldü. (**Çizelge 14**)

Çizelge 14: Mortalite gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastalarda saatlik PPI değişimi.

	Mortalite Gerçekleşen Hastalar n=48	**Mortalite Gerçekleşmeyen Hastalar n=52**
PPI değişimi (m, %95 GA)		
PPI 0	2,19 (1,48-2,91)	2,72 (2,14-3,43)
PPI 1	1,66 (1,12-2,21)	2,16 (1,62-2,70)
PPI 2	1,45 (0,93-1,98)	2,32 (1,80-2,84)
PPI 3	1,48 (0,97-1,99)	1,93 (1,43-2,44)
PPI 4	1,34 (0,83-1,86)	2,21 (1,70-2,72)
PPI 5	1,29 (0,93-1,66)	2,08 (1,71-2,44)
PPI 6	1,26 (0,84-1,67)	2,20 (1,79-2,61)

PPI: Periferik Perfüzyon İndeksi, GA: Güven Aralığı, m: Ortalama (Mean), n: Örneklem Büyüklüğü

Sonuç olarak, mortalite gerçekleşen hastaların PPI değerleri zamanla daha hızlı düşerken, mortalite gelişmeyen hastalarda bu düşüş daha yavaş ve stabil gerçekleştiği gözlendi. (**Çizim 9**)



Çizim 9: Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda PPI değişim grafiği.

Birincil Sonlanım Analizi

Çalışma grubunda 30 günlük mortalite gerçekleşen hasta sayısı 48 (%24,0), kontrol grubunda ise 63 (%31,5) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmekte olup (p=0,03), çalışma grubunda mortalitenin daha düşük olduğu gözlendi. (**Çizelge 15**)

Çizelge 15: Çalışma ve kontrol grubunun 30 günlük mortalite oranı.

	Toplam n=200	**Çalışma Grubu n=100**	**Kontrol Grubu n=100**	**P değeri**
30 günlük mortalite (n, %)	111 (55,5)	48 (24,0)	63 (31,5)	**0,03***

n: Örneklem Büyüklüğü, p: Olasılık, GA: Güven Aralığı, m: Ortalama

Çalışma grubunda mortalite oranının kontrol grubuna göre %15 (%95 GA: 1,38-28,6) daha düşük olduğu bulundu. Odds ratio, 1,84 (%95 GA: 1,05-3,24) olarak hesaplanmış ve çalışma grubunda mortalitenin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koyan, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, relative risk değeri 1,41 olarak hesaplanmış ve çalışma grubunda mortalitenin kontrol grubuna kıyasla %41 daha düşük olduğunu göstermiştir. (**Çizelge 16**)

Çizelge 16: Çalışma ve kontrol grubu mortalitesinin istatistiksel değerlendirmesi.

Test türü	**Değer**
Mortalite farkı (%, %95 GA)	**15** (1,38-28,6)
Odds ratio (%95 GA)	**1,84** (1,05-3,24)
Relative risk	**1,41**

GA: Güven Aralığı

Sekonder Sonlanım Analizi

YBÜ'de kalış süresi çalışma grubunda ortalama 9,7 gün (%95 GA: 6,9-12,5), kontrol grubunda ise 8,7 gün (%95 GA: 6,4-11,0) olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,68). Hastanede kalış süresi açısından, çalışma grubunda ortalama 13,4 gün (%95 GA: 10,5-16,3), kontrol grubunda ise 11,3 gün (%95 GA: 8,9-13,6) olarak bulunmuş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,26). (**Çizelge 17**)

Çizelge 17: Çalışma ve kontrol grubunun YBÜ ve hastane kalış süresi.

	Toplam n=200	**Çalışma Grubu n=100**	**Kontrol Grubu n=100**	**P değeri**
YBÜ'de kalış süresi (gün, m, %95 GA)	9,2 (7,4-11,0)	9,7 (6,9-12,5)	8,7 (6,4-11,0)	0,68
Hastanede kalış süresi (gün, m, %95 GA)	12,3 (10,5-14,2)	13,4 (10,5-16,3)	11,3 (8,9-13,6)	0,26

n: Örneklem Büyüklüğü, p: Olasılık, GA: Güven Aralığı, m: Ortalama, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, acil serviste sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda, periferik perfüzyon ölçümüne dayalı hasta yönetiminin, standart hasta yönetimine kıyasla mortalite oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda, PPI'nın noninvaziv bir mikro dolaşım göstergesi olarak kullanımını değerlendirerek, sepsis ve septik şoklu hastalarda mikro hemodinami hedefli yönetimin potansiyel faydalarını ortaya koymak amaçlanmış; özellikle acil servis ve yoğun bakım ortamlarında, hızlı ve etkili hasta yönetimine olanak sağlayan bu yaklaşımın, makro hemodinamik izlemeye kıyasla hasta sağkalımını iyileştirmede belirgin avantaj sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışma, mikro dolaşım değerlendirmesine dayalı yaklaşımların, tanı ve tedavi süreçlerinin doğruluğunu ve etkinliğini artırabileceğini göstererek modern sepsis yönetiminde yeni bir perspektif sunmakta ve klinik karar verme süreçlerinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Geleneksel makro hemodinamik parametreler, özellikle erken dönem müdahalelerde yeterli görünse de mikro dolaşımdaki kalıcı değişikliklerin organ disfonksiyonuna ve mortaliteye yol açabileceği bilinmektedir.[97] De Backer ve arkadaşlarının[10] sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada, makro hemodinamik parametreleri hedefleyen resüsitasyonun, mikrodolaşımdaki bozuklukların gelişimini engelleyemediği ve bu bozuklukların bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, PPI kılavuzluğunda gerçekleştirilen resüsitasyonun, mikro dolaşımın değerlendirilmesinde ve bu bozuklukları gidermede daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuç, mikro dolaşım izleminin klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik bir role sahip olduğunu vurgulamaktadır.[4,98]

Literatürde periferik perfüzyonun sepsis yönetimindeki rolü nispeten yenidir. Mikroperfüzyonun tedavi takibinde değerlendirildiği referans araştırma olan ANDROMEDA-SHOCK[8] çalışması, sepsis ve septik şoklu hastalarda periferik perfüzyon hedefli resüsitasyonu, laktat hedefli resüsitasyon ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, periferik perfüzyon grubundaki hastaların mortalitesi laktat grubundaki hastalara kıyasla düşük olmasına rağmen (%34,9'a karşı %43,4), sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada periferik perfüzyonun, klinik bir parametre olan CRT ile izlenmesi, perfüzyonu sürekli yansıtamaması nedeniyle müdahalelerin etkinliğini

sınırlamıştır.[4] Çalışmamızda ise farklı olarak, 6 saat boyunca kesintisiz PPI izlenmiş ve müdahalelerimizin gecikmeksizin uygulanması sağlanmıştır.

Lara ve arkadaşlarının[4] yaptığı çalışmada, acil serviste ilk sıvı resüsitasyonunun ardından normal CRT gösteren sepsis hastalarının düşük morbidite ve mortalite riski taşıdığı, buna karşılık anormal periferik perfüzyonun daha kötü sonuçların güçlü bir öngörücüsü olduğu ortaya konmuştur. Benzer şekilde Ait-Oufella ve arkadaşlarının[97] yaptığı çalışmada, ilk 6 saatlik resüsitasyon sonrasında CRT'nin normalleşmesinin 14 günlük sağkalım oranlarını artırdığı, uzamış CRT'nin ise mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir. Bu bulgular, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumluluk göstermektedir; ilk resüsitasyonun ardından periferik perfüzyonun normalleşmesi, daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir.[4,97,99] Çalışmamızda farklı olarak kötü periferik perfüzyona sahip hastalara ek müdahaleler uygulanmış ve perfüzyon düzeltilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda, yüksek laktat seviyelerinin mortalite ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu, literatürle uyumlu olup, Gotmaker ve arkadaşlarının[100] yaptığı çalışmada, artmış laktat seviyelerinin sepsis ve septik şoklu hastalarda mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olduğunu ve mortalite riskini 1,7 kat artırdığını ortaya koymasıyla paralellik göstermektedir. Çalışma grubundaki laktat düzeylerinin kontrol grubuna göre zaman içinde daha hızlı düştüğü gözlemlenmiş, bu durum PPI odaklı yaklaşımın etkisini ortaya koymuştur. [101,102]

Çalışmamız, sepsis yönetiminde laktat seviyelerinin kritik bir role sahip olduğunu, ancak PPI'nin değerlendirmeye eklenmesiyle daha etkili ve kapsamlı bir yönetim stratejisi oluşturulabileceğini göstermiştir. Literatürde de belirtildiği üzere, laktat düşüş oranlarının yalnızca tek başına takip edilmesi yetersiz kalabilir.[1] Bu durum, laktatın kan gazı analizi ile ölçülmesi, her ölçümde kan örneği alınması, laboratuvar sonuçlarının beklenmesi ve sonuçların 2-3 saatte bir yenilenebilmesi gibi süreçlerden kaynaklanmaktadır. Bu süre zarfında, hastanın hemodinamik durumundaki ani değişiklikler gözden kaçabilir. Buna karşın, PPI, mikro dolaşım bozukluklarını daha erken ve hassas bir şekilde tespit etme yeteneği sayesinde laktata kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır. PPI'nın sürekli ve gerçek zamanlı olarak ölçülebilmesi, hemodinamik durumun anlık takibini sağlayarak tedavi süreçlerini daha hızlı ve etkin bir şekilde yönlendirme potansiyelini ortaya koymaktadır.

Bu özellikleriyle PPI, sepsis yönetiminde laktattan daha üstün bir prognostik ve klinik araç olarak değerlendirilebilir.[1,4,103]

Çalışmamızda, PPI kılavuzluğunda yönettiğimiz çalışma grubuna, kontrol grubuna kıyasla başvuru anından itibaren ilk 6 saat içinde daha yüksek hacimde sıvı verilmiş ve bu durumun literatürdeki diğer çalışmaları destekler şekilde sağkalım oranlarını artırdığı görülmüştür. Bu bulgu, literatürle uyumlu olup, Kuttab ve arkadaşlarının[104] sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada 30 ml/kg sıvı resüsitasyonunun daha düşük hacimlerde sıvı resüsitasyonuna göre sağkalımı artırmada etkili olduğunu göstermesiyle paralellik göstermektedir. Ancak literatürde pozitif sıvı dengesi ile mortalite arasındaki ilişki de güçlü bir şekilde ortaya konmuştur.[105] SSC[1], sıvı aşırı yüklenmesinin akut böbrek hasarının ilerlemesi ve artan mortalite riski gibi potansiyel zararlarına karşı uyarmaktadır. Sirvent ve arkadaşları[106] sepsis ve septik şoklu hastalarda yaptığı bir çalışmada, pozitif sıvı dengesinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Buna karşılık, çalışmamız daha yüksek hacimli sıvı resüsitasyonunun, dinamik perfüzyon takibi ve bireyselleştirilmiş yönetim eşliğinde, daha iyi sağkalımla sonuçlandığını ortaya koymaktadır. Bu durum, sıvı resüsitasyonunda hem eksiklik hem de fazlalıktan kaçınılması ve her hastaya özel bir denge sağlanmasının önemini vurgulamaktadır.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, sepsis mortalite oranlarının %14,1-45,4 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir.[107] Çalışmamızda saptanan mortalite oranlarının, dünya genelindeki oranlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumu, çalışmamızın üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilmesi ve hasta popülasyonunun önemli bir kısmını malignitesi olan hastalarının oluşturması ile ilişkilendirmekteyiz. Ayrıca, sepsis insidansı ve mortalitesine ilişkin yapılan çalışmaların önemli bir sınırlılığı da dikkate alınmalıdır. Çoğu çalışma retrospektif olarak, uluslararası hastalık sınıflandırması (International Classification of Disease-ICD) kodlarına dayanarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin, sepsis insidansını ve mortalite oranlarını olduğundan daha düşük göstermesi muhtemeldir ve bu sınırlılık neredeyse tüm çalışmalar için geçerlidir.[20]

Literatürde, Türkiye'de sepsis insidansı ve mortalitesi ile ilgili veriler sınırlıdır. YBÜ'de yapılan bir noktasal prevalans çalışmasında, sepsis hastalarında mortalite oranının % 55,7-70,4 arasında değiştiriği belirtilmiştir.[22] Ancak çalışmamızda hastaların %31'inin servise yatışı sağlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını kıyaslayabileceğimiz, Türkiye'de

yapılmış bir acil servis çalışması bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bulgularımızda acil serviste entübe olan hasta sayısı çalışma grubunda daha fazla olmasına rağmen 30 günlük sağ kalım bu grupta daha yüksektir. Literatürde bu durum sıklıkla tam tersidir. 4,8 milyon sepsis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, entübe hastaların mortalite oranı entübe olmayan hastalara göre belirgin yüksek sonuçlanmıştır (%41,33 e karşı %8,91).[108] İlk 8 saatte entübe olan sepsisli hastalar ile entübe olmayan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, yine entübe olan hastaların mortalitesi daha yüksek görülmüştür (%45'e karşı %35).[109] Bunların aksine literatürde sonuçlarımızla uyumlu çalışmalar da mevcuttur. Septik şoklu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 24 saat içinde entübe edilen hastaların mortalite oranlarının, entübe edilmeyen hastalar ile benzer olduğu gösterilmiştir.[110] Sepsis ve septik şoklu hastalarda yapılan başka bir çalışmada da entübe olmayan hastalarda lenfosit DNA hasarının entübe olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.[111]

Çalışmamızda, hastane ve YBÜ yatış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, yatış sürelerinin yalnızca tedavi yaklaşımlarından değil, aynı zamanda taburculuk kararını etkileyen lojistik faktörlerden de etkilenebileceğini düşündürmektedir. Örneğin, hastane içi organizasyonel süreçler, yoğun bakım yatak kapasitesi, taburculuk sonrası bakım planlamaları veya hasta stabilizasyon kriterleri, yatış sürelerinde farklılık yaratabilecek önemli unsurlar olarak karşımıza çıkabilir. Klinik olarak iyileşmiş bir hastanın, taburculuk sonrası bakım planının tamamlanmamış olması nedeniyle hastanede daha uzun süre yatması ya da yoğun bakım yatak ihtiyacının aciliyeti nedeniyle bir hastanın servise erken alınması bu duruma örnek teşkil edebilir. Ayrıca, çalışmamızın odağı olan periferik perfüzyon takibine dayalı yönetimin, sağkalımı artırma üzerindeki olumlu etkisinin, yatış süreleri gibi ikincil sonuçlara doğrudan yansımamış olabileceği düşünülmektedir. İleriye dönük çalışmalarda, yatış sürelerini etkileyen klinik dışı faktörlerin daha detaylı bir şekilde ele alınması, bu parametrelerin daha iyi anlaşılmasına ve yönetim stratejilerinin optimize edilmesine katkı sağlayabilir.

He ve arkadaşlarının[94] sepsisli hastalarda yaptığı bir çalışmada, PPI değerinin 0,2'nin altında olmasının %65 duyarlılık ve %92,3 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Pinto Lima ve arkadaşlarının[13] kritik hastalarda yaptığı bir diğer çalışmada

ise PPI değerinin 1,4'ün altında olması, anormal periferik perfüzyonunun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Çalışmamız, PPI değerlerinin 0,2'nin altında olduğu durumlarda mortalite oranlarının belirgin şekilde arttığını ve 1,4'ün üzerinde olan değerlerin iyi klinik sonlanımlarla ilişkili olduğunu ortaya koyarak bu bulguları desteklemektedir. Bu bulgular, literatürde PPI'nın prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğine dair önerilerle uyum göstermektedir. Özellikle erken dönemde PPI değerlerinin sıkı takibi, kritik hastaların yönetiminde yeni standartların geliştirilmesine katkı sağlayabilir ve klinik karar süreçlerine rehberlik edebilir.[13,94]

PPI, sepsisin yönetiminde öne çıkmakla birlikte, yalnızca bu spesifik durumla sınırlı kalmayıp genel olarak kritik hasta gruplarında da kullanılabilir.[112] Kritik hastalıklar, organ disfonksiyonu ve mikrovasküler değişikliklerle karakterize olduğu için, PPI'nin non-invaziv ve hızlı ölçüm yeteneği, bu hastalarda tedaviye yön vermek açısından değerli bir araçtır. PPI, akut kardiyak disfonksiyon veya cerrahi sonrası bakım gibi durumlarda hemodinamik dengeyi değerlendirmek için de uygulanabilir.[113,114] Bu durum, PPI'nin kullanım alanını genişletmekte ve klinik faydasını artırmaktadır. Gelecekte, kritik hasta yönetiminde PPI'nin etkinliğini destekleyen daha fazla çalışmanın yapılması, bu aracın kullanımını yaygınlaştırabilir.

PPI gibi düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir yöntemler, özellikle kaynakların sınırlı olduğu sağlık sistemleri için önemli bir ekonomik avantaj sunar. PPI'nin bir pulse oksimetre cihazı aracılığıyla non-invaziv şekilde ölçülebilmesi, pahalı laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine olan bağımlılığı azaltır. Bu durum, sepsis ve septik şok gibi yüksek maliyetli kritik hastalıkların yönetiminde bütçe dostu bir çözüm sunar. Ayrıca, bu yöntemlerin eğitim ve entegrasyon maliyetlerinin düşük olması, geniş bir sağlık sistemi ölçeğinde uygulanabilirliklerini artırır. Kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğine katkı sağlamak adına, PPI gibi pratik araçların kullanımı teşvik edilmelidir.

PPI'nın, klinik karar verme sürecini hızlandırma konusundaki potansiyeli de göz ardı edilmemelidir. Sepsis ve septik şok gibi dinamik süreçlerde, hızlı tanı ve tedavi kararları hastanın prognozunu önemli ölçüde etkiler.[1] PPI'nın anlık ve sürekli bir ölçüm sağlaması, hekimlerin tedaviye yanıtı hızlı bir şekilde değerlendirmesine ve gerekli müdahaleleri yapmasına olanak tanır. Özellikle hemodinamik parametrelerin stabilize edilmesinde, PPI

rehberliğinde yapılan sıvı ve vazopressör yönetimi, gereksiz müdahaleleri azaltarak tedavinin etkinliğini artırabilir. Ayrıca, PPI'nin mortalite ve yoğun bakım kalış süresi gibi klinik sonuçları öngörmedeki başarısı, sağlık çalışanlarının hasta yönetiminde daha bilinçli ve hızlı adımlar atmasına katkıda bulunur.

Sepsisin karmaşıklığı, yalnızca patofizyolojisindeki çok katmanlı mekanizmalardan değil, aynı zamanda hastaların yanıtlarındaki geniş çeşitlilikten kaynaklanmaktadır. Bu durum, evrensel olarak etkili tedavilerin geliştirilmesini zorlaştırmakta ve klinik pratiği önemli ölçüde karmaşıklaştırmaktadır.[115] Bu bağlamda, son yıllarda giderek daha fazla önem kazanan bireyselleştirilmiş sepsis tedavisi, umut vaat eden bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bireyselleştirilmiş tedavi, hastanın klinik durumu, eşlik eden hastalıkları ve tedaviye verdiği yanıta dayalı olarak şekillendirilen dinamik bir modeldir.[116] Sepsiste bireysel fizyolojik yanıtların değişkenliği nedeniyle standart tedavi protokollerinin yetersiz kalabileceği birçok durum görülmektedir.[116,117] Bu noktada çalışmamız, mikroperfüzyon parametrelerinin tedavi sürecine dahil edilmesinin, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını destekleyen önemli bir unsur olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle PPI, sepsis ve septik şok hastalarında doku perfüzyonunun non-invaziv bir yöntemle sürekli izlenmesini sağlayarak tedavi kararlarına yön vermektedir. PPI sonuçlarının analizi, sıvı resüsitasyonu ve vazopressör uygulamalarının hasta ihtiyaçlarına göre optimize edilmesine yardımcı olabilir. Bu stratejiler, yalnızca gereksiz müdahalelerden kaçınarak tedavi süreçlerini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda mikro ve makrohemodinamik hedeflerin daha etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın yalnızca bir merkezde yürütülmesi, sonuçların farklı sağlık kuruluşlarında genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca, çalışmanın 6 saatlik izleme süresiyle sınırlı olması, uzun vadeli sonuçların değerlendirilmesini engellemiştir. Bu durum, daha uzun süreli takip çalışmalarının gerekliliğine işaret etmektedir.

Hastalarımızın bir kısmı enfeksiyon odağına göre ilgili klinik servislere, bir kısmı yoğun bakım ünitesine yatırılmış, yoğun bakım kapasitesinin yetersizliği nedeniyle bazı hastalar ise diğer hastanelerin yoğun bakım ünitelerine sevk edilmiştir. Hastanemizde ve il genelinde standartlaştırılmış bir sepsis tedavi protokolünün bulunmaması, hastaların farklı tedavi yaklaşımlarına maruz kalmasına yol açmıştır. Bu çeşitlilik, hastaların klinik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilecek bir durum olarak değerlendirilmektedir. Bölgesel düzeyde sepsis tedavisi için standart protokoller ve algoritmalar geliştirilerek, hasta yönetiminde ortak bir yaklaşım benimsenmesini önermekteyiz.

PPI ölçümlerini her hastada mümkün olduğunca standardize ederek güvenilir sonuçlar elde etmeye çalıştık. Tüm ölçümler, acil servis içinde benzer sıcaklık koşullarında, probun etrafı ışık almayacak şekilde örtülü ve hastaların tamamı sedyede yaklaşık 45 derece pozisyonda uzanırken gerçekleştirilmiştir. Ancak, bazı ölçümlerde hastaların uyumsuzluğu veya acil servisin dinamik ve değişken ortam koşulları nedeniyle ölçümlerde farklılıklar oluşmuş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızdaki hasta grubunun %54'ünü malignite hastaları oluşturmaktadır. Merkezimizin, geniş bir bölgeye hizmet veren tek onkoloji merkezi olması, bu hasta grubunun acil servise başvuru sıklığını artırmaktadır. Malignite hastalarının mortalitesinin, diğer hasta popülasyonlarına kıyasla çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durumun, çalışmamızda her iki grupta da gözlenen yüksek mortalitenin önemli bir nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, periferik perfüzyon hedefli resüsitasyonun, sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde, standart yaklaşımlara kıyasla önemli avantajlar sunduğunu ortaya koymuştur. Sepsis yönetiminde mikro dolaşımı değerlendiren bu yöntemin, mortaliteyi azaltma potansiyeline sahip yenilikçi ve etkili bir yaklaşım olduğu belirlenmiştir.

Periferik perfüzyon hedefli resüsitasyon, sepsis yönetiminde gelecekte kılavuzlarda daha güçlü bir şekilde önerilen standart bir yöntem olarak yer alma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çok merkezli çalışmalarla etkinliğinin kapsamlı bir şekilde araştırılması teşvik edilmelidir.

8. ÖZET

Acil serviste sepsis/septik şok hastalarında periferik perfüzyon ölçümüne dayalı hasta yönetimi ile standart hasta yönetiminin karşılaştırılması

Amaç: Sepsis, vücudun bir enfeksiyona verdiği yanıtın kendi dokularına ve organlarına zarar vermesiyle ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden bir sendromdur. Sepsis tedavisinde makro hemodinamik parametrelerin restorasyonuna rağmen mikro dolaşımdaki değişiklikler organ yetmezliğine yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, PPI kılavuzluğunda mikro dolaşımı değerlendiren hasta yönetiminin sepsis ve septik şoklu hastaların sağkalımı üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışma, tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışma olarak, 01.02.2024-09.09.2024 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin acil servisinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu, SSC kılavuzuna göre makro hemodinamik parametrelerle yönetilmiş olup, hedef MAP'ı ≥65 mmHg tutmak ve laktatı her 2 saatte bir %20 azaltmak veya normale döndürmekti. Çalışma grubunda ek olarak Masimo cihazı ile PPI ölçümü yapıldı. Makro hemodinamisi bozulmuş durumda ise öncelik bunun düzeltilmesi oldu. Makro hemodinamisi korunmuş iken PPI <1,4 olan hastalar daha hızlı övolemi durumuna getirildi. Sıvı resüsitasyonu ile yeterli perfüzyon sağlanamayan hastalarda vazopressör ve/veya inotrop desteği kullanıldı. Bu grupta hedef, PPİ'yi 1,4'ün üzerine çıkarmaktı. Hastaların 30 günlük mortalitesi, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada; 100 kontrol, 100 çalışma grubu hastası yer aldı. Çalışma grubunda laktat klirensi daha iyi sağlanmış (p<0,001), verilen sıvı miktarı daha yüksek bulunmuştur (p=0,01). Çalışma grubunda 30 günlük mortalite oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,03). Gruplar arasında hastane ve YBÜ yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,26, p=0,68).

Sonuç: Çalışmamız, periferik perfüzyon hedefli resüsitasyonun, sepsis ve septik şok yönetiminde standart yaklaşımlara kıyasla mortaliteyi azaltma potansiyeline sahip yenilikçi ve etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Sepsis, septik şok, periferik perfüzyon, mikro sirkülasyon, tedavi yönetimi

9. İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of Patient Management Based on Peripheral Perfusion Measurement with Standard Patient Management in Emergency Department Sepsis/Septic Shock Patients

Objective: Sepsis is a life-threatening syndrome that occurs when the body's response to an infection causes damage to its own tissues and organs. Despite the restoration of macro-hemodynamic parameters in sepsis treatment, microcirculatory changes can lead to organ failure. The aim of this study is to investigate the effect of patient management guided by PPI in assessing microcirculation on the survival of patients with sepsis and septic shock.

Materials and Methods: The study was conducted as a single-center, prospective, randomized controlled trial in the emergency department of a university hospital between 01.02.2024 and 09.09.2024. The control group was managed according to SSC guidelines using macro-hemodynamic parameters, aiming to maintain MAP ≥65 mmHg and reduce lactate levels by 20% every 2 hours or normalize them. In the study group, PPI measurement was performed using the Masimo device. If macro-hemodynamics were impaired, priority was given to correction. When macro-hemodynamics were preserved, patients with PPI <1.4 were rapidly brought to an euvolemic state. If adequate perfusion was not achieved with fluid resuscitation, vasopressor and/or inotropic support was used. The target in this group was to increase PPI above 1.4. The 30-day mortality rate, hospital stay, and intensive care unit stay were evaluated.

Results: The study included 100 patients in the control group and 100 in the study group. Lactate clearance was significantly better in the study group ($p<0.001$), and the amount of administered fluids was higher ($p=0.01$). The 30-day mortality rate was significantly lower in the study group ($p=0.03$). No significant difference was found between the groups in terms of hospital and ICU length of stay ($p=0.26$ and $p=0.68$, respectively).

Conclusion: Our study has demonstrated that peripheral perfusion-targeted resuscitation is an innovative and effective approach with the potential to reduce mortality compared to standard methods in the management of sepsis and septic shock.

Keywords: Sepsis, septic shock, peripheral perfusion, microcirculation, treatment management

10. EKLER

10.1. Olgu Rapor Formu

Acil Serviste Sepsis/Septik şok hastalarında periferik perfüzyon ölçümü klavuzluğunun hasta yönetimi ve hasta sonlanımına etkisinin araştırılması

Dahil Edilme Kriterleri :	**Dışlama Kriterleri :**

- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servis'inde klinisyenin Surviving Sepsis Campaign kriterlerine göre sepsis / septik şok kabul ettiği hastalar
  - Bilinen veya şüphelenilen Enfeksiyon
  - MEWS Skoru 5 puan ve üzeri olan hastalar
- (Septik Şok için) Refrakter hipotansiyon (30 dakika boyunca 20-30 ml/kg kristalloid sıvı yüklemesinden sonra sistolik kan basıncı <90 mmHg veya ortalama arteriyel basınç <65 mmHg (hastane öncesi uygulanan IV sıvılar dahil)
- 18 yaşın üzerindeki hastalar
- Aydınlatılmış onamı onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
	- Akut serebral vasküler olay, akut koroner sendrom, akut pulmoner ödem, status astmatikus, majör kardiyak aritmi, nöbet, aşırı dozda ilaç, yanık veya travmadan kaynaklanan yaralanma ve aktif gastrointestinal kanamaya bağlı hemodinamik dengesizliği olan hastalar
	- Başka bir hastane içi ortamdan transfer edilen hastalar
	- Kan transfüzyonuna veya santral venöz kateterizasyona aykırılık
	- Acil ameliyat gerekliliği olan hastalar (Protokol 1 saat içinde başlatılamıyor veya 6 saati tamamlayamıyor ise)
	- Bilinen hamilelik

MEWS SKORLAMASI

	3	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**
SKB	<70	71-80	81-100	101-199		>199	
NABIZ		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>129
SS		<9		9-14	15-20	21-29	>29
ATEŞ		<35		35-38.4		>38.4	
USAY SKORU				Uyanık	Sözlü Uyarıya Yanıt	Ağrılı Uyarıya yanıt	Yanıtsız

MEWS SKORU :	
Şikayetlerinin Kaçıncı Saatinde Başvurdu ?	
Hastanın Volüm Durumu :	

ORF Kod:			**DM**	☐	**HT**	☐	**Diğer :**
Başvuru tarihi:			**KAH**	☐	**KOAH**	☐	
Yaş:			**KY**	☐	**AF**	☐	
Cinsiyet:	**Kadın** ☐	**Erkek** ☐	**KBH**	☐	**SVO**	☐	

	ATEŞ	TA	SS	SPO2	NABIZ	PPİ	LAKTAT
0.Saat							
1.Saat							
2.Saat							
3.Saat							
4.Saat							
5.Saat							
6.Saat							

Laboratuvar Değerleri						
WBC	NEU	NEU(%)	LYM	LYM(%)	HB	PLT
INR	PH	PaCO2	PaO2	HCO3	SPO2	LAKTAT
SODYUM	POTASYUM	CRP	GLU	BUN	KREATİNİN	AST
ALT	ALBÜMİN	T. BİL	D.BİL	TİT LÖKOSİT	TİT NİTRİT	
TİT KÜLTÜRÜ:			KAN KÜLTÜRÜ:			

Solunum :	SPONTAN	NİMV	ENTÜBE
Enfeksiyon Odağı :			
Yattığı Bölüm : (SONUÇLANMASI ?)			
Görüntüleme :			

İnotrop Başlandı mı ?	**EVET :**	**HAYIR**
İnotrop Miktarı		
Aldığı Sıvı Miktarı		
Cerrahi Oldu mu ?		
YBÜ'de Kalış Süresi		
Hastanede Kalış Süresi		
30 günlük mortalite	**EVET :**	**HAYIR**

10.2. Etik Kurul Onam Formu

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	[redacted]okaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Acil Serviste Sepsis/Septik şok hastalarında periferik perfüzyon ölçümü klavuzluğunun hasta yönetimi ve hasta sonlanımına etkisinin araştırılması	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof.Dr. Serkan YILMAZ	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Acil Tıp	
Karar ve Dayanak	**Tarih : 01.02.2024**	**GOKAEK- 2024/02.12**	**Proje No: 2024/36**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma	İmza
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	[redacted]
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	Evet	
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Büşra ÖZBEK Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Katılamadı	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anseteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 07.02.2024 13:24

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu*	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	01.02.2024/KOGOEK00.1	1/1

11. KAYNAKÇA

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W ve ark. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247.

2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW ve ark. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.

3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM ve ark. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.

4. Lara B, Enberg L, Ortega M ve ark. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188548.

5. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: Pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(1):H24-H35.

6. Hariri G, Joffre J, Leblanc G ve ark. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):37.

7. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: physiology, pathophysiology, and clinical application. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):143-150.

8. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP ve ark. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664.

9. Pan P, Liu DW, Su LX, He HW, Wang XT, Yu C. Role of combining peripheral with sublingual perfusion on evaluating microcirculation and predicting prognosis in patients with septic shock. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(10):1158-1166.

10. De Backer D, Donadello K, Sakr Y ve ark. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: Impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41(3):791-799.

11. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):934-938.

12. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M ve ark. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-1815.

13. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210-1213.

14. Daş M, Bardakci O, Siddikoglu D ve ark. Prognostic performance of peripheral perfusion index and shock index combined with ESI to predict hospital outcome. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2055-2059.

15. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-138.

16. Vincent JL. Evolution of the concept of sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(11):1581.

17. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.

18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554.

19. Rhee C, Dantes R, Epstein L ve ark. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241-1249.

20. Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C, Lassen AT. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey. *Crit Care Med*. 2015;43(1):13-21.

21. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X ve ark. Sepsis in intensive care unit patients: Worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy313.

22. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK ve ark. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: A multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018;22(1):93.

23. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.

24. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: Cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5(1):12-19.

25. Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):325.

26. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2576-2582.

27. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of. *Crit Care Med*. 2007;35(3):763-768.

28. O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA ve ark. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2007;35(2):345-350.

29. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410-415.

30. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med.* 2002;162(9):1028–1032.

31. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK ve ark. Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. *J Infect Dis*. 2012;205(6):934-943.

32. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R ve ark. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(1):192-e3.

33. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Thair SA, Walley KR. Identification of a nonsynonymous polymorphism in the SVEP1 gene associated with altered clinical outcomes in septic shock. *Crit Care Med*. 2015;43(1):101-108.

34. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC ve ark. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: An observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):53-60.

35. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-1440.

36. Williams MD, Braun LA, Cooper LM ve ark. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291-R298.

37. Savva A, Roger T. Targeting toll-like receptors: Promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases. *Front Immunol*. 2013;4:387.

38. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):1-5.

39. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):77-84.

40. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):407-420.

41. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-370.

42. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-528.

43. Bock C, Vogt B, Mattecka S ve ark. C-reactive protein causes blood pressure drop in rabbits and induces intracellular calcium signaling. *Front Immunol*. 2020;11:1978.

44. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.

45. Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES ve ark. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm Res*. 2011;60(2):203-207.

46. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):424-434.

47. Levy B, Collin S, Sennoun N ve ark. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: From bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2019-2029.

48. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD ve ark. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-1251.

49. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na+K+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: A prospective study. *Lancet*. 2005;365(9462):871-875.

50. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically ill patients (part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2078-2088.

51. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-3211.

52. Landry DW, Levin HR, Gallant EM ve ark. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122-1125.

53. Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(19):1887-1899.

54. Wang AY, Fang CC, Chen SC, Tsai SH, Kao WF. Periarrest modified early warning score (MEWS) predicts the outcome of in-hospital cardiac arrest. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(2):76-82.

55. Williams B. The national early warning score: From concept to NHS implementation. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(6):499-505.

56. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466.

57. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.

58. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG ve ark. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-1349.

59. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother*. 2014;46(1):1-12.

60. Guarino M, Perna B, Cesaro AE ve ark. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: Management in the emergency department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188.

61. Huang Q, Xiong H, Yan P ve ark. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Shock*. 2020;53(4):416-425.

62. Nasr El-Din A, Abdel-Gawad AR, Abdelgalil W, Fahmy NF. Evaluation of sTREM1 and suPAR biomarkers as diagnostic and prognostic predictors in sepsis patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3495-3507.

63. Efat A, Shoeib SA, Arafa AF ve ark. Thrombo-inflammatory biomarkers to predict sepsis outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211048561.

64. Zhang W, Gu Y, Zhou J ve ark. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in predicting sepsis-associated acute kidney injury. *Ren Fail*. 2024;46(1):2307959.

65. Theobald V, Schmitt FCF, Middel CS, Gaissmaier L, Brenner T, Weigand MA. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, and current insights into clinical studies. *Crit Care*. 2024;28(1):17.

66. Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 modulation strategies for sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:907387.

67. Song J, Park DW, Moon S ve ark. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):968.

68. Andrés C, Andaluz-Ojeda D, Cicuendez R ve ark. MR- proADM to detect specific types of organ failure in infection. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(6):e13246.

69. Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S ve ark. Proadrenomedullin in sepsis and septic shock: A role in the emergency department. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):920.

70. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.

71. Smith L. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(2):151135.

72. Paquette K, Sweet D, Stenstrom R ve ark. Neither blood culture positivity nor time to positivity is associated with mortality among patients presenting with severe manifestations of sepsis: The FABLED cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab321.

73. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K ve ark. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: A diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):547-554.

74. Garcia R, Spitzer ED. Promoting appropriate urine culture management to improve health care outcomes and the accuracy of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control*. 2017;45(10):1143-1153.

75. Holst LB, Haase N, Wetterslev J ve ark. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1381-1391.

76. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W ve ark. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.

77. Zhao Y, Chen Y. Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Semin Dial*. 2020;33(2):127-132.

78. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L ve ark. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: A randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391(10116):133-143.

79. Mackle D, Bellomo R, Bailey M ve ark. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382(11):989-998.

80. Esteve F, Pujol M, Pérez XL ve ark. Bacteremia related with arterial catheter in critically ill patients. *J Infect*. 2011;63(2):139-143.

81. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care*. 2002;6(3):199-204.

82. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: A critical reappraisal of the literature. *Crit Care*. 2015;19(1):101.

83. Velissaris D, Karamouzos V, Kotroni I, Pierrakos C, Karanikolas M. The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: A literature review. *J Clin Med Res*. 2016;8(11):769-776.

84. Garg M, Sen J, Goyal S, Chaudhry D. Comparative evaluation of central venous pressure and sonographic inferior vena cava variability in assessing fluid responsiveness in septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(12):708-713.

85. Falotico JM, Shinozaki K, Saeki K, Becker LB. Advances in the approaches using peripheral perfusion for monitoring hemodynamic status. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:614326.

86. Neto AS, Pereira VG, Manetta JA, Espósito DC, Schultz MJ. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):226-233.

87. Ferraris A, Bouisse C, Mottard N ve ark. Mottling score and skin temperature in septic shock: relation and impact on prognosis in ICU. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202329.

88. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C ve ark. How to evaluate the microcirculation: Report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):R101.

89. Omar YG, Massey M, Andersen LW ve ark. Sublingual microcirculation is impaired in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2013;84(12):1717-1722.

90. Rajan V, Varghese B, van Leeuwen TG, Steenbergen W. Review of methodological developments in laser doppler flowmetry. *Lasers Med Sci*. 2009;24(2):269-283.

91. Shelley KH. Photoplethysmography: Beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg*. 2007;105(6 Suppl):S31-S36.

92. Menezes IAC, Cunha CLPD, Carraro Júnior H, Luy AM. Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(2):135-143.

93. Masimo cihaz görseli. Web sitesi: https://www.masimo.com/products/continuous/root/radical-7/ Erişim tarihi: 12 Ocak 2025.

94. He HW, Liu DW, Long Y, Wang XT. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care*. 2013;17(3):R116.

95. Faul F., Erdfelder E., Lang AG., Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191

96. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:17.

97. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY ve ark. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):958-964.

98. Morocho JP, Martínez AF, Cevallos MM ve ark. Prolonged capillary refilling as a predictor of mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care Med*. 2022;37(3):423-429.

99. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257.

100. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R. Mortality is greater in septic patients with hyperlactatemia than with refractory hypotension. *Shock*. 2017;48(3):294-300.

101. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):280-286.

102. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-85.

103. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M ve ark. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: Narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):21-32.

104. Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD ve ark. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2019;47(11):1582-1590.

105. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):251.

106. Sirvent JM, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorencio C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med*. 2015;33(2):186-189.

107. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK ve ark. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-272.

108. Dhital R, Basnet S, Poudel DR. Predictors and outcome of invasive mechanical ventilation in hospitalized patients with sepsis: Data from National Inpatient Sample. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(2):49-52.

109. Mellado-Artigas R, Ferrando C, Martino F ve ark. Early intubation and patient-centered outcomes in septic shock: A secondary analysis of a prospective multicenter study. *Crit Care*. 2022;26(1):163.

110. Yang T, Shen Y, Park JG ve ark. Outcome after intubation for septic shock with respiratory distress and hemodynamic compromise: An observational study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:253.

111. Karabacak P, Toğay VA, Aşcı Çelik D. Lymphocyte DNA damage in sepsis and septic-shock intensive-care patients: Damage is greater in non-intubated patients. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;879-880:503516.

112. Elshal MM, Hasanin AM, Mostafa M, Gamal RM. Plethysmographic peripheral perfusion index: Could it be a new vital sign?. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:651909.

113. Agerskov M, Thusholdt ANW, Holm-Sørensen H ve ark. Association of the intraoperative peripheral perfusion index with postoperative morbidity and mortality in acute surgical patients: A retrospective observational multicentre cohort study. *Br J Anaesth*. 2021;127(3):396-404.

114. Savastano S, Baldi E, Contri E ve ark. Post-ROSC peripheral perfusion index discriminates 30-day survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):455-462.

115. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M ve ark. Current gaps in sepsis immunology: New opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e422-e436.

116. Kim MJ, Choi EJ, Choi EJ. Evolving paradigms in sepsis management: A narrative review. *Cells*. 2024;13(14):1172.

117. Santacroce E, D'Angerio M, Ciobanu AL ve ark. Advances and challenges in sepsis management: Modern tools and future directions. *Cells*. 2024;13(5):439.