

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SEPSİSLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ SIVI
TEDAVİSİNİN PLETH VARIABİLİTY İNDEKS VE LAKTAT ÖLÇÜMLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. REYHAN ÇUHADAR

Tıpta Uzmanlık Tezi

KONYA, 2023

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN SEPSİSLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ SIVI
TEDAVİSİNİN PLETH VARIABİLİTY İNDEKS VE LAKTAT ÖLÇÜMLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. REYHAN ÇUHADAR

Tıpta Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SEDAT KOÇAK

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren desteklerini hep yanımda hissettiğim, özellikle tez dönemimde bilgi ve tecrübelerini her daim benimle paylaşan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Sedat KOÇAK başta olmak üzere, sayın hocalarım; Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN, Prof. Dr. Zerrin Defne DÜNDAR, Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI ve Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum omuz omuza beraber çalıştığım, iyisiyle kötüsüyle birçok güzel anıyı paylaştığım asistan hekim arkadaşlarıma, Meram Tıp Acil Servisi'nde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, üzerimden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Elmas ÇUHADAR , canım babam Altan ÇUHADAR, biricik kardeşim Ömer Gökhan ÇUHADAR'a

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN SEPSİSLİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ SIVI TEDAVİSİNİN PLETH VARIABILITY İNDEKS VE LAKTAT ÖLÇÜMLERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Reyhan ÇUHADAR

Tıpta Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Acil Tıp A.D. Konya, 2023

Giriş

Bu çalışmaya acil servise başvuran ve ilk değerlendirmesi neticesinde sepsis ön tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların başvuru esnasında ve takibindeki 1. saatte elde edilen laktat değerleri, ölçülen pleth variability indeks (PVI) değerleri ve PVI ile laktatın birlikte kullanımı ile elde edilen PVI-laktat indeksleri kaydedildi. Bu değerlerdeki değişimlerle hastalar ilk bir saat içerisinde verilen sıvı tedavisinin etkinliğinin belirlenebilirliğinin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Nisan 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında acil servise başvurup sepsis ön tanısı alan hastalar prospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laktat değerleri, ölçülen pleth variability indeks değerleri, verilen sıvı tedavisi miktarı, acil servis sonlanımları, hastane sonlanımları ve mortaliteleri değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza sepsis ön tanısı alan 126 hasta dahil edildi. Hastaların %65,7'si (n=67) erkek ve yaş ortalaması $70,38 \pm 14,11$ yıl olarak kaydedildi. Komorbid hastalıklardan en sık görülenler %43,1 (n=44) ile malignite, % 26,5 (n=27) ile diyabetes mellitus, %25,5 (n=26) ile hipertansiyon olarak saptandı. Verilen sıvı tedavi miktarı <11,75 litre olan hastalarda eksitus oranı sıvı tedavisi $\geq 11,75$ litre olan hastalara kıyasla daha yüksek belirlendi (p=0,013) Başvurudaki PVI değeri için 21,50 daha yüksek değerlerin mortaliteyi %77,42 sensitivite ve %72,73 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Başvurudaki laktat değeri için 2,00 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %74,55 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Başvurudaki PVI-laktat indeksi için 0,41 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %68,63 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. 1. saatte

bakılan PVI-laktat indeksi için 0,44 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %66,67 sensitivite ve %68,18 spesifite ile ön görebileceği belirlendi.

Sonuç

Sepsis tanısı alan hastalarda laktat ve pleth variability indeks ve pleth variability indeks-laktat indekslerinin yüksekliği mortalite ile ilişkilidir. Sıvı tedavisi sonrası bakılan pleth variability indeks, laktat ve pleth variability indeks-laktat indekslerinde değişim olmasına rağmen sıvı tedavisinin miktarıyla korelasyonu bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Sepsis, PVI, laktat, mortalite, acil servis

ABSTRACT

EVALUATION OF INTRAVENOUS FLUID THERAPY IN PATIENTS WITH SEPSIS REGISTERING TO EMERGENCY DEPARTMENT WITH PLETH VARIABILITY INDEX AND LACTATE MEASUREMENTS

Reyhan ÇUHADAR

Specialization Thesis in Medicine, Necmettin Erbakan University Emergency Medicine Department. Konya, 2023

Entrance

Patients who applied to the emergency department and were diagnosed with sepsis as a result of the initial evaluation were included in this study. The lactate values obtained at the time of admission and at the first hour of follow-up, the measured pleth variability index (PVI) values, and the PVI-lactate indices obtained by using PVI and lactate together were recorded. With the changes in these values, it was aimed to determine the effectiveness of the fluid therapy given to the patients within the first hour.

Materials and Methods

Patients who were admitted to the emergency department and diagnosed with sepsis between April 2022 and December 2022 were prospectively included in this study. Demographic characteristics of the patients, lactate values, measured pleth variability index values, amount of fluid therapy given, emergency department outcomes, hospital outcomes and mortality were evaluated.

Results

126 patients with a prediagnosis of sepsis were included in our study. 65.7% (n=67) of the patients were male and the mean age was 70.38 ± 14.11 years. The most common comorbid diseases were malignancy with 43.1% (n=44), diabetes mellitus with 26.5% (n=27), and hypertension with 25.5% (n=26). The death rate was found to be higher in patients with a fluid therapy amount of <11.75 liters compared to patients with fluid therapy ≥ 11.75 liters ($p=0.013$). For PVI value at admission, values higher than 21.50 resulted in a sensitivity of 77.42% and a sensitivity of 72%. It was determined that it could predict with a specificity of .73. It was determined that values of 2.00 and higher for lactate value at admission could predict mortality with 78.18% sensitivity and 74.55% specificity. It was determined that values of 0.41 and higher for the PVI-lactate index at admission could predict mortality with a sensitivity of 78.18% and a specificity of 68.63%. It was determined that values of 0.44 and higher for the PVI-lactate index measured at 1 hour could predict mortality with a sensitivity of 66.67% and a specificity of 68.18%.

Conclusion

High lactate and pleth variability index and pleth variability index-lactate indices are associated with mortality in patients diagnosed with sepsis. Although there were changes in the pleth variability index, lactate and pleth variability index-lactate indices after fluid therapy, there was no correlation with the amount of fluid therapy.

Key words: Sepsis, PVI, lactate, mortality, emergency room

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Sepsis	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Risk Faktörleri	7
2.1.6. Sepsis Tanısı	9
2.1.7. Sepsis Tedavisi	11
2.2. Skorlama Sistemleri	12
2.2.1. Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru (qSOFA)	12
2.2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu Kriterleri (SIRS)	13
2.2.3. Ulusal erken uyarı skoru-2 (NEWS2)	14
2.3. Laktat	16
2.4. Pleth Variability İndeksi	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Dizaynı	20
3.2. Çalışma Popülasyonu	21
3.3. Çalışma Protokolü	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Demografik Veriler	24
4.2. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Vital ve Laboratuvar Bulguları	26
4.3. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Tedavi, Yatış Süresi ve Sonlanım Durumlarının Değerlendirilmesi	27
4.4. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Servis ve Yoğun Bakıma Yatış Oranlarının Değerlendirilmesi	28
4.5. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Hastane Sonlanımları ..	34
4.6. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Verilen Sıvı Tedavisine Göre Laktat, Pleth Variability İndeks ve Pleth Variability İndeks-Laktat Değeri Dağılımları	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	54
7.KAYNAKÇA.....	56

TABLolar

Tablo 1. 2016 Kılavuzuna Göre Yenilenmiş Sepsis ve Septik Şok Tanımı	3
Tablo 2. Sepsiste Sık Rastlanan Etkenler	5
Tablo 3. Sepsis Risk Faktörleri	8
Tablo 4. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Kriterleri	10
Tablo 5. Sepsis Tedavisinde 1.Saat Paketi Tablosu	11
Tablo 6. Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru	13
Tablo 7. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) Kriterleri	14
Tablo 8. Ulusal Erken Uyarı Skoru-2 (NEWS2)	15
Tablo 9. NEWS2 Puanına Göre Risk Sınıflaması	16
Tablo 10. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastalara Ait Demografik Özellikler ve Komorbid Hastalıkların Dağılımı	25
Tablo 11. Vital Bulguların Dağılımı	26
Tablo 12. Hastaların Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, PVI ve Laktat Değerlerinin Dağılımı	27
Tablo 13. Hastaların Tedavi, Yatış Süresi ve Sonlanım Oranlarının Dağılımı	28
Tablo 14. Hastaların Demografik Özelliklere ve Komorbid Hastalıklara Göre Servis ile YBÜ Yatış Oranlarının Dağılımı	29
Tablo 15. Servis ve YBÜ Yatışına Göre Hastaların Vital Bulguların Dağılımı	30
Tablo 16. Hastaların Servis ve YBÜ Yatışına Göre Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerinin Dağılımı	31
Tablo 17. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Servis ve YBÜ Yatışına Göre Verilen Tedavilerin Dağılımı	33
Tablo 18. Demografik Özelliklere ve Komorbid Hastalıklara Göre Taburculuk ile Eksitus Oranlarının Dağılımı	34

Tablo 19. Hastaların Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerine Göre Taburculuk ve Eksitus Oranlarının Dağılımı	35
Tablo 20. Hastalara Uygulanan Tedaviye Göre Taburculuk ve Eksitus Oranlarının Dağılımı	36
Tablo 21. Hastaların Sıvı Tedavisine Göre Hastane Sonlanımının, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerinin Dağılımı	37
Tablo 22. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastalardan Elde Edilen Sayısal Değişkenler ile Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat İndeks Parametrelerinin İlişkisi	39
Tablo 23. Hastaların Erken Uyarı Skorlama Değerleri ile Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat İndeks Parametrelerinin İlişkisi	40
Tablo 24. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat Parametrelerinin ROC Analiz Tablosu	41

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sepsis Kaskadı	7
Şekil 2. Cori Siklusu	17
Şekil 3. Pulsatil olan ve pulsatil olmayan dokuların gösterimi	18
Şekil 4. Pletismografik Variability Endeksi (Pvı) Değerini Hesaplamak İçin Kullanılan Tam Bir Solunum Siklusundaki Maksimum ve Minimum Perfüzyon İndeks Değerlerinin Belirlenmesi ile Oluşan Perfüzyon İndeks Eğrisi	19
Şekil 5. Pleth Variability İndeksi Ölçüm Cihazı	20
Şekil 6. Yapılan Ölçümün Örnek Görüntüsü	22
Şekil 7: Çalışmaya Alınan ve Çalışma Dışı Bırakılan Hasta Sayıları	24
Şekil 8. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvurudaki ve 1. Saatte Bakılan PVI Değerlerinin Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı	32
Şekil 9. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvurudaki ve 1. Saatte Bakılan Laktat Değerlerinin Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı	32
Şekil 10. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvurudaki ve 1. Saatte Bakılan PVI/Laktat Oranının Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı	33
Şekil 11. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların PVI, Laktat ve PVI-laktat Parametrelerinin ROC Analizi	42

KISALTMALAR

PVI: Pleth Variability İndeks

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

qSOFA: Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

NEWS2: Ulusal Erken Uyarı Skoru 2

SSC: Sepsis Kalma Kampanyası

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji

SCCM: Kritik Bakım Tıbbi Derneği

ATS: Amerikan Toraks Derneği

ESICM: Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu

SIS: Cerrahi Enfeksiyon Derneği

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

S. Aureus: Staphylococcus Aureus

E. Coli: Escherichia Coli

K. Pneumonie: Klebsiella Pneumoniae

P. Aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

CD: Farklılaşma Kümesi

IL: İnterlökin

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

GM-CSF: Granülosit-Monosit-Koloni Stimüle Edici Faktör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

CRP: C Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

FiO₂: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi

Santral S.S.: Santral Sinir Sistemi

ScVO₂: Santral Venöz O₂ Satürasyonu

PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

CVP: Santral Venöz Basıncı

WBC: Beyaz Küre Sayısı

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü

PI: Perfüzyon İndeks

AC: Pulsatil Kan Akımı

DC: Pulsatil Olmayan Kan Akımı

MISSED: Acil Serviste Şiddetli Sepsiste Mortalite Skoru

ROC Analizi Eğrisi: Alıcı Çalışma Özellikleri Analizi Eğrisi

CI: Güven Aralığı

AUC: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

PPV: Pozitif Prediktif Değer

NPV: Negatif Prediktif Değer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı geliştirdiği düzensiz yanıt sonucu meydana gelen, hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.[1] Günümüzde tıp alanındaki yeni tedavi modelleri, her alanda sürekli olarak gelişmeye devam edilmektedir. Sepsis alanındaki gelişmeler sonucu ortaya konulan tedavi yöntemlerine rağmen, etkilenen hastaların prognozu kötü olup, %15-40 oranında ölümle sonuçlanmaktadır.[2] Sepsis hastalarının kliniği, erken tanı ya da yeterli ve uygun tedavilerdeki gecikme sonucu septik şoka ilerlediği zaman ise ölüm oranlarının %80 seviyelerine ulaştığı görülmektedir.[3]

Yapılan araştırmalar sonucunda son 20 yılda sepsis insidansının 20 kat artmış olduğu gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre sepsiste her yıl 700 bini aşkın yeni vaka ve 200 bin ölüm nedeni olarak kaydedilmiştir. Bu nedenle sepsisin erken teşhis edilip erken ve uygun müdahale edilmesi önem arz etmektedir.[4] Çalışmalarda yoğun bakım ünitelerine yatışı yapılan hastaların %10'unu sepsis hastalarının oluşturduğu saptanmıştır. Bu yoğun bakım hastalarının en sık acil servislerden kabul edildiği gösterilmiştir.[5] Acil servise başvuru oranlarında izlenen artış, yapılan laboratuvar ve radyoloji sonuçlarındaki gecikmeler, konsültasyon yanıt süreçlerindeki uzama, acil servisin uygunsuz başvuru yeri olarak kullanılması gibi nedenler, acil servis yoğunluğuna ve acil servisten yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır.[6] Bu nedenlere bağlı olarak da sepsis ön tanısı olan hastaların %20'si acil serviste 6 saatten fazla kalmaktadır.[7]

Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan sepsis hastalarının erken tanınması, erken antibiyotik ve etkili sıvı tedavisinin başlanması hayati önem arz etmektedir.[8] Sepsis tanısı alan hastaların kliniği vazopressör, inotrop ya da kan transfüzyon ihtiyacına ilerlemeden, sıvı tedavisinin ilk 3 saatte 30 mL/kg dozunda başlanması gerekmektedir.[9] Sepsis tedavisinde esas olan sıvı resüsitasyonu yapılırken birçok hasta hemodinamik cevaba bağlı olarak yüksek miktarda sıvıya ihtiyaç duymaktadır. Laktat seviyeleri yeterli sıvı resüsitasyonu için bir rehber olarak kullanılabilir.[10] Aynı zamanda Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021 kılavuzuna göre sepsis hastalarında mortaliteyi öngörmek adına serum laktat düzeyinin ölçümü önerilmektedir.[9]

Son zamanlarda, sıvı tedavisinin invaziv olmayan ölçümüne imkân sağlayan, arteriyel nabız basıncındaki solunumsal değişikliklerle temellendirilen pleth variability indeks (PVI) değeri de kullanılmaya başlanmıştır. [11] Yaptığımız çalışmada da pleth

variability indeksi değerinin sıvı açığını tahmin eden ve sıvı tedavisini yönlendiren kolay ve etkin bir takip parametresi olduğu düşüncesinden yola çıkarak çalışmaya dahil ettiğimiz sepsis hastalarında yapılan sıvı tedavisinin değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda laktat ve pleth variability indeksinin sepsis hastalarının mortalitesini tahmin etmedeki gücünün de ortaya konulması hedeflenmiştir. Her iki sonlanım için tarafımızca tasarlanan (pleth variability indeks x laktat)/100 formülü sayesinde elde edilen PVI-laktat indeksi ile pleth variability indeks ve laktatın birlikte kullanımının daha anlamlı olup olmayacağını ortaya konulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanım

Sepsis kelimesinin ilk başlarda Yunanca “çürümek” anlamına gelen sepsin kelimesinden türetildiği düşünülmüştür. Ancak doğru kelime “bakteri varlığında hayvansal veya bitkisel organik maddelerin ayrışması” anlamını taşıyan Yunanca kelime olan “sepsis”tir. Sepsis kelimesi yaklaşık 2700 yıldır benzer anlamlarda kullanılmaktadır.[12]

Milattan önce 2300’lü yıllarda Çin İmparatoru Shen Nung’un ateşli hastalık tedavisinde belirli otları kullanmasıyla başlayan sürecin tarihçesi Hipokrat ve Galen’e kadar ulaşmaktadır.[13] Yıllar içerisinde tıp alanında meydana gelen gelişmelere rağmen sepsisin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Sepsis ilk olarak 1985 yılında Stephan M. Ayres tarafından konağın mikroorganizma tarafından invazyona uğraması sonucunda meydana gelen sistemik cevap olarak tanımlanmıştır.[14] Sepsis ile ilgili ilk kılavuz ise 1992 yılında yayınlanmıştır. 2001 yılında ise ACCP/SCCM/ATS/ESICM/SIS tarafından çalışmaların devamı için bir konferans düzenlenmiştir ve bu konferans sonrası bir kılavuz daha yayınlanmıştır. Yayınlanan bu kılavuzda tanımlama kısmına yeni bir bakış açısıyla “enfeksiyona yanıtta sistemik enflamasyon” olarak bir tanımlama getirilerek yeni SIRS temelli tanı kriterleri belirlenmiştir. Ancak yine de bu kriterler sepsiste kesin tanıya götürmediği için yeni arayışlar içerisine girilmiştir.[15]

2008 ve 2012 yıllarında düzenlenen SSC (Surviving Sepsis Campaign- Sepsiste Sağkalım Kampanyası) kılavuzlarında SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanımlamaları ön planda tutulmuştur.[16] 2016 yılında Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu (ESICM) ve Yoğun Bakım Derneği (SCCM) tarafından yapılan Sepsis-3 adlı 3. Uluslararası Sepsis ve

Septik Şok Tanımlama Konsensusu'nda, gelişen enfeksiyona karşı konağın immun sisteminin verdiği kontrol dışı yanıtın oluşturduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır.(Tablo 1) [17]

Sepsisin bir alt grubu olan septik şok; hücrel, metabolik ve dolaşım sal anormalliklerle kendini gösteren mortalitenin yüksek olduğu distrüktif bir şok tipidir.[18] Septik şoklu hastalar ise ortalama arter basıncının 65 mmHg üzerinde olabilmesi için vazopressör ihtiyacı olup, hipovolemi olmaksızın serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde izlenen hastalar olarak tanımlanmıştır. Septik şokta olarak değerlendirilen hastaların mortalite düzeyleri %40'ın üzerinde olarak bildirilmiştir.[19]

Tablo 1. 2016 Kılavuzuna Göre Yenilenmiş Sepsis ve Septik Şok Tanımı [17]

Önceki Tanımlar		2016 Tanımı
Sepsis	SIRS + Enfeksiyon Şüphesi	Şüpheli veya dökümente edilmiş Enfeksiyon + SOFA skoru ≥ 2 puan (organ disfonksiyonu olarak kabul edilir)
Ağır Sepsis	Sepsis + Organ Disfonksiyon Bulguları + Sıvı tedavisine yanıt veren hipotansiyon	Tanımı kaldırıldı
Septik Şok	Sepsis+inotrop gerektiren hipotansiyon (hipovoleminin olmadığı durumlarda)	Sepsis + OAB ≥ 65 mmHg olması için inotrop ihtiyacı + Laktat > 2 mmol/L

2.1.2. Epidemiyoloji

Yeterli prospektif çalışmaların bulunmaması nedeniyle sepsis ve septik şok görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu büyük ölçüde, taburculuk tanıları veya ICD-9-CM ve ICD-10 kodları gibi sepsis kodlamasına ilişkin retrospektif verilerden elde edilen bilgiler ışığında sepsisin epidemiyolojisi hakkında bilgi edinilen çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların birinde 1970 'li yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 164.000 sepsis vakasının olduğu tahmin edilmekteydi. [20] Günümüze kadar, tüm dünyada sepsis

oranlarında büyük ölçüde artış görülmüştür. Başka bir retrospektif çalışmada ise 1995 ve 2015 yılları arasında sepsis için her 100.000’de 437 kişi/yıl insidans belirlenmiştir. [21]

Sepsis insidansının, ırk ve etnik gruplara göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada sepsis görülme oranının Afrikalı- Amerikalı erkekler arasında daha yüksek olduğu görülmüştür.[20] Ülkemizde de yeterli veri bulunmamaktadır, ancak ABD’ndeki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100,000 civarında sepsis görülmesi gerektiği öngörülebilir.[22]

2.1.3. Etyoloji

Sepsis tanısı alan hastalarda antibiyoterapi seçiminde olası enfeksiyon odağı ve bu odakta en sık patojen olarak görülebilecek olan mikroorganizmanın bilinmesi gerekmektedir. Sepsiste akciğer enfeksiyonları en sık karşılaşılan primer enfeksiyon odağı olarak görülmektedir. Bunu sırasıyla primer kan dolaşımı enfeksiyonları, intraabdominal ve üriner sistem enfeksiyonları takip etmektedir. Ancak saptanan sepsis vakalarının %10-30’unda primer odak saptanamamaktadır. Enfeksiyonun kesin kanıtı olarak kabul gören kan kültürü pozitifliği ise vakaların sadece %30-50’sinde saptanmaktadır.[23]

Sepsis etyolojisinde önceleri yapılan çalışmalarda gram-negatif) mikroorganizmalar ön planda izlenirken, gram-pozitif mikroorganizmalar yıllık %26,3 artış göstererek, 1987 sonrasında hâkim durumda izlenmiştir.[7] Bu artışın nedenleri olarak; kanserde yeni tedaviler sonucunda yaşam ömrünün uzaması, 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi gram-negatif bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin kullanım oranlarının artış göstermesi, bazı kronik hastalıkları olanlarda uzun süreli kateter uygulanmasının artması, vücut içi protez kullanımındaki oransal artış ve periton diyalizi gibi yöntemlerin geliştirilmesi sayılabilir. Gram-pozitif sepsiste etken sıklıkla S.aureus, koagülaz negatif stafilocoklar, streptokoklar ve enterokoklar iken, gram-negatif sepsiste etken sıklıkla E.coli, K.pneumonie ve P. aeruginosa’dır. Fungal sepsislerde de %207 oranında büyük bir yükseliş görülmüştür. Bu oranlar 2000’li yıllarda gram-pozitif %52,1, gram-negatif %37,6, polimikrobiyal enfeksiyon %4,7, mantarlar %4.6, anaeroplalar %1.0 olarak belirlenmiştir.[24]

Belli klinik tablolarda olası etken mikroorganizmanın bilinmesi antibiyotik seçiminde son derece önemlidir. Tablo 2’de sepsiste sık rastlanan etkenler belirtilmiştir.[25]

Tablo 2. Sepsiste Sık Rastlanan Etkenler [25]

Konağın Durumu	Olası Patojen
Normal Konak	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus
Yenidoğan	Grup B Streptococcus, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
Yaşlılık	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, Listeria monocytogenes
Üriner sistem anomalisi	Escherichia coli, Enterobacteriaceae
Alkolizm	Klebsiella spp., Streptococcus pneumoniae
Siroz	Gram-negatif çomaklar, Vibrio, Yersinia, Salmonella
Aspleni	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Capnocytophaga canimorsus
Diyabet	Escherichia coli, Pseudomonas spp., Mukormikozis
Hipogammaglobulinemi	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli
Yanık	Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, hastane enfeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler
Kistik fibrozis	Çoğu dirençli Pseudomonas spp. Ve Burkholderia spp.
AIDS	Pneumocystis carinii, Pseudomonas spp., Mycobacterium avium intracellulare kompleks
Solid organ transplantasyonu	Gram-negatif bakteriler, sitomegalovirüs
İntravasküler enstrümantasyon	Staphylococcus aureus, Koagülaz-negatif stafilocoklar
Kronik steroid kullanımı	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
Postoperatif dönem	Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae, , hastane enfeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler

2.1.4. Patofizyoloji

Sepsis fizyopatolojisine bakıldığında zaman oldukça karmaşık olaylar bütünü sonucu oluşmaktadır. Dokularda gelişen travmaya bağlı hasar veya enfeksiyon sonucunda aktive olan humoral sistem sitokinlerin salınımına sebebiyet verir. Patojenlerin hücre duvarlarında bulunan antijenik yapılar ve toksinler; mononükleer fagosit, endotel ve diğer birçok hücrelerden mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Etken mikroorganizmanın gram-pozitif veya gram-negatif olması kliniği etkilemeyip benzer bulgularla kendini gösterir. [26]

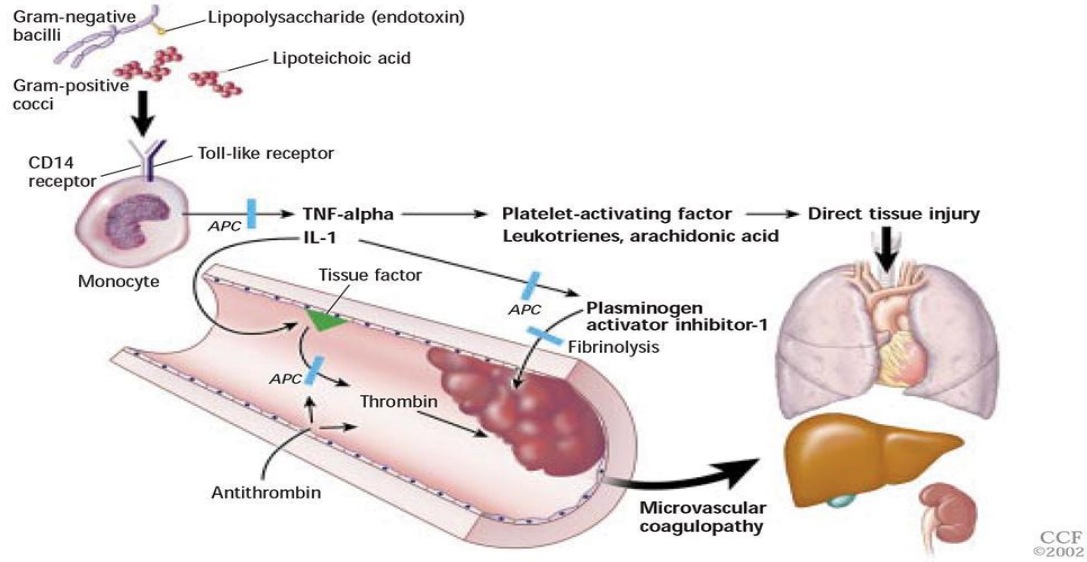
Salınan toksinlerden en fazla araştırma yapılanı gram-negatif bakteri endotoksinleridir. Bu endotoksin lipopolisakkarit yapısında olup toksisite ile ilgili kısmı lipid A bölümüdür. Ayrıca gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı, ekzotoksinler, kapsül antijenleri, *S. aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı, mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona sebep olabilir. [27]

Bu yapılar mononükleer fagositik hücrelerin CD14 reseptörüne bağlanarak sürecin başlamasına neden olur. Özellikle gram-negatif bakterilerde bu durum çeşitli sitokinlerin salınımını tetikler. Sepsis sırasında bakteriyel lipopolisakkaritler, sitokin üretimini indükleyen ana moleküldür.[27][28] Monositlerden IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve PAF (trombosit aktive edici faktör) salınır. Salınan IL-1 ve IL-6; T hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak, interferon- γ , IL-2, IL-4, GM-CSF (granülosit-monosit-koloni stimüle edici faktör) salınmasına neden olurlar. Bu olaylar gram-pozitiflerin sebep olduğu sepsiste de ortaya çıkabilir. Sepsiste gözlenen olaylardan tek başına endotoksinler sorumlu olmayıp, asıl sitokinlerin de mediyatör olarak sorumlu olduğu bilinmektedir.[29]

Sepsis fizyopatolojisi genel olarak değerlendirildiğinde enflamasyon reaksiyon zinciri olarak düşünülebilir. Başlıca rol alan mediyatör ise tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'dır. TNF- α 'nın yanı sıra IL-1 de benzer biyolojik etkiler gösterir. Sepsiste ateş yüksekliği, lökositoz ve hipotermiye yol açarak, bazı enzimlerin çalışmasına olumsuz etkilerde bulunup hipotansiyon ve şok patogeneğinde rolleri büyüktür. [30]

IL-6 ve IL-10 ise TNF- α 'nın üretimine engel olarak, immunglobulin ve akut faz reaktanlarının etkisinde artışa yol açarlar. Bunun sonucunda makrofaj ve T lenfositlerin fonksiyonlarında bozulmalara sebebiyet verirler. Enflamasyon üzerinde düzenleyici ve anti-inflamatuar etkilerini bu yolla gösterirler. (Şekil 1) [31] Sepsiste oluşan bu olaylar sonucu

sistemik olarak bir inflamatuvar yanıt oluşur, hemostatik değişiklikler meydana gelir ve son olarak multiorgan hasarı gözlenir. (Şekil 1) [29]



Şekil 1. Sepsis Kaskadı [32]

2.1.5. Risk Faktörleri

Sepsis ve septik şok erişkinlerde erken ölümle sonuçlanan klinik tablolar içerisinde beşinci önde gelen sebebidir.[33] Sepsis insidansı yaşlı hastalarda daha fazla oranda görülmektedir ancak yaş, mortalite öngörüsünde belirleyici bir faktör değildir.[34] Sepsis ve septik şokta yüksek ölüm oranlarının önüne geçilebilmesi için risk faktörlerinin bilinmesi büyük önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalara göre böbrek yetmezliği, diyabet, karaciğer yetmezliği, immunsupresyon yapan hastalıklar olmak üzere birçok komorbid hastalık sepsis riskini arttırmaktadır.[35] Çevresel faktörler, sosyoekonomik durum da sepsis insidansını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra düşük sosyoekonomik düzeydeki hastaların da oran olarak yüksek insidansa sahip olduğu ortaya konmuştur. [36]

Sepsis için risk faktörlerinden bazıları şunlardır;

- Yoğun bakım yatışı; yoğun bakımda yatan hastaların %50'si hastane enfeksiyonu kaynaklı sepsis açısından yüksek risk altındadır. [37]
- Bakteriyemi; bakteriyemisi olan hastalarda enfeksiyon hali sistemik sonuçlara sebep olur. 270 kan kültürü ile yapılan bir araştırma sonucunda,

pozitif kan kültürlerinin %95'i sepsis veya septik şok ile ilişkisi ortaya konulmuştur. [38]

- İleri yaş (65 yaş ve üzeri); yaşlı hastalarda sepsis insidansı çok yüksektir. Ayrıca yaş, sepsise bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak izlenmektedir. [39]
- İmmüsupresif durum; konak bağışıklığını ve savunma sistemini baskılayan komorbiditeler ve immüsupresif ilaçların kullanımı sepsis hastalarında önemli risk faktörlerindendir. [40]
- Diyabet ve obezite; bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle sepsis gelişimine zemin hazırlayan faktörler arasında gösterilebilir. [41]
- Malignite; sepsis tanısı alan hastaların büyük oranında izlenen komorbiditelerin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalarda malignitenin her türünün sepsis gelişimini on kat artırdığı saptanmıştır. [42]

Sepsis için belirlenen risk faktörleri genel olarak Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Sepsis Risk Faktörleri [43]

Demografik Faktörler	Çevresel Faktörler
İleri yaş (≥ 65 yaş)	Düşük sosyoekonomik düzey
Erkek cinsiyet	Mevsimsel değişim
Siyahi ırk	Salgınlar
Beslenme	Seyahat
Aşılanma durumu	
Genetik altyapı	

Ek Hastalıklar	Hastane Kaynaklı Faktörler
Diyabet	Hastanede kalış süresi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Antibiyotik direnci
Malignite	Kateterler
Kronik böbrek hastalığı	Ameliyat komplikasyonları
Kronik karaciğer hastalığı	
İmmünsupresyon	

2.1.6. Sepsis Tanısı

Sepsis tanısını koymak için standart bir tanı yöntemi çok tartışılan bir konu olmasına rağmen net olarak halen bulunamamıştır. Bu sebeple ön tanıda sepsis düşünülen hastalarda saptanan bulgu ve semptomlarına bağlı olarak istenebilecek laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmektedir. Sepsis olduğu öngörülen hastalardan tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, kan gazı, koagülasyon tetkikleri, laktat, prokalsitonin (PCT), c reaktif protein (CRP), idrar mikroskopisi gibi tetkikler istenmektedir. [44]

Enfeksiyonun kesin olarak tanı alması için, sebep olan patojenlerin kan veya doku kültürlerinde tespit edilmesi gerekmektedir. Ancak hastaların çoğunda kan kültürlerinde üreme saptanamamaktadır. Bunun sebebinin ise erken antibiyotik başlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kültürde üreme olması ya da olmamasının mortalite üzerinde herhangi bir farklılık göstermediği bilinmektedir. [45]

2016 yılında yapılmış olan Sepsis-3 adlı toplantıda yayınlanan kılavuzda, kanıtlanmış enfeksiyona eşlik eden yaşamı tehdit eden organ yetmezliği tanı kriteri olarak belirlenmiştir. Bu organ yetmezliği ise sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorunda 2 puan ve üzeri olması ile karakterize olarak kabul görmektedir. (Tablo 4)

Uygulamada kolay olması açısından da üstün sayılan hızlı SOFA (qSOFA) skoru, 2 veya üzeri olduğunda sepsis ön planda düşünülmelidir. [19]

Tablo 4. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Kriterleri[46]

Puan	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg(kPA)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteği ile	<100 (13.3) solunum desteği ile
Koagülasyon					
Platelet sayısı ×10 ³ /μL	≥ 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					
	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar)	Dopamin 5.1-15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 veya epinefrin >0.1 veya norepinefrin >0.1
Santral S.S.					
Glaskow Koma Skalası	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Kreatin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar Çıkışı				< 500	< 200

PaO₂: Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO₂: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi, Santral S.S.:

Santral Sinir Sistemi

2.1.7. Sepsis Tedavisi

Sepsis, yüksek mortalite ile seyreden acil klinik tablolar arasında yer almaktadır. Ancak erken, uygun ve etkili bir tedavi ile mortalitesi azaltılabilir. Erken sıvı ve antibiyotik tedavisi başlanması sepsis tanısı alan hastaların yönetiminin köşe taşıdır. Hipoksemi ve hipotansiyon gibi fizyolojik anormalliklerin düzeltilmesi için destek tedavilerin de erken başlanması önemlidir. [47] 2016 yılında yayınlanan kılavuzda yapılması gerekenlerin paket halinde belirlendiği Sepsis Paketi (Sepsis Bundle) adı verilen öneriler bütünü belirtilmiştir.[8] Yayınlanan bu kılavuzlarda yıllar boyunca 3. Saat ve 6. Saat önerileri yayınlanmıştır ve en son 2018 yılında güncelleme yapılmıştır. 2005 yılından beri yayınlanan bu paketlerin son hali 1. saat paketi olarak belirlenmiştir. (Tablo 5) [48]

Tablo 5. Sepsis Tedavisinde 1.Saat Paketi Tablosu [48]

Öneri	Öneri Derecesi ve Kanıt Düzeyi
Laktat düzeyi ölçümü, eğer başlangıç düzeyi > 2 mmol/L ise tekrarla	Düşük öneri, Düşük Kanıt Düzeyi
Antibiyotik başlanmadan kan kültürü alınması	En iyi uygulama bildirimi
Geniş spektrumlu antibiyotik başla	Güçlü öneri, Orta kanıt düzeyi
Hipotansiyon varsa veya laktat düzeyi > 4 mmol/L ise hızlı bir şekilde 30 mL/kg kristalloid uygula	Güçlü öneri, Düşük kanıt düzeyi
IV sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon devam ediyorsa OAB'I 65 mmHg'dan yüksek tutmak için inotrop başla	Güçlü öneri, Orta düzey kanıt

Sepsisteki hastalarda, aerobik metabolizmayı sürdürmek için daha yüksek oksijen düzeyine ihtiyaç duyulmaktadır. Yeterli düzeye ulaşamadığı zaman ise periferik dokular

anaerobik metabolizmaya geçer, oksijen tüketimi azalır ve laktik asidoz tablosu gelişir. Ortaya çıkan yetersiz doku perfüzyonu ise kliniğin kötüleşmesine sebebiyet verir. Septik hastalarda destek tedavisi olarak oksijenizasyonu sağlamak bu nedenle hemodinamik resüsitasyonunun önemli bir parçasıdır.[49]

Sepsis tanısı konulan hastalarda mortaliteyi ve organ yetmezliği gelişimini engellemek için sıvı resüsitasyonu öncelikli ve uygun şekilde geciktirilmeden başlanmalıdır. Uygun sıvı resüsitasyonu için belirlenen hedefler:

- Ortalama arter basıncı (OAB) >70 mmHg
- İdrar çıkışı >0.5 ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (CVP): 8-12 mmHg
- Santral venöz O₂ satürasyonu (ScVO₂) >70 olmasıdır. [9]

Hedefe ulaşmak amaçlı ilk üç saat içerisinde en az 30 mL/kg intravenöz kristalloid verilmesi tavsiye edilmektedir ve ilk sıvı uygulamasının devamında, ek sıvıların sık aralıklarla tekrar değerlendirilen hemodinamik parametre takiplerine göre ayarlanması önerilmektedir. Sıvı yanıtının değerlendirilmesinde dinamik değişkenler kullanılması daha uygundur. Vazopressör destek ihtiyacı olan septik şok hastalarında hedef OAB için 65 mmHg önerilmektedir.[50] Resüsitasyondan sonra amaçlanan, laktat düzeyini normal seviyeye getirmektir. [51]

Destek tedavileri düzenlendikten sonra ilk olarak mutlaka enfeksiyon kaynağı araştırılması amacıyla kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik tedavi başlanmalıdır. Çünkü tedavinin süresi klinik cevap ve etken olan patojene bağlıdır. [52]

2.2. Skolama Sistemleri

2.2.1. Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru (qSOFA)

qSOFA, sepsis tanısı konulmasında kullanılan, hastanın seri bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayan skorlamalardan biridir. Sepsis-3 tanımında son güncellemelerle beraber sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri reddedilerek, SOFA skoru ön plana çıkarılmıştır. Ancak SOFA skoru birçok veri bilgisi gerektirmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında kullanılmasının pratik olmayacağı düşüncesi ortaya çıkmıştır.[53] Bunun sonucunda Sepsis-3, sepsis ön tanısı düşünülen hastalarda,

yoğun bakım dışında da kullanımı daha kolay olan ve üç parametreden oluşan hızlı qSOFA skorunun kullanımını önermiştir. [18] qSOFA skorlaması; bilinç bozukluğu, 100 mmHg veya daha düşük sistolik kan basıncı ve dakikada 22 veya daha fazla solunum sayısını içermektedir. (Tablo 6) Bu kriterlerden 2 ve daha fazlasının olması kötü prognoz göstergesi olarak öngörülmüştür. [54]

Tablo 6. Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru (qSOFA) [54]

Solunum Sayısı $\geq 22/\text{dk}$
Bilinç Bozukluğu (Glaskow Koma Skalası <15)
Sistolik Kan Basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$

Yoğun bakım ünitelerinde yatanlar dışındaki hastalarda yapılan çalışmalarda, mortalite ve morbidite karşılaştırıldığında qSOFA skoru, SOFA skorundan istatistiksel olarak daha anlamlı olarak saptanmıştır.[55]

2.2.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) Kriterleri

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu kriterleri 1991 yılında tanımlanmış olan sepsis tanısında kullanılabilen bir skorlama sistemidir. Vücut sıcaklığı $>38^\circ\text{C}$, kalp hızı $>90/\text{dk}$, solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$, beyaz küre sayımı $>12\ 000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ kriterleri oluşturan parametrelerdir. (Tablo 7) Enfeksiyon şüphesi varlığında iki ve daha fazla kriterin sağlanması sepsis olarak tanımlanmıştır.[56]

Sepsis tanısında SIRS kriterlerinin kullanımı yıllar boyunca tartışmalı olmuştur. Ancak acil servise başvuran ve enfeksiyon şüphesi olan hastalarda mortalite öngörüsünde qSOFA ve SIRS kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada qSOFA skoru daha spesifik ancak SIRS skoru daha sensitif bulunmuştur. [57]

Tablo 7. Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) Kriterleri [56]

SIRS Kriterleri

Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$

Kalp hızı > 90 atım/dakika

Solunum hızı > 20 /dakika veya PaCO_2

Beyaz Küre Sayımı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$

2.2.3. Ulusal Erken Uyarı Skoru-2 (NEWS-2)

NEWS sistemi The Royal College of Physicians tarafından akut durumlardaki riski belirlemek için belirlenen bir skorlama sistemidir. Solunum sayısı, oksijen satürasyonu, vücut ısı, sistolik basınç, nabız ve bilinç durumu parametrelerinden oluşmaktadır. Bu parametreler kullanılarak yapılan puanlama sonucunda hastanın klinik bozulma riski öngörülmektedir. NEWS sisteminde ek olarak, ek oksijen tedavisi gerektiren hastalar için eklenen ayrı bir puanlama ile NEWS-2 kriterleri ortaya konulmuştur (Tablo 8, Tablo 9).

Tablo 8. Ulusal Erken Uyarı Skoru-2 (NEWS-2) Kriterleri [58]

Kriterler	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı (/dk)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Oksijen Satürasyonu (%) Skala 1	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Oksijen Satürasyonu (%) Skala 2	≤ 83	85	86-87	88-92/ ≥ 93 oda havası	93-94 oksijen desteğinde	95-96 oksijen desteğinde	≤ 97 oksijen desteğinde
Oksijen Desteği		Var		Yok			
Vücut Sıcaklığı	$\leq 35,0$		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	$\geq 39,1$	
Sistolik Basıncı (mmHg)	Kan ≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Nabız (/dk)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 130
Bilinç Durumu			U				S,A,Y

Kısaltmalar: U: Uyanık, S: Sözlü uyarı, A: Ağrılı uyarı, Y: Yanıtsız

Tablo 9. NEWS2 Puanına Göre Risk Sınıflaması

Total: 0 Düşük risk

Total: 1-4 Düşük risk

Total: 5-6 Orta risk

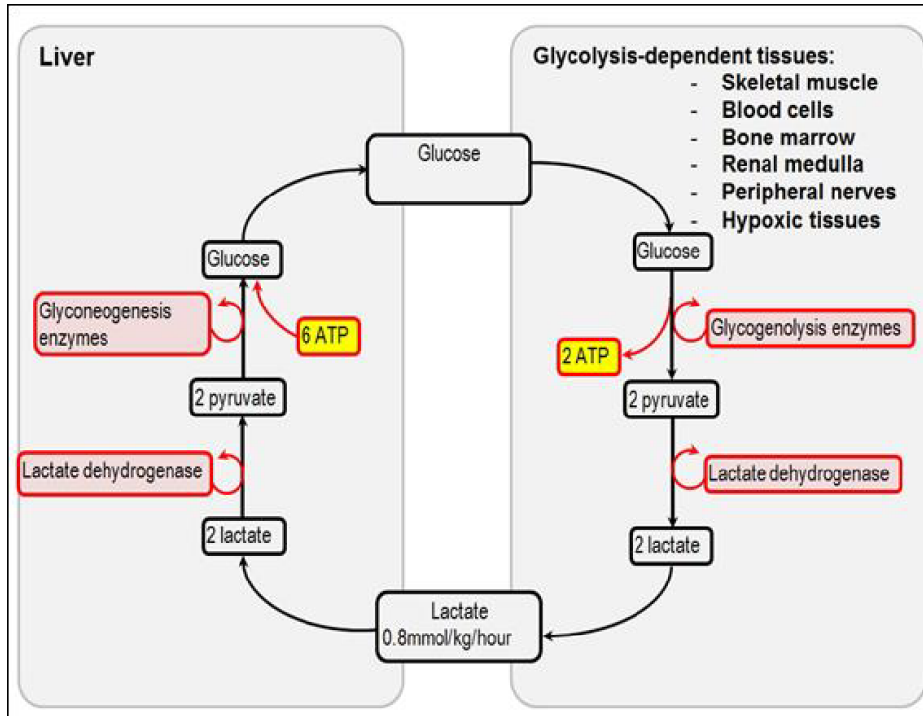
Total: ≥ 7 Yüksek risk

qSOFA skorunun 2 ya da daha yüksek saptandığı tüm durumlarda NEWS2'deki karşılığı en az 5 puandır. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute For Health and Care Excellence- NICE) sepsis kılavuzu, NEWS2 gibi bir erken uyarı skorlarının sepsis ön tanısında önemli olduğunu kabul etmektedir. [59]

2.3. Laktat

Laktat glikolitik yolun son ürünü olarak ortaya çıkan piruvatın metabolize edilme yollarından birinin ürünüdür.[60] Günlük laktat üretimi 0,8 mmol/kg/h (1300 mmol/gün) kadardır. Cori siklusu adı verilen bir metabolizma ile laktatın %70'i karaciğerde glukoneogenez ile metabolize edilirken az bir kısmı da laktat okside edilerek karbondioksit ve suya dönüştürülerek temizlenir.[61] Bu metabolizma sonucunda ekstraselüler laktat konsantrasyonu 1-2 mmol/L seviyesinde dengede kalır.[62]

Sepsiste hiperlaktatemi, doku perfüzyon ve oksijenizasyon eksikliğinin ve buna sekonder olarak gelişen anaerobik metabolizma artışını göstermektedir.[61] Sepsis hastalarında laktat düzeyinin mortalite ilişkili olduğu ve ilk başta saptanan laktat düzeyin yüksek olması mortalitenin yüksek seyredeceğini ortaya konmuştur. [63]



Şekil 2. Cori Siklusu [64]

Artmış laktat seviyesi birçok klinik durumlarda kötü prognozla yakından ilişkilidir. Acil serviste yapılmış bir çalışmada enfeksiyon varlığı düşünülerek takip edilen hastalarda laktat seviyesi arttıkça mortalite oranının yükseldiği, anlık laktat seviyesi 4 mmol/L üzerinde olan hastaların mortalite oranının %28'in üzerinde olduğu gösterilmiştir.[65]

Laktik asidoz plazma laktat konsantrasyonunun 4-5 mmol/L'nin üzerine çıktığında oluşan metabolik asidoz nedenidir. Laktik asidozun prognozu oldukça kötüdür. Laktik asidoz tanısında geç kalındığında mortalite ve morbidite önemli ölçüde artış görülür. Laktat düzeyi 10 mmol/L ve üzerine ulaştığı zaman yaşam şansı yok denecek kadar az demektir. [66]

Doku hipoperfüzyonunun belirteçleri olarak tek laktat konsantrasyonlarının duyarlılığı birçok çalışmada araştırılmıştır, fakat normal ya da normale yakın laktat düzeylerinin prognozun belirlenmesinde yetersiz olabileceği öngörülmüştür. Bu sebeple düşüncesi nedeniyle seri ölçüm yapılması mortalitenin saptanmasında daha iyi prognostik faktörler olabileceği gösterilmiştir. [67]

2.4. Pleth Variability İndeksi

Perfüzyon indeksi (PI) parmak ucu, kulak kepçesi gibi belirlenen bölgedeki pulsatil akımın değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olarak kullanılmaktadır. Dokuya ulaşan pulsatil arteriyel sinyal, pulsatil olmayan sinyalin yüzdesi olarak ifade eder. [68] Bu sinyaller, pulse oksimetre benzeri bir sensör cihazı ile farklı dalga boylarında (640 ve 940 nm) kızıl ötesi ışınlar kullanılarak ölçülebilmektedir. Bu ölçüm; arteriyel, venöz, kapiller yatak ve kemik, yumuşak doku gibi dokuların farklı dalga boyunda ışığı soğurması ve sensörün bu farkı algılayıp birbirine oranlayarak yüzde olarak vermesine dayanmaktadır. [68], [69].

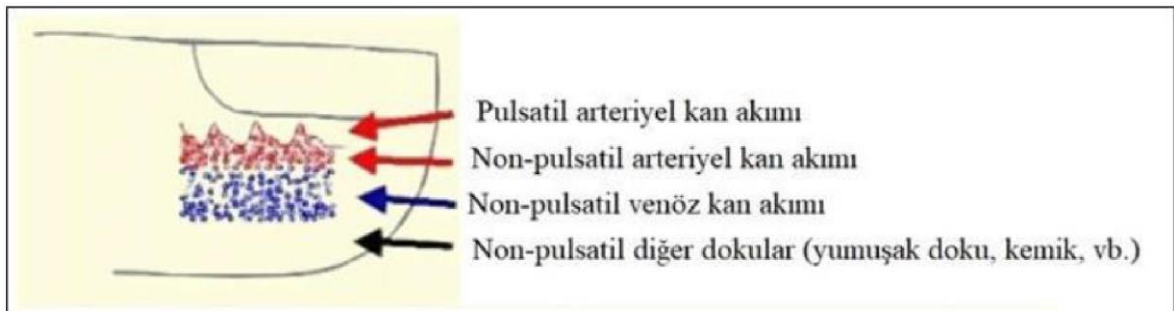
Parmağa takılan pulse oksimetre; deri, kemik gibi dokulardaki pulsatil olmayan venöz kan, kızıl ışını absorbe eder. Bu absorbe edilen sabit ışık miktarı DC olarak belirlenir. Pulsatil olan parmaktaki arter ve arterioller de kızıl ötesi ışını absorbe ederek değişken akımı oluşturur ve miktarı AC olarak belirlenir. [70]

Bu değerler kullanılarak hesaplama formülü şu şekildedir. [71]

$$PI = (AC^* / DC^{**}) \times 100$$

*AC: Pulsatil kan akımı

**DC: Pulsatil olmayan kan akımı

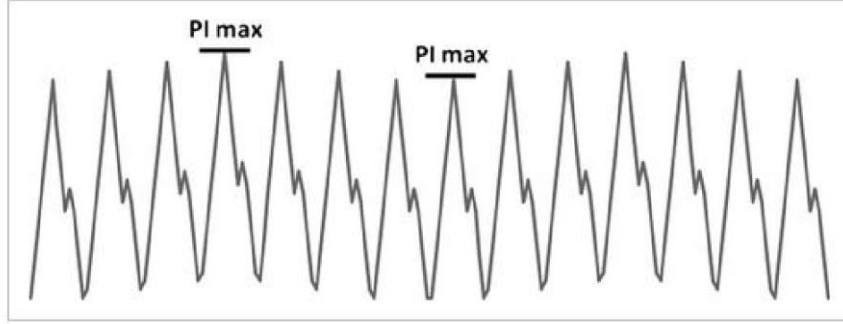


Şekil 3. Pulsatil Olan ve Pulsatil Olmayan Dokuların Gösterimi [72]

Pleth variability indeksi, bir ya da daha fazla tam solunum döngüsü sırasında oluşan perfüzyon indeksi değişikliğinin dinamik bir ölçüsüdür. Pleth variability indeksi, bir veya

daha fazla solunum döngüsü boyunca oluşan en yüksek perfüzyon indeksi (PI max) ile en düşük perfüzyon indeksi (PI min) değerleri kullanılarak hesaplanır.[68]

$$PVI = [(PI \max - PI \min) / PI \max] \times 100 [73]$$



Şekil 4. Pletismografik Variability Endeksi (PVI) Değerini Hesaplamak İçin Kullanılan Tam Bir Solunum Siklusundaki Maksimum ve Minimum PI Değerlerinin Belirlenmesi İle Oluşan Perfüzyon İndeks Eğrisi [74]

Son zamanlarda, pleth variability indeksinin hem mekanik olarak havalandırılan hem de spontan solunum yapan hastalarda sıvı duyarlılığının doğru bir belirteci olduğu tespit edilmiştir.[75] Sıvı replasmanının yeterliliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabildiği gösterilmiş olup, sıvı replasmanı sonrası pleth variability indeksinin eşik kabul edilen değerlerin altında kalması sıvı replasmanına olumlu yanıt alındığını; eşik değer üzerinde kalması ise sıvı replasman tedavisine olumlu yanıt alındığının göstergesi olarak belirlenmiştir. Bu kritik değer yapılan çalışmalarda farklı saptanmış olmakla beraber 12-17 arasında tanımlanmıştır. [68]

Perfüzyon indeksleri girişimsel herhangi bir işlem olmadığı için deneyim gerektirmeyen, hasta başında kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. Ölçüm cihazı ise boyutları nedeniyle kolay taşınabilmekle beraber, farklı zamanlarda tekrarlayıcı şekilde farklı hastalarda kullanılabilmektedir. Ölçüm sırasında; hastaların elleri sabit ve kalp hizasında tutulmalıdır. Mümkünse her aşamada aynı parmaktan ölçüm yapılmalıdır. Kullanılan parmakta oje vs. ölçüme engel olabilecek herhangi bir kimyasal madde olmamalıdır. Bunun yanı sıra ölçümü yanıltabilecek iltihabi ve yangısal patolojiler bulunmamalıdır. Cihazın takılan parmakta en az 30 saniye kadar kalması gerekmektedir. Ayrıca ölçümün dominant olmayan elin dördüncü parmağından yapılması önerilmektedir.[68]



Şekil 5. Pleth Variability İndeksi Ölçüm Cihazı

Pleth variability indeks ölçümü ile sağlanabilecek hedefe yönelik sıvı tedavisinin, perioperatif ve şok tablosu saptanan hastalarda hemodinamik stabilizasyonu için faydası kanıtlanmıştır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, intraoperatif sıvı yüklemesinin kontrollü olarak yapılmasının ve yeterli kardiyak output bakımının operasyon sonrası komplikasyon ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini önemli ölçüde azaltabileceği bildirilmiştir. [76] Sıvı yüklemesinin uygun olmadığı durumlar hastalar için zararlı olarak izlenmiştir. Bu sebeple hastanın hemodinami durumunun doğru bir şekilde saptanması, hastanın prognozunu etkili bir şekilde iyileştirebileceği ortaya konulmuştur. Buna örnek olarak serum laktat düzeyinde azalma, hastane kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlardaki azalma gösterilebilir. [77]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma tek merkezli bir çalışma olup prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 2022/3730 karar sayılı, 01.04.2022 tarihli onayıyla yapılmıştır. Çalışmamız Nisan 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servis’inde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam formu imzası alınmıştır.

3.2.Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 9 aylık süreçte acil servise başvuran sepsis kriterlerine uygun sepsis ön tanılı hastalar dahil edildi. Hastalar çalışmaya alınırken dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluğu belirlenerek seçildi. Hastaların kendilerinden yazılı onam alındı. Koma halinde olan ya da mental fonksiyonları tam olmadığı gözlenen onam veremeyecek hastaların birinci derece yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam formuna imzası alındı.

Dahil edilme kriterleri:

- a. Acil servise 112 ekipleri tarafından getirilen veya ayaktan başvuran hastalar
- b. 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- c. Bilgilendirilmiş onam alınan hastalar
- d. İlk değerlendirme sonucunda SIRS kriterlerinden 2 ve üzeri, qSOFA kriterlerinden 2 ve üzeri, NEWS2 kriterlerinden 4 ve üzeri puan alarak sepsis ön tanısı alan hastalar

Dışlama kriterleri:

- a. 18 yaş altı hastalar
- b. Gebe hastalar
- c. Kardiyak aritmi veya bilinen kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar
- d. Tedavi sürecinde dış merkeze sevk edilen hastalar
- e. Değerlendirmeler sonucunda sepsis olmadığı saptanıp taburcu edilen hastalar
- f. Başka bir merkezden sıvı tedavisi alarak tarafımıza sevk edilen hastalar
- g. Yeterli veriye erişilemeyen hastalar
- h. Parmakları içine alacak şekilde alçı veya atel yapılmış olması, oje kullanımı, parmak amputasyonu gibi parmak ucu saturasyon probu ile ölçüm yapılmasına engeli olan hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

Hastalar çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyacak şekilde seçilerek alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, bilinç durumu, glaskow koma skalası, vücut sıcaklığı, nabız sayısı, arteriyel kan basıncı, solunum sayısı, satürasyon değeri, oksijen desteği varlığı, başvuru ve 1. Saatte ölçülen pleth variability indeksi, başvuru ve 1. saatte ölçülen laktat değeri, elektrokardiyografi ritmi, PaCO₂ değeri, WBC sayısı, kaydedilen parametreler göz önünde bulundurularak elde edilen SIRS, qSOFA ve NEWS2 kriterlerinden alınan puan ve hastaya primer hekimi tarafından uygulanan sıvı tedavisinin miktarı tüm hastalar için hazırlanan formlara kaydedildi. Ayrıca pleth variability indeksin yüksekliğinin sıvı tedavisine yanıtın fazla olacağını ve hastanın ciddiyetini göstermesi ile aynı şekilde laktat yüksekliğinin de hastanın mortalitesinin yüksekliğini belirtmesi göz önünde bulunduruldu. Bunun sonucunda tarafımızca (pleth variability indeks x laktat)/100 şeklinde formülize edilerek elde edilen PVI-laktat indeksleri hesaplanarak kaydedildi. Bu şekilde her iki değerin birlikte kullanılması ile bir katsayı oluşturularak daha kullanışlı olacağı düşünüldü.

Hastanın pleth variability indeks ölçümü standardize edilmek amacıyla sol el dördüncü parmağa prob takılarak yapıldı. Ölçümün doğruluğunun tespit edilmesi amacıyla pleth variability indeksi 30 saniye ara ile yapılan iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi.



Şekil 6. Yapılan Ölçümün Örnek Görüntüsü

Hastaların çalışma için yapılan ölçümlerini yapan araştırmacı ile tedavisini planlayan hekim birbirinden farklı olup, ölçümü yapan araştırmacının tedavi yönetiminde herhangi bir

müdahalesi bulunmamaktaydı. Her hastanın başvuruda epikrizine kaydedilen demografik özellikler, vital bulgular ve fizyolojik parametreler çalışmanın değerlendirmesinin yapılması amacıyla araştırmacılar tarafından kaydedildi.

Bu çalışmaya alınan hastalar, hastane içi mortaliteyi saptayabilmek adına acil servisten veya hastaneden taburcu olana kadar veya eksitus olana kadar takip edildi. Hastaların hastaneye yatış ve taburculuk bilgisi, hospitalize edilen hastalarda ise servis yatış veya yoğun bakım yatış bilgisi ve hastane içi mortalite bilgisi formlara kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Bağımsız Gruplarda T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi.

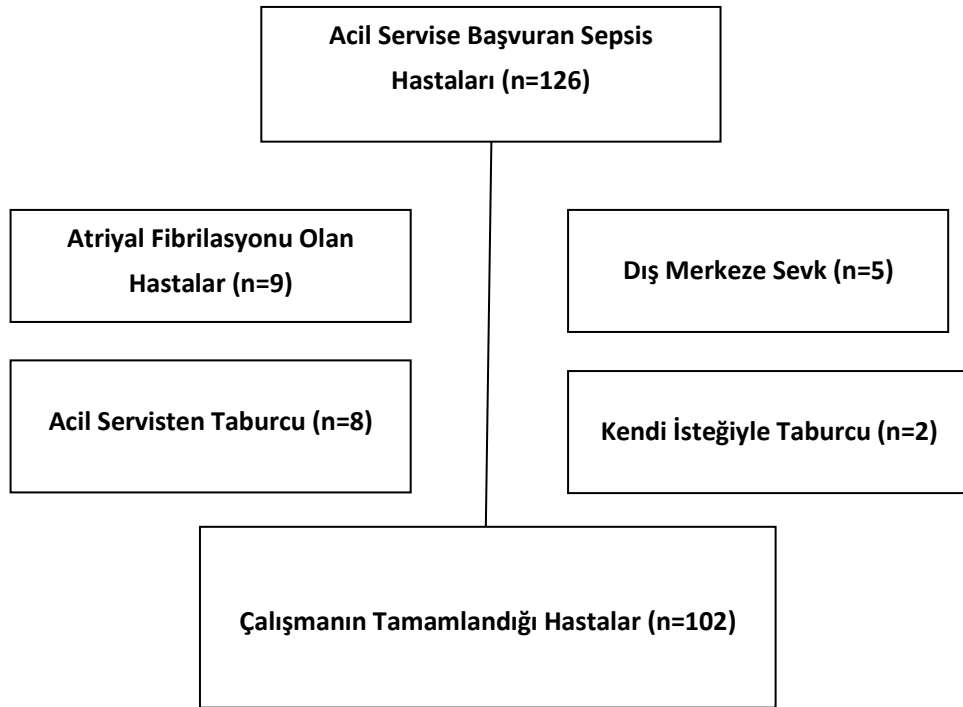
Normal dağılmayan iki sayısal veri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Laboratuvar parametrelerinin prognozu tahmin etmedeki kesim nokta belirleme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

2. BULGULAR

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servise başvuran ve sepsis tanısı ile takip edilen toplam 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Atrial fibrilasyonu olan 9 hasta, acil servisten sepsis tanısı dışlanarak taburcu edilen 8 hasta, dış merkeze sevk edilen 5 hasta, kendi isteğiyle taburcu edilen 2 hasta olmak üzere toplam 24 hasta çalışmadan çıkarıldı ve 102 hasta ile çalışma tamamlandı.



Şekil 7: Çalışmaya Alınan ve Çalışma Dışı Bırakılan Hasta Sayıları

4.1. Demografik Veriler

Hastalara ait demografik verilerin ve komorbid hastalıkların dağılımı Tablo 10'da verildi. Katılımcıların %65,7'si (n=67) erkek ve yaş ortalaması $70,38 \pm 14,11$ yıl olarak kaydedildi. Komorbid hastalıklardan en sık görülenler %43,1 (n=44) ile malignite, % 26,5 (n=27) ile diyabetes mellitus, %25,5 (n=26) ile hipertansiyondu. Diğer hastalıklar içerisinde kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler olay ve alzheimer yer almaktaydı.

Tablo 10. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastalara Ait Demografik Özellikler ve Komorbid Hastalıkların Dağılımı

Değişkenler		Sonuçlar (N=102)
		(%)
Cinsiyet	Kadın	35 (34,3)
	Erkek	67 (65,7)
Yaş (yıl)		70,38 ± 14,11*
Malignite		44 (43,1)
Diyabetes Mellitus		27 (26,5)
Hipertansiyon		26 (25,5)
Koroner Arter Hastalığı		23 (22,5)
Diğer Hastalık		38 (37,3)

*Ortalama ± Standart Sapma

Hastalara ait vital bulguların dağılımı Tablo 11’de sunuldu. Glaskow koma skalası (GKS) ortanca 13,00 (12,00-14,00), oksijen satürasyonu (SpO₂ %) 92,50 (89,00-96,00), sistolik kan basıncı (mmHg) 100,00 (87,00-125,00), diyastolik kan basıncı (mmHg) 62,52 (45,00-97,00), ateş (°C) 36,75 (36,47-38,40), nabız (atım/dk) 110,03 (57,00-132,00), solunum sayısı (/dk) 27,00 (25,00-28,00) olarak belirlendi.

4.2. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Vital ve Laboratuvar Bulguları

Tablo 11. Vital Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Sonuçlar (N=102)
Glaskow Koma Skoru	13,00 (12,00-14,00)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	100,00 (87,00-125,00)
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	62,52 (45,00-97,00)
Ateş (°C)	36,75 (36,47-38,40)
Nabız (atım/dk)	110,03 (57,00-132,00)
Solunum sayısı (/dk)	27,00 (25,00-28,00)
SpO ₂ (%)	92,50 (89,00-96,00)
Ortanca (1. çeyrek - 3.çeyrek)	SpO ₂ : Oksijen Satürasyonu

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar ve sepsis parametrelerinin dağılımı Tablo 12’de sunuldu. Başvurudaki PVI ortancası 19,00 (16,00-27,00), 1. Saatte bakılan PVI ortancası 18,50 (16,00-27,00), başvuruda bakılan laktat 1,90 (1,20-4,45) mmol/L, 1. Saatte bakılan laktat 1,85 (1,20-4,12) mmol/L olarak belirlendi. Başvurudaki PVI- Laktat değeri 0,37 (0,21-0,85), 1. Saatte değerlendirilen PVI- Laktat değeri 0,37 (0,21-0,93) olarak kaydedildi.

Tablo 12. Hastaların Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, PVI ve Laktat Değerlerinin Dağılımı

Değişkenler	Sonuçlar (N=102) *
SIRS	3,00 (2,00-3,00)
qSOFA	2,00 (2,00-3,00)
NEWS2	11,00 (9,00-13,00)
Başvurudaki PVI	19,00 (16,00-27,00)
1. saat PVI	18,50 (16,00-27,00)
ΔPVI	1,00 (-2,00-2,00)
Başvurudaki Laktat (mmol/L)	1,90 (1,20-4,45)
1. saat Laktat (mmol/L)	1,85 (1,20-4,12)
ΔLaktat	0,10 (-0,30-0,50)
Başvurudaki PVI-laktat indeksi	0,37 (0,21-0,85)
1. saat PVI-laktat indeksi	0,37 (0,21-0,93)

*Ortanca (1. çeyrek - 3.çeyrek)

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik inflamasyon yanıtı), **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment (Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi), **NEWS2:** National Early Warning Score (Ulusal erken uyarı skoru 2), **PVI:** Pleth Variability Index (Pleth variability indeksi)

4.3. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Tedavi, Yatış Süresi ve Sonlanım Durumlarının Değerlendirilmesi

Acil serviste değerlendirilen ve sepsis olduğu tespit edilen hastalara tedavi sürecinde ortalama 11,75 (10,00-14,00) mL/kg sıvı verildiği ortanca yatış süresinin 9,00 (4,00-14,25)

gün olduğu saptandı. Sepsis ile takip edilen hastaların %54,9'unun (n=55) servise, %45,1'inin (n=46) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırışı yapıldığı kaydedildi. Tüm hastaların %64,7'sinin (n=66) taburcu edildiği, %35,3'ünün eksitus olduğu belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Tedavi, Yatış Süresi ve Sonlanım Oranlarının Dağılımı

Değişkenler		Sonuçlar (N=102) (%)
Toplam Verilen Sıvı Miktarı (L)		11,75 (10,00-14,00)*
Yatış Süresi (gün)		9,00 (4,00-14,25)*
Acil Sonlanım	Servis Yatışı	56 (54,9)
	YBÜ Yatışı	46 (45,1)
Hastane Sonlanımı	Taburcu	66 (64,7)
	Eksitus	36(35,3)

*Ortanca (1. çeyrek - 3.çeyrek)

4.4. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Servis ve Yoğun Bakıma Yatış Oranlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik ve komorbit hastalık özelliklerine göre servis ve YBÜ yatış oranlarının dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Demografik Özelliklere ve Komorbid Hastalıklara Göre Servis ile YBÜ Yatış Oranlarının Dağılımı

Değişkenler		Servis Yatışı (n=56)(%)	YBÜ Yatışı (n=46)(%)	Test Değeri	P
Cinsiyet	Kadın	18 (51,4)	17 (48,6)	0,260	0,610 ¹
	Erkek	38 (56,7)	29 (43,3)		
Yaş (yıl)		73,50 (58,50-81,00)*	71,50 (64,25-81,25)*	0,414	0,679 ²
Malignite		21 (47,7)	23 (52,3)	1,609	0,205 ¹
Diyabetes Mellitus		16 (59,3)	11 (40,7)	0,282	0,596 ¹
Hipertansiyon		15 (57,7)	11 (42,3)	0,110	0,740 ¹
Koroner Arter Hastalığı		13 (56,5)	10 (43,5)	0,031	0,859 ¹
Diğer Hastalık		19 (50,0)	19 (50,0)	0,588	0,443 ¹

*Ortanca (1-3. çeyrek)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

¹: Pearson Ki-kare Testi

²: Mann Whitney U Testi

Sepsis hastalarının acil servis sonrası servis ve YBÜ yatış oranlarına göre vital bulgularının dağılımı Tablo 15'te incelendi. GKS, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değeri düşük olan hastalarda YBÜ yatışının istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,026; p<0,001; p=0,001).. Ateş, nabız, solunum sayısı, SpO2 değerleri servis ve YBÜ yatışı yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 15. Servis ve YBÜ Yatışına Göre Hastaların Vital Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Servis (n=56)(%)	Yatışı YBÜ Yatışı (n=46)(%)	Test Değeri	P
GKS	13,00 (12,00-14,75)*	13,00 (11,75-13,00)*	2,228	0,026¹
SKB(mmHg)	111,00 (95,75-131,00)*	89,50 (80,00-108,25)*	4,097	<0,001¹
DKB (mmHg)	67,75 ± 18,60 **	56,17 ± 16,61**	3,280	0,001²
Ateş (°C)	36,75 (36,22-38,40)*	36,75 (36,57-38,22)*	0,256	0,798 ¹
Nabız (atım/dk)	107,57 ± 19,21**	113,04 ± 23,78**	1,285	0,202 ²
Solunum sayısı(/dk)	27,00 (24,25-27,75)*	27,00 (25,00-29,00)*	1,371	0,170 ¹
SpO₂ (%)	93,00 (90,00-96,00)*	92,00 (87,75-96,00)*	1,012	0,311 ¹

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, **GKS:** Glaskow koma skalası, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **SpO₂:** Oksijen saturasyonu

*Ortanca (1-3. çeyrek)

¹: Mann Whitney U Testi

** Ortalama ± Standart sapma

²: Bağımsız Gruplarda T Testi

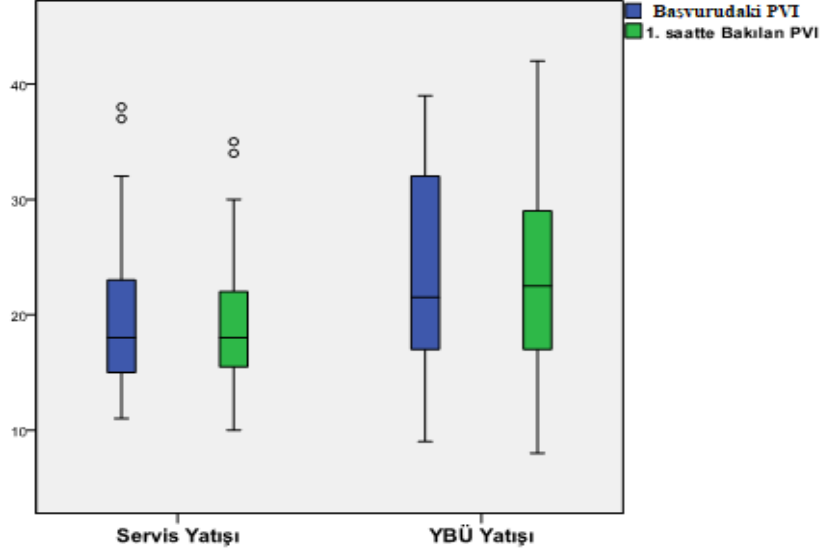
Acil serviste değerlendirilen, servis ve YBÜ yatışı yapılan hastalardaki laboratuvar ve sepsis parametrelerinin dağılımı Tablo 16’da karşılaştırıldı. Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi skoru (qSOFA), ulusal erken uyarı skoru 2 (NEWS 2), acil servis başvurusunda başvuruda bakılan PVI, 1. saatte bakılan PVI, başvuruda bakılan laktat, 1. saatte bakılan laktat, başvuruda bakılan PVI-laktat, 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksleri YBÜ yatışı yapılan hastalarda servis yatışı yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,001; p=0,002; p=0,013; p=0,004; p=0,003; p=0,003; p=0,002; p=0,002). Beyaz küre sayımı (WBC), SIRS, PVI ve laktat farklarının servis ve YBÜ yatışı yapılan hastalarda istatistiki fark tespit edilmedi (p>0,05). Servis ve YBÜ yatışı yapılan hastalarda başvuruda ve 1. saatte bakılan PVI değerlerinin dağılımı Şekil 8’de, başvuruda ve 1. saatte bakılan laktat değerleri Şekil 9’da, başvuruda ve 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksleri Şekil 10’da sunuldu.

Tablo 16. Hastaların Servis ve YBÜ Yatışına Göre Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerinin Dağılımı

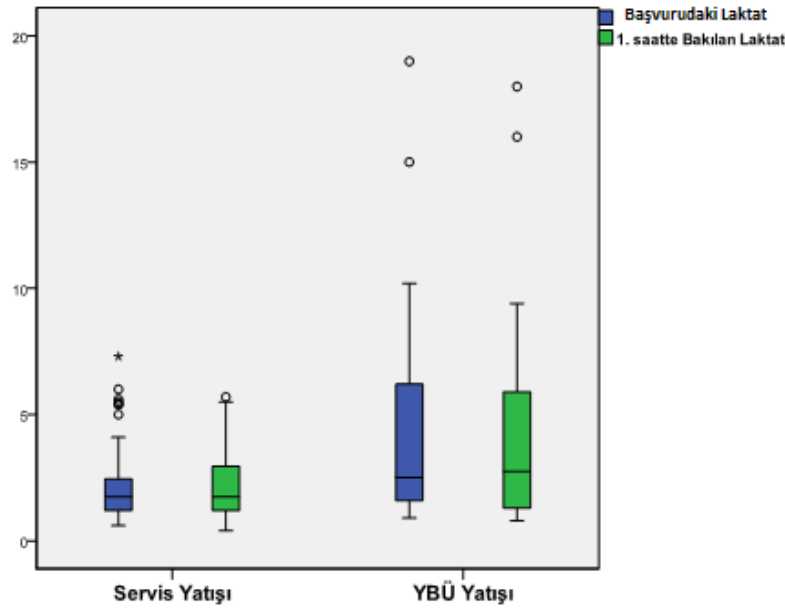
Değişkenler	Servis Yatışı (n=56)*	YBÜ Yatışı (n=46)*	Test Değeri	P**
SIRS	3,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,00-3,00)	0,190	0,849
Qsofa	2,00 (2,00-2,00)	2,50 (2,00-3,00)	3,436	0,001
NEWS2	9,50 (8,00-12,00)	12,00 (9,75-14,00)	3,077	0,002
Başvurudaki PVI	18,00 (15,00-23,00)	21,50 (17,00-32,00)	2,475	0,013
1. saat PVI	18,00 (15,25-22,00)	22,50 (17,00-29,25)	2,883	0,004
ΔPVI	1,00 (-1,00-2,00)	1,00 (-2,00-2,00)	0,953	0,340
Başvurudaki Laktat (mmol/L)	1,75 (1,20-2,47)	2,50 (1,55-6,20)	3,022	0,003
1. saat Laktat (mmol/L)	1,75 (1,20-2,97)	2,75 (1,30-5,95)	2,995	0,003
ΔLaktat	0,15 (-0,30-0,50)	0,10 (-0,32-0,60)	0,054	0,957
Başvurudaki PVI-laktat indeksi	0,30 (0,20-0,54)	0,62 (0,28-1,76)	3,124	0,002
1. saat PVI-laktat indeksi	0,30 (0,19-0,53)	0,56 (0,28-1,76)	3,154	0,002

*Ortanca (1-3. çeyrek) **: Mann Whitney U Testi

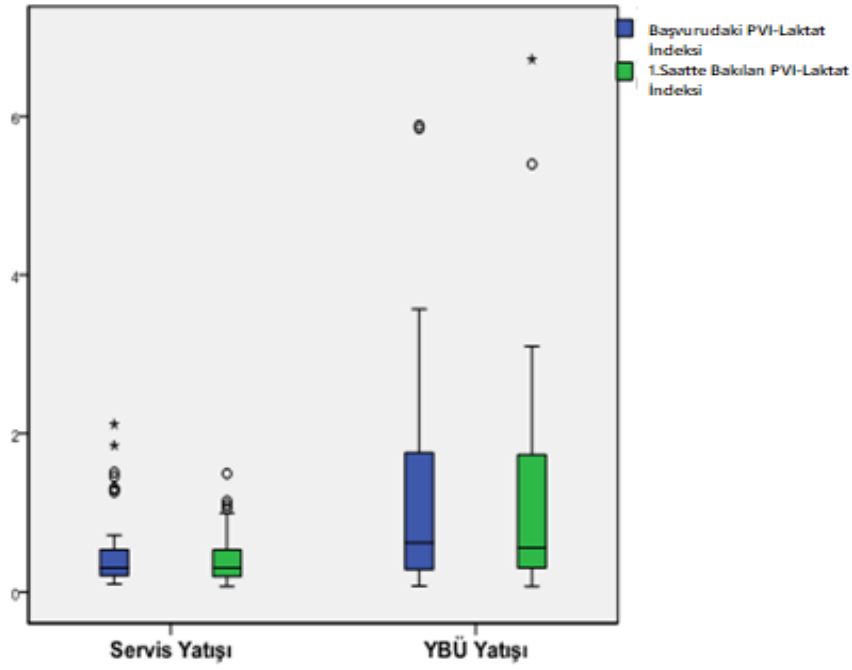
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, **SIRS:** Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik inflamasyon yanıtı), **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment (Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirme), **NEWS2:** National Early Warning Score (Ulusal erken uyarı skoru 2), **PVI:** Pleth Variability Index (Pleth variability indeksi)



Şekil 8. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvurudaki ve 1. Saatte Bakılan PVI Değerlerinin Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı



Şekil 9. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvurudaki ve 1. Saatte Bakılan Laktat Değerlerinin Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı



Şekil 10. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Başvuruda ve 1. Saatte Bakılan Pleth Variability İndeks/Laktat Oranının Servis ve YBÜ Yatışına Göre Dağılımı

Hastalardaki servis ve YBÜ yatışına göre verilen tedavi ve yatış süresinin dağılımında istatistikî fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Servis ve YBÜ Yatışına Göre Verilen Tedavilerin Dağılımı

Değişkenler	Servis Yatışı (n=56)*	YBÜ Yatışı (n=46)*	Test Değeri	P**
Toplam Verilen Sıvı Miktarı (mL/kg)	11,75 (10,00-13,42)	11,90 (9,95-15,10)	0,959	0,338
Yatış Süresi (gün)	9,00 (4,00-13,75)	9,50 (3,00-17,25)	0,115	0,909

*Ortanca (1-3. çeyrek)

** Mann Whitney U Testi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.5. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Hastane Sonlanımları

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda demografik ve komorbid hastalık özelliklerine göre taburculuk ve eksitus oranlarının dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Demografik Özelliklere ve Komorbid Hastalıklara Göre Taburculuk ile Eksitus Oranlarının Dağılımı

Değişkenler		Taburcu (n=66) (%)	Eksitus (n=36) (%)	Test Değeri	P
Cinsiyet	Kadın	22 (62,9)	13 (37,1)*	0,080	0,778 ¹
	Erkek	44 (65,7)	23 (34,3)*		
Yaş (yıl)		72,00 (59,00- 81,00)*	74,00 (66,00-82,50)*	0,722	0,471 ²
Malignite		31 (70,5)	13 (29,5)	1,120	0,290 ¹
Diyabetes Mellitus		18 (66,7)	9 (33,3)	0,062	0,804 ¹
Hipertansiyon		18 (69,2)	8 (30,8)	0,313	0,576 ¹
Koroner Arter Hastalığı		14 (60,9)	9 (39,1)	0,191	0,662 ¹
Diğer Hastalık		25 (65,8)	13 (34,2)	0,031	0,860 ¹

* Ortanca (1-3. çeyrek)

¹: Pearson Ki-kare Testi

²: Mann Whitney U Testi

Tedavi sonrası taburculuğu yapılan veya eksitus olan hastalardaki laboratuvar ve sepsis parametrelerinin dağılımı Tablo 19’de karşılaştırıldı. qSOFA, başvuruda bakılan PVI, 1. saatte bakılan PVI, başvuruda bakılan laktat, 1. saatte bakılan laktat, başvuruda bakılan PVI-laktat, 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksleri eksitus olan hastalarda taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,005$; $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,007$; $p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,001$). SIRS, NEWS 2, PVI ve

laktat farklarının taburculuk yapılan ve eksitus olan hastalarda istatistiki fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 19. Hastaların Kritik Hasta Değerlendirme Skorları, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerine Göre Taburculuk ve Eksitus Oranlarının Dağılımı

Değişkenler	Taburcu (n=66)	Eksitus (n=36)	Test Değeri	p*
SIRS	3,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,00-3,00)	0,053	0,957
qSOFA	2,00 (2,00-2,00)	2,50 (2,00-3,00)	2,800	0,005
NEWS2	11,00 (8,75-12,00)	11,00 (9,00-14,00)	1,466	0,143
Başvurudaki PVI	18,00 (15,00-22,00)	23,50 (17,00-32,75)	2,945	0,003
1. saat PVI	18,00 (15,00-23,00)	22,50 (18,00-30,00)	3,188	0,001
ΔPVI	1,00 (-1,00-2,00)	0,50 (-2,00-2,75)	0,495	0,621
Başvurudaki Laktat (mmol/L)	1,80 (1,20-2,50)	3,85 (1,45-5,95)	2,681	0,007
1. saat Laktat (mmol/L)	1,80 (1,10-3,00)	3,45 (1,50-5,85)	2,866	0,004
ΔLaktat	0,10 (-0,30-0,50)	0,25 (-0,37-0,57)	0,635	0,526
Başvurudaki PVI-laktat indeksi	0,32 (0,20-0,55)	0,75 (0,25-1,78)	3,141	0,002
1. saat PVI-laktat indeksi	0,32 (0,20-0,54)	0,79 (0,31-1,67)	3,141	0,001

* Ortanca (1-3. çeyrek)

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sistemik inflamasyon yanıtı), **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment (Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi),

NEWS2: National Early Warning Score (Ulusal erken uyarı skoru 2), **PVI:** Pleth Variability Index (Pleth variability indeksi)

Taburculuk ve eksitus durumuna göre verilen tedavi ve yatış süresinin dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalara Uygulanan Tedaviye Göre Taburculuk ve Eksitus Oranlarının Dağılımı

Değişkenler	Taburcu (n=66) (%)	Eksitus (n=36) (%)	Test Değeri	P
Toplam Verilen Sıvı Miktarı (mL/kg)	12,00 (10,00-14,00)*	10,75 (10,07-14,65)*	0,750	0,453 ²
Yatış Süresi (gün)	9,00 (4,00-14,00)*	9,50 (3,00-15,75)*	0,204	0,839 ²

*Ortanca (1-3. çeyrek)

¹: Pearson Ki-kare Testi

²: Mann Whitney U Testi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.6. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Verilen Sıvı Tedavisine Göre Laktat, Pleth Variability İndeks ve Pleth Variability İndeks-Laktat Değeri Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen sepsis hastalarına verilen sıvı tedavisinin ortanca değerine göre laboratuvar parametreleri dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$). Verilen sıvı tedavi miktarı $<11,75$ mL/kg olan hastalarda eksitus oranı sıvı tedavisi $\geq 11,75$ mL/kg olan hastalara kıyasla daha yüksek belirlendi ($p=0,013$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların Sıvı Tedavisine Göre Hastane Sonlanımının, Pleth Variability İndeks ve Laktat Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler		Sıvı Miktarı <11,75 (n=51) (%)	Sıvı Miktarı ≥11,75 (n=51)(%)	Test Değeri	P
Hastane	Taburcu	27 (52,9)	39 (76,5)	6,182	0,013¹
Sonlanımı	Eksitus	24 (47,1)	12 (23,5)		
ΔPVI		1,00 (-1,00-3,00)*	1,00 (-2,00-2,00)*	0,881	0,378 ²
ΔLaktat		0,20 (-0,10-0,50)*	-0,10 (-0,40-0,50)*	1,692	0,091 ²
Başvurudaki		0,34 (0,20-0,72)*	0,38 (0,24-1,31)*	0,847	0,397 ²
PVI-laktat indeksi					
1.saat		0,34 (0,20-0,74)*	0,43 (0,26-1,05)*	1,499	0,134 ²
PVI-laktat indeksi					

*Ortanca (1-3. çeyrek)

¹: Pearson Ki-kare Testi

²: Mann Whitney U Testi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Çalışmadaki hastalara ait sayısal değişkenler ile PVI, Laktat ve PVI-laktat parametrelerinin ilişkisi Tablo 22 ve Tablo 23 ile incelendi. Başvurudaki PVI değeri ile GKS, SKB, DKB arasında negatif yönlü, qSOFA arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,284; p=0,004; r=-0,279, p=0,005; r=-0,205; p=0,039; r=0,260; p=0,008). 1. saatte değerlendirilen PVI değeri ile GKS, DKB arasında negatif yönlü, QSOFA, NEWS 2, verilen sıvı miktarı arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,242;

p=0,014; r=-0,260, p=0,008; r=0,290; p=0,003; r=0,240; p=0,015; r=0,240; p=0,015). 1. saatte değerlendirilen PVI değeri ile SKB arasında negatif yönlü düşük-orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r =-0,316; p=0,001). Başvurudaki laktat düzeyi ile SKB, DKB arasında negatif yönlü, solunum sayısı ve qSOFA arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,204; p=0,040; r=-0,199, p=0,045; r=0,241; p=0,015; r=0,281; p=0,004). 1. saatte değerlendirilen laktat seviyesi ile GKS, SKB, DKB arasında negatif yönlü, qSOFA arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,214; p=0,030; r=-0,216, p=0,029; r=-0,228; p=0,021; r=0,266; p=0,007). Başvurudaki PVI-laktat düzeyi ile GKS, SKB, DKB arasında negatif yönlü, solunum sayısı ile pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,220; p=0,026; r=-0,256; p=0,009; r=-0,218; p=0,028; r=0,230; p=0,020). Başvurudaki PVI-laktat düzeyi ile qSOFA arasında pozitif yönlü düşük-orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (r=0,308; p=0,002). 1. saatte bakılan PVI-laktat düzeyi ile GKS, SKB, DKB arasında negatif yönlü, solunum sayısı, NEWS 2, sıvı miktarı ile pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,249; p=0,012; r=-0,266; p=0,007; r=-0,256; p=0,009; r=0,202; p=0,042; r=0,214; p=0,031; r=0,214; p=0,031). 1. saatte bakılan PVI-laktat düzeyi ile qSOFA arasında pozitif yönlü düşük-orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (r=0,304; p=0,002).

Tablo 22. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastalardan Elde Edilen Sayısal Değişkenler ile Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat İndeks Parametrelerinin İlişkisi

Değişkenler		Başvuru PVI	1. saat PVI	Başvuru Laktat	1. saat Laktat	Başvuru PVI- laktat indeksi	1. saat PVI- laktat indeksi
Yaş	R	0,019	0,009	-0,066	-0,115	-0,047	-0,072
(Yıl)	P	0,848	0,927	0,509	0,252	0,637	0,470
GKS	R	-0,284	-0,242	-0,159	-0,214	-0,220	-0,249
	P	0,004	0,014	0,454	0,030	0,026	0,012
SKB	R	-0,279	-0,316	-0,204	-0,216	-0,256	-0,266
(mmHg)	P	0,005	0,001	0,040	0,029	0,009	0,007
DKB	R	-0,205	-0,260	-0,199	-0,228	-0,218	-0,256
(mmHg)	P	0,039	0,008	0,045	0,021	0,028	0,009
Ateş (°C)	R	-0,068	-0,019	-0,075	-0,066	-0,083	-0,051
	P	0,497	0,851	0,454	0,511	0,407	0,610
Nabız (/dk)	R	0,097	0,081	0,170	0,172	0,152	0,156
	P	0,331	0,416	0,088	0,084	0,127	0,119
Solunum sayısı(/dk)	R	0,133	0,157	0,241	0,181	0,230	0,202
	P	0,184	0,115	0,015	0,069	0,020	0,042
SpO ₂ (%)	R	-0,027	-0,062	0,086	0,031	0,055	0,004
	P	0,786	0,535	0,392	0,754	0,585	0,966
Sıvı Miktarı	R	0,193	0,240	0,049	0,171	0,113	0,214
(mL/kg)	P	0,052	0,015	0,624	0,086	0,257	0,031
Yatış Süresi(gün)	R	0,067	0,069	0,041	-0,062	0,075	-0,006
	P	0,502	0,492	0,683	0,533	0,456	0,949

Spearman Korelasyon Testi, R=Korelasyon Katsayısı

GKS: Glaskow koma skalası, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **SpO₂:** Oksijen saturasyonu, **PVI:** Pleth Variability Index (Pleth variability indeksi)

Tablo 23. Hastaların Erken Uyarı Skorlama Değerleri ile Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat İndeks Parametrelerinin İlişkisi

Değişkenler		Başvuru PVI	1. saat PVI	Başvuru Laktat	1. saat Laktat	Başvuru PVI- laktat indeksi	1. saat PVI- laktat indeksi
SIRS	R	0,052	0,068	0,063	0,032	0,075	0,052
	P	0,603	0,496	0,530	0,753	0,452	0,604
qSOFA	R	0,260	0,290	0,281	0,266	0,308	0,304
	P	0,008	0,003	0,004	0,007	0,002	0,002
NEWS2	R	0,193	0,240	0,049	0,171	0,113	0,214
	P	0,052	0,015	0,624	0,086	0,257	0,031

Spearman Korelasyon Testi, R=Korelasyon Katsayısı

SIRS: Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik inflamasyon yanıtı), **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment (Hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi), **NEWS2:** National Early Warning Score (Ulusal erken uyarı skoru 2),

PVI, Laktat ve PVI-laktat indeks parametrelerinin prognozu tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı (Tablo 24). Başvurudaki PVI değeri için 21,50 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %77,42 sensitivite ve %72,73 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,677 (p=0,003; Güven Aralığı: 0,564-0,789) olarak bulundu. 1. Saatte bakılan PVI değeri için 19,50 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %68,18 sensitivite ve %66,67 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,691 (p=0,001; Güven Aralığı: 0, 582-0,800) olarak bulundu. Başvurudaki laktat değeri için 2,00 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %74,55 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,661 (p=0,007; Güven Aralığı: 0,540-0,782) olarak bulundu. 1. saatte bakılan laktat değeri için 2,55 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %62,12 sensitivite ve %69,7 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,672 (p=0,004; Güven Aralığı: 0,556-0,789) olarak bulundu. Başvurudaki PVI-laktat indeksi için 0,41 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %68,63 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,689 (p=0,002; Güven Aralığı: 0,574-0,804) olarak bulundu. 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksi için 0,44 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %66,67 sensitivite ve %68,18 spesifite ile ön görebileceği

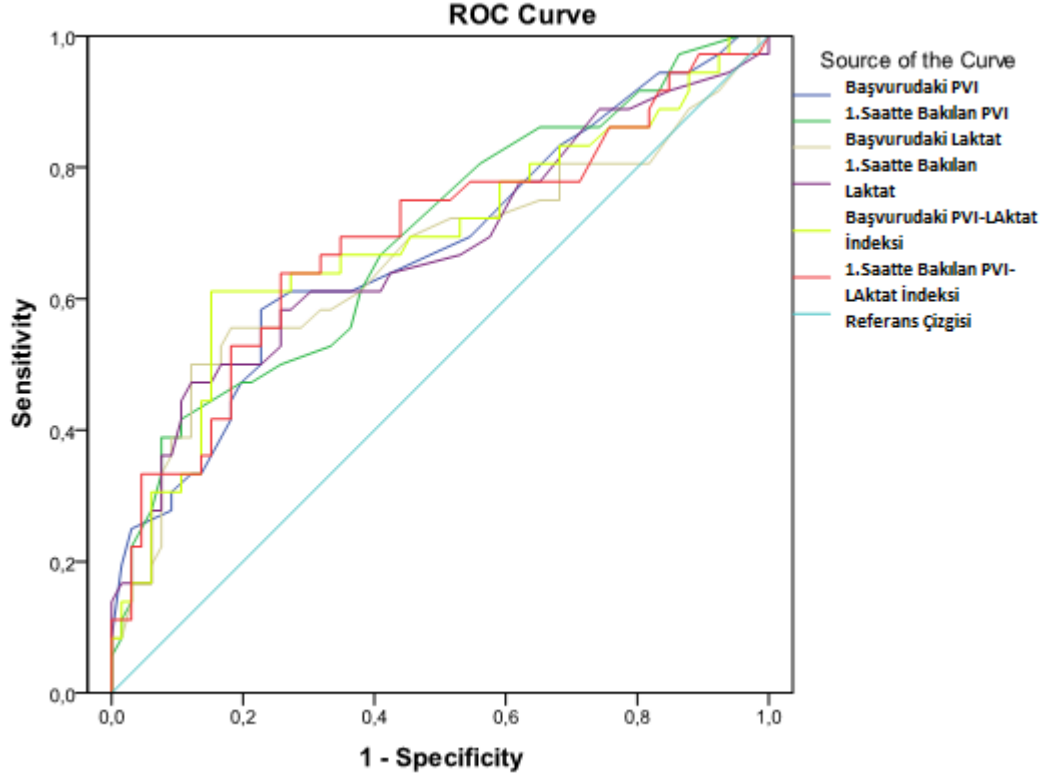
belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,691 (p=0,001; Güven Aralığı: 0,577-0,805) olarak bulundu (Şekil 10)(Tablo 24).

Tablo 24. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların Pleth Variability İndeks, Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat Parametrelerinin ROC Analiz Tablosu

	Başvuru PVI	1. saat PVI	Başvuru Laktat	1. saat Laktat	Başvuru PVI/Laktat İndeksi	1. saat PVI/Laktat İndeksi
Cut-off	≥21,50	≥19,50	≥2,00	≥2,55	≥0,41	≥0,44
Değeri						
AUC	0,677	0,691	0,661	0,672	0,689	0,691
(%95 CI)	(0,564- 0,789)	(0,582- 0,800)	(0,540- 0,782)	(0,556- 0,789)	(0,574- 0,804)	(0,577- 0,805)
Sensitivite	77,42	68,18	78,18	62,12	78,18	66,67
(%95 CI)	(68,93- 84,12)	(55,56- 79,11)	(68,61- 85,46)	(49,34- 73,78)	(68,61- 85,46)	(49,03- 81,44)
Spesifite	72,73	66,67	74,55	69,70	68,63	68,18
(%95 CI)	(60,36- 82,97)	(49,03- 81,44)	(65,11- 82,13)	(57,15- 80,41)	(58,69- 77,45)	(55,56- 79,11)
PPV (%95 CI)	55,00 (43,25- 66,22)	46,81 (37,00- 56,87)	46,81 (37,00- 56,87)	52,38 (41,24- 63,29)	51,06 (41,09- 60,95)	53,33 (42,84- 63,54)
NPV	77,42	74,55	74,55	76,67	78,18	78,95
(%95 CI)	(68,93- 84,12)	(65,11- 82,13)	(65,11- 82,13)	(67,92- 83,60)	(68,61- 85,46)	(69,66- 85,96)

CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer

PVI: Pleth Variability Index (Pleth variability indeksi)



Şekil 11. Sepsis Ön Tanısıyla Acil Servise Başvuran Hastaların, Pleth Variability İndeks Laktat ve Pleth Variability İndeks-Laktat İndeks Parametrelerinin ROC Analizi

3. TARTIŞMA

Sepsis, tıpta meydana gelen gelişmelere rağmen geniş popülasyonları etkileyen ve sağlık hizmeti sunumunu zorlayan ciddi bir sağlık problemidir. Her yıl 30 milyondan fazla insanı etkileyerek, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. [78] Hastaların birçoğu acil servise başvurusunda saptanmakta olup hastaların %80 kadarı ilk tedavisini acil serviste almaktadır. [79] Dolayısıyla hastaların mortalitelerinin öngörülüp hızlıca uygun ve etkili tedavisinin verilmesi büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda acil servise başvurup qSOFA kriterlerinden 2 veya üzerini, SIRS kriterlerinden 2 veya üzerini ve NEWS-2 kriterlerinden 4 veya üzerini sağlayarak sepsis ön tanısı alan 126 hastada, hastaya primer hekimi tarafından uygulanan sıvı tedavisi miktarı ile hastalardan başvuruda ve 1. Saatte bakılan PVI ve laktat değerlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Yine aynı hasta grubunda hastaların PVI ve laktat değerleriyle servis veya

yoğun bakım yatış oranları ve hastane içi mortalite açısından prognostik değerinin saptanması hedeflenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 102 hastanın yaş ortalaması $70,38 \pm 14,11$ yıl idi ve hastaların 67'si (%65,7) erkekti.

Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada yoğun bakım ünitesindeki hedefe yönelik erken tedavi ile resüsite edilen 65 ağır sepsis ve septik şok hastası dahil edilmiştir. Hayatta kalan ve kalmayanların laktat seviyelerinin değişimini karşılaştırmayı amaçladıkları bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 54 olup %57'si erkek olarak tespit edilmiştir. [80]

McCormackD ve arkadaşları acil servise başvuran sepsis hastalarında acil serviste şiddetli sepsiste mortalite skorunun (MISSED - Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department) genellenebilir olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya laktat düzeyi 4 mmol/L veya daha yüksek olarak tanımlanan ciddi sepsisli 182 hasta dahil edilmiştir. Yaptıkları bu çalışmada çalışmaya alınan hastaların ortalama yaş değeri 59.6 olarak bulunmuş olup hastaların %54'ü erkekti. [81]

Nyguen ve arkadaşları şiddetli sepsis ve septik şok tespit edilen 170 hastada yoğun bakım ünitesine yatıştan sonraki dört ardışık gün boyunca serum nöron spesifik enolaz ve S-100 beta protein düzeylerini kaydetmiştir. Bu değerleri kullanarak mortaliteyi öngörmeyi amaçladıkları prospektif çalışmada hastaların yaş ortalaması 66 olarak bulunmuş olup, hastaların %63'ü erkek olarak saptanmıştır. [82]

Rudd ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan araştırmada dünya genelinde sepsise bağlı ölümler erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. (164.2/100000) ve sepsise bağlı ölümlerin ileri yaşlarda arttığı ortaya konulmuştur.[83]

M.W. Wichman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada cerrahi yoğun bakımdaki sepsisli hastaların kadın/ erkek oranları kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda erkek cinsiyetin sepsis insidansının yüksek olduğu ancak mortalite üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. [84]

Sepsis, özellikle yaşlı, immunsupresif ve kritik hastalığı olan hastalarda yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir.[85] Yaptığımız literatür taramalarının sonuçlarına bakılarak çoğu hastalıkta olduğu gibi, sepsis hastalarının genel olarak yaşlı popülasyonda olduğu görüldü. Bunu, yaşlı hastaların komorbid hastalıkların çokluğu, çok sayıda ilaç

kullanımına bağlı bağışıklık sistemindeki azalmalar, özbakımın yaş ilerledikçe düşmesine bağlayabiliriz. Ayrıca cinsiyet oranı erkek cinsiyette daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak birbirine benzer bulundu ve bu sonuçların yaptığımız çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda glaskow koma skalası (GKS) ortanca 13,00 (12,00-14,00) olarak belirlendi. GKS düşüklüğü yoğun bakıma yatan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

Karvellas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis tanılı hastalarda bilinç değişikliğinin mortalite artışında bağımsız bir risk faktörü olarak saptamıştır. [86]

Bilinç değişikliği birçok hastalıkta olduğu gibi sepsiste de alert olunması gereken bir durumdur. Sepsiste en sık görülen merkezi sinir sistemi bulgusu bilinç durumu değişikliğidir. Oryantasyon bozukluğu, letarji, konfüzyon, ajitasyon, bilinçte küntlük şeklinde kendini gösterebilir. [87] Özellikle yaşlı hastalarda saptanan bilinç değişikliği, sepsisin erken bulgusu olabilir. Hastalık tedavi edilince serebral fonksiyonlar genellikle geri dönmekle birlikte, sepsis sonucu gelişen ensefalopatinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.[88] GKS düşüklüğü genel olarak kötü prognoz işareti olduğu için yoğun bakım ünitelerinde takibi daha uygundur. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi yapılan çalışmalarda GKS düşüklüğü olan hastaların yoğun bakıma yatış ve mortalite oranının yüksek olduğu görülmüştür.

Araştırmamıza dahil edilen hastalar komorbiditelerine göre değerlendirildiğinde en sık görülen %43.1 (n=44) ile maligniteydi. %26,5 (n=27) ile diyabetes mellitus ve %25,5 (n=26) ile hipertansiyon bunu izleyen hastalıklardı.

Chen YX ve arkadaşları acil servise başvuran ardışık 372 septik hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda sepsis ve septik şok gelişimi için bir belirteç olan adrenomedullinin prognostik değerini araştırmıştır. Yaptıkları bu prospektif çalışmada hipertansiyon (%59,2) ve diyabetes mellitusun (%50,7) en sık komorbid hastalıklar olduğu tespit edilmiştir. [89]

Ruangsomboon ve arkadaşları acil serviste sepsis şüphesi olan 1622 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda hızlı acil tıp skorunun (REMS) prognostik değerinin diğer erken uyarı skorlamalarından olan qSOFA, SIRS ve NEWS ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Çalışmalarına dahil ettikleri hastalarda

diyabetes mellitus tanılı hastaların oranı %31,6 ve hipertansiyon tanılı hastaların oranı ise %54,7 olarak saptanmıştır.[90]

Oghenekome ve arkadaşları 65 yaş ve üstü hastalarda bakteriyel enfeksiyonları teşhis etmek için kullanılan biyobelirteçleri değerlendirmek amacıyla bir meta-analiz yapmıştır. Çalışmaya bakteriyel enfeksiyonları teşhis etmek için değişen eşik değerlerde 51 biyobelirteç içeren 11034 katılımcıyı kapsayan 11 uygun çalışma dahil edilmiştir. Yapılan bu çalışmada diyabetes mellitus ve malignite en yaygın altta yatan hastalık olarak bulunmuştur.[91]

Drumheller BC ve arkadaşları üçüncü basamak bir acil serviste retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya protokolize resüsitasyon uygulanan şiddetli sepsis ve laktat ≥ 4.0 mmol/L veya septik şokta olan 411 hasta dahil edilmiştir. Hastane içi mortalite ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada en sık görülen komorbidite %40 oranında izlenen hipertansiyon olarak tespit edilmiştir.[92]

Birçok çalışmada, komorbiditelerin sepsis gelişiminde ve sepsis gelişen hastalarda oluşan mortalite üzerine etkisinin olduğu belirtilmiştir. Özellikle diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, hiposplenizm ve malignite gibi bağışıklığı baskılanmış hastalıklarda sepsis gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir.[93] Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde, çalışmamıza da uyumlu olarak literatürde en sık görülen ek hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve malignite olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda malignitenin daha ön planda olmasında, hastanemizin onkoloji ünitesini barındırması ve fazla sayıda takipli onkoloji hastasının olmasının da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda qSOFA ve NEWS2 değeri yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalarda servis yatışı yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ancak SIRS değerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. qSOFA değeri eksitus olan hastalarda taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun aksine SIRS ve NEWS2 değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Singer AJ ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmaya 22530 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda qSOFA skorunun, mortaliteye, yoğun bakım yatışı ve hastaneye yatış süresi ile doğrudan bağlantılı olduğu görülmüştür. [94]

Seymour ve arkadaşları sepsis hastalarında skorlamaların hastane içi mortalite ve yoğun bakımda kalış sürelerini öngörmek amacıyla 74000'den fazla hastayı içeren

retrospektif bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada SIRS, qSOFA ve SOFA kriterlerini karşılaştırmıştır. Yapılan çalışma sonucunda sepsis tanımında SIRS kriterlerinin yerinin olmadığını, qSOFA skorunun sepsis şüphesinde kullanılacak daha uygun bir kriter bütünü olduğunu ve 2 ve üzeri puanın tanı değeri olduğu, hastane içi mortalite ve yoğun bakım kalış süresini öngörmede daha isabetli olduğunu saptamıştır. [2]

Anand V ve arkadaşları tarafından 2012-2015 yılları arasında 85 hastanenin verileri taranarak yapılan epidemiyoloji çalışmasında hastaların qSOFA değerlendirilmesi yapılmış olup %27'sinde ≥ 2 olarak saptanmıştır. Sepsis tanısında qSOFA sensitivitesi %62,8, pozitif prediktif değer ise %17,4 olarak bulunmuştur. [95]

Goulden R. ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada qSOFA, SIRS ve NEWS skorları, sepsis tanısıyla takip edilen 1818 hastanın mortalite ve yoğun bakım yatış açısından karşılaştırılmıştır. Mortalite ve yoğun bakım yatışı açısından sensitivitesi ve spesifitesi değerlendirildiğinde; qSOFA, SIRS ve NEWS için sensitiviteleri sırasıyla %37, %80 ve %74 olarak bulunmuş olup spesifiteleri yine sırasıyla %79, %21, %43 olarak hesaplanmış ve benzer olarak bulunmuştur. [96]

Vincent JL ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede qSOFA ve SIRS kriterlerinin sepsis tanımında ve mortalite öngörüsünde karşılaştırması yapılmıştır. Ancak elde edilen sonuçlarla qSOFA kriterlerinin SIRS kriterlerinin yerini alamayacağı, yetersiz kalacağı belirtilmiştir. [97]

Acil servise başvuran hastaların triyajını yapmak hasta yönetiminin seri olması açısından önem arz etmektedir. Bu sebeple hastaların daha iyi bir şekilde triyajını sağlamak için çok sayıda triyaj sistemi geliştirilmiştir ancak hastaların yoğun bakıma yatış ya da mortalite oranını öngörmek amacıyla özel bir skarlama sistemi bulunmamaktadır. Skarlama sistemleri genelde hastane yatışlarında hastaların takibinde klinik bozulmayı tahmin etmede kullanılırken artık hastaneye başvuru sürecinde de triyaj amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, acil servise başvuruda, triyaj için hasta değerlendirmede erken uyarı skorlarının kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. [98] Çalışmamızda kullanılan qSOFA, SIRS ve NEWS2 olmak üzere 3 farklı skarlama sistemlerinden kullanımı daha pratik olan qSOFA'nın ön plana çıktığı izlendi. Yapılan çalışmaların bir kısmı bunu desteklerken, bir kısmı aksi yönde olduğunu savunmaktadır. Literatür taraması sonucunda skarlama sistemleri hakkında henüz ortak bir paydada buluşamadığı saptandı.

Çalışmamızda verilen sıvı tedavi miktarı $<11,75$ mL/kg olan hastalarda eksitus oranı sıvı tedavisi $\geq 11,75$ mL/kg olan hastalara kıyasla daha yüksek belirlendi ($p=0,013$)

Rivers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların acil serviste geçirdikleri 6 saat boyunca uygun sıvı tedavisi, inotrop ve vazopressör ilaçlarla hipotansiyonun engellenmesi sonucu hastaların yoğun bakım ihtiyacının azaldığı ve mortaliteyi %16 oranında azalttığı rapor edilmiştir. [99]

Brotfain ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada, yoğun bakımda yatan sepsis hastaları üzerindeki agresif sıvı resüsitasyonunun mortalitenin azaltılması üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. [100]

Acheampong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 173 sepsisli yoğun bakım hastasında sıvı resüsitasyonunun mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda yapılan agresif sıvı resüsitasyonu sonucu oluşan pozitif sıvı dengesinin hastalarda prognozu kötüleştirdiği saptanmıştır. [101]

Sepsis hastalarında sıvı yönetimi şoka ilerlemesini önlemek, hastanın mortalitesini azaltmak amacıyla uygun bir şekilde yapılmalıdır. Agresif sıvı yönetimi sonucu geri dönebilen şok ile ilerleyici dekompanseasyon ve geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşumu arasındaki zaman aralığı oldukça kısadır. [102] Sıvı tedavisinde hedef sonlanım noktası çok önemlidir. Yetersiz sıvı yönetiminin zararlı olması kadar, agresif sıvı tedavisinin de zararları vardır. Hipoperfüzyon; doku hipoksisi, inflamasyon ve çoklu organ yetmezliğine gidişata neden olacağı için sıvı tedavisinin olmasının gerekliliği kadar, hemodilüsyona bağlı oksijen transportu, bozulmuş oksijen difüzyonu, tüm dokularda gelişen interstisyel ödem ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili bulunması nedeniyle aşırı sıvı tedavisinden de kaçınılması da önem arz eder. [103] Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, sepsiste sıvı tedavisi yönetiminde agresif bir protokolün önerildiği birçok çalışma varken, pozitif sıvı dengesine sebebiyet veren aşırı sıvı yüklemesinin uygun olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar son kılavuzlarda sıvı tedavisinde dengeli bir protokol önerilse de bu konuda daha kapsamların daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada sepsis ile takip edilen hastaların %54,9'unun ($n=55$) servise, %45,1'inin ($n=46$) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldığı kaydedildi. Tüm hastaların %64,7'sinin ($n=66$) taburcu edildiği, %35,3'ünün eksitus olduğu belirlendi. Ayrıca hastaların hastanede ortalama yatış süresinin 9,00 (4,00-14,25) gün olduğu saptandı.

Xie ve arkadaşlarının yaptığı, çok merkezli çalışmada 20322 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 90 günlük mortalite oranı %35.5 olarak saptanmıştır. [104]

Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yoğun bakımdaki 65 ağır sepsis tanılı hastanın standart baz fazlalığı ve serum laktat seviyelerinin seyrini ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda hastaların mortalitesi %38 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların yoğun bakım ünitesinde kalma süresinin ortanca değeri 10 gün olarak kaydedilmiştir. [105]

Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde şiddetli sepsis ve septik şokun epidemiyolojisini ve sonuçlarını ve ayrıca mortalitenin bağımsız belirleyicilerini tanımlamak amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresinin ortancası 7 gün olarak bulunmuştur.[106]

Sepsis gerek hastaların komorbiditelerinin olması, gerek ileri yaş olmaları, gerek başvurularının ve tedavilerinin geç dönemde olması gibi sebeplerden dolayı çoklu organ yetmezliği sonucunda yüksek mortalite oranı gösteren bir klinikte. Özellikle septik şoktaki hastaların yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğunu ve mortalitesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar literatürde fazlaca sayıda mevcuttur. [107] Yapılan çalışmalar sonucunda hastaların mortalite oranları ve yoğun bakım yatış oranlarına bakıldığında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bulunmuştur. Yaklaşık %35'lik bir mortalite oranı ve yaklaşık 9-10 günlük yoğun bakım yatışı olması hastaların ciddiyetini fazlasıyla ortaya koymaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların başvuruda bakılan laktat 1,90 (1,20-4,45) mmol/L, sıvı replasmanı sonrası 1. saatte bakılan laktat 1,85 (1,20-4,12) mmol/L olarak belirlendi. Başvurudaki laktat, 1. saatte bakılan laktat değerleri eksitus olan hastalarda taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Başvurudaki laktat değeri için 2,00 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %74,55 spesifite ile ön görebileceği belirlendi.

Chelb R.B. ve arkadaşlarının acil servise başvuran kritik hastalarda başlangıç serum laktat seviyesinin hastane mortalitesi ile bağımsız olarak ilişkili olup olmadığını araştırmak için yaptığı retrospektif çalışmada 450 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar laktat düzeylerine göre <2mmol /L, 2-4 mmol/L ve >4 mmol/L olarak sınıflandırılmıştır. Mortalite laktat <2 mmol /L olan grupta %2,7 , 2-4 mmol/L olan grupta %12, >4 mmol/L olan grupta ise %40,7 olarak saptanmıştır. [108]

Oh ve arkadaşları acil servise başvuran ve subaraknoid kanama tespit edilen 189 hastada yapılan retrospektif çalışmada başvuru laktat değerinin hastane içi mortaliteyi öngörmeyi amaçlamıştır. Subaraknoid kanamada mortaliteyi öngörmek için serum laktat seviyesinin kullanımına ilişkin ROC eğrisinin altındaki alan (AUC) değeri 0.815 olarak kaydedilmiştir. ($p < 0,001$) Laktat düzeyinin mortalitenin erken tahmininde yararlı bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır. [109]

Vanni ve arkadaşları acil servise başvuran semptomatik, objektif olarak doğrulanmış pulmoner emboli hastalarını incelemiştir. Çalışmaya 2 mmol/L'ye eşit veya daha büyük laktat değerlerini sağlayan 270 hasta dahil edilmiştir. Şok, hipotansiyon, sağ taraflı ventriküler disfonksiyon belirteçlerinden bağımsız olarak 30 günlük mortalite için laktat düzeyi %82,4 oranında sensitivite ve %73,5 oranında spesifite göstermiştir. [110]

Mikkelsen ve arkadaşları ağır sepsis ile acil servise başvuran 830 hastada başlangıç serum laktat düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkinin organ disfonksiyonu ve şoktan bağımsız olup olmadığını belirlemek amacıyla retrospektif bir çalışma yapmıştır. Çalışmanın sonucunda başlangıç serum laktatı, belirgin disfonksiyonu ve şoktan bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada ortalama laktat düzeyini 2,9 mmol/L olarak tespit edilmiştir. [42]

Rabello ve arkadaşları acil servisten ciddi sepsis veya septik şok nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen 443 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Dahil edilen hastalarda başvuruda bakılan laktat değeri ile 28 günlük mortaliteyi öngörmek hedeflenmiştir. Yapılan bu retrospektif araştırmada laktat seviyesi 2,5 mmol/L üzerinde ve altında olan iki grup oluşturulmuştur. Laktat seviyesi 2,5 mmol/L üzerinde olan grubun mortalitesi %16,5 olarak saptanırken, 2,5 mmol/L altında olan grubun mortalitesi %5,8 olarak bulunmuştur. [111]

Varis E. ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli prospektif gözlemsel araştırmada, septik şoktaki 496 hasta üzerinde yoğun bakımda kalış süresi boyunca tekrarlayan laktat ölçümlerini analiz etmiştir. Hastaların 90 günlük mortalitesini ve laktatın normal değerlere ulaşması ile hastaların iyileşmesinin korelasyonunu araştırmıştır. Yapılan araştırma sonucunda başvuru laktatı > 2 mmol/L olan hastaların 90 günlük mortalitesi, başvuru laktatı ≤ 2 mmol/L olanlara göre yüksek saptanmıştır. (%43,4 - %22,6, $p < 0,001$) [112]

Walaa S. Khater ve arkadaşları 65 yaş üzeri hastalar üzerinde yaptığı çalışmada; 40 sepsis hastası ve 40 sağlıklı gönüllüde çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) ve serum laktatının tanısal değeri ve bunların mortaliteyi tahmin etme kapasitelerini

ve SOFA(Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skoruyla korelasyonunu değerlendirmiştir. Serum laktat düzeyleri sepsis hastalarında 3 ± 2.52 mmol/L, sağlıklı gönüllülerde $1,2 \pm 0,5$ mmol/L olarak kaydedilmiştir. Mortalite açısından bakıldığında ise laktat seviyesi 2,2 mmol/L'lik bir kesme değeri, % 66,7 duyarlılığa ve % 81 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur.[113]

Chukwulebe ve arkadaşları acil servise başvuran ve sepsis ön tanısı ile takip edilen 50 hasta üzerinde prospektif bir çalışma yürütmüştür. Yapılan çalışmada 32 (%64) hasta yatış yapılarak takip edilmiştir. Hastalardan başvuru sırasında bakılan laktat düzeyi hastanede yatırılan ve acilden taburcu edilen hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. ($p < 0.001$) [114]

Sepsiste hiperlaktatemi, doku perfüzyonunu ve oksijenizasyonun eksikliği sonucunda oluşan anaerobik metabolizma artışının göstergesi olarak bulunmuştur. [115] Artmış laktat düzeyinin; sepsis dışında da travma, çoklu organ yetmezliği gibi bazı hasta popülasyonlarında morbidite ve mortalite artışıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.[116] Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, laktat değerlerinin hastanın mortalitesini öngörmek ve hastanede kalış süresi boyunca takip etmek amacıyla kullanılabilecek bir parametre olduğunu ortaya koydu. Literatür incelemesinde yapılan çalışmalar laktat düzeyinin hastanın mortalitesi ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Genel olarak 2 mmol/L üzerinin mortaliteyi ön görebileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Spesifite ve sensitivite sonuçlarında ise değişken değerler saptanmıştır ancak çalışmamızla genel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Başvurudaki PVI değeri 19,00 (16,00-27,00) olarak bulunurken sıvı replasmanı sonrası 1. Saatte bakılan PVI değeri 18,50 (16,00-27,00) olarak istatistiksel olarak daha düşük bir değerde bulundu. Başvurudaki PVI değeri için 21,50 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %77,42 sensitivite ve %72,73 spesifite ile ön görebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,677 ($p=0,003$; Güven Aralığı: 0,564-0,789) olarak bulundu. Δ PVI ve Δ laktat değeri verilen sıvı tedavisinin ortanca değerinin altında ve üstünde kalan değerlerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Cannesson ve arkadaşları koroner arter bypass greftlemesi ameliyatı olan mekanik ventilasyon altındaki 25 hastada, pleth variability indeks değerinin genel anestezi indüksiyonundan sonra sıvı yanıtılığını öngörme derecesini değerlendirmiştir ve diğer dinamik parametrelerle karşılaştırmıştır. Hastalara 500 mL %6 hetastarch vermeden önce ve

verdikten sonra kardiyak indeks, arter nabız basıncı solunumsal değişkenliği ve pleth variability indeks değeri ölçülmüştür. Sıvı replasmanı öncesi pleth variability indeks 14 olması yanıt verenler ve vermeyenleri %81 duyarlılık ve %100 özgüllük ile ayırmıştır. Bu çalışma sonucunda pleth variability indeksin genel anestezi sırasında mekanik olarak ventile edilen hastalarda sıvı tedavisine yanıtın öngörülebilirliğini invaziv olmayan bir yöntemle saptayabileceğini öne sürmüştür.[117]

Çevikkalp ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada ortopedik spinal cerrahi olgularında operasyon sırasında sıvı yönetimini değerlendirmede pleth variability indeksin etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan 100 hastadan pleth variability indeks değeri 14'ün üzerinde olanlara 250 ml kristalloid 5 dakikada infüze edilecek şekilde verilmiştir. Pleth variability indeks değeri 14'ün altında olan hastalara 4 mL/kg/sa sıvı replasmanı yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar; pleth variability indeks değerlendirilmesinin santral venöz basınç monitörizasyonundan daha etkin olduğunu göstermiştir. Ayrıca kardiyak stabilizasyonun daha az sıvı replasmanı ile sağlanabildiği izlenmiştir. [118]

Loupec ve arkadaşları, dolaşım yetmezliği olan mekanik ventile edilen hastalarda pleth variability indeks değerinin sıvı yanıtılılığının öngörülmesindeki etkinliğini saptamak amacıyla 40 hasta ile çalışma yapmıştır. Yetersiz doku perfüzyon bulguları saptanan bu hastalarda sıvı replasmanı yapılırken bazal kardiyak output ve pleth variability indeks ölçümleri yapılmıştır. Sıvı yanıtılılığı olarak kardiyak outputun %15'ten fazla artması olarak tanımlanmıştır. Sıvıya yanıt verenlerin bazal pleth variability indeks değeri ve pleth variability indeks değişimleri sıvıya yanıt vermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıyken, pleth variability indeks değerinin %17 eşik değeri, sıvıya yanıt verenlerle vermeyenleri %95 duyarlılık ve %91 özgüllük ile tanımlamıştır. [119]

Schoonjans ve arkadaşları sağlıklı kan vericisi ve diyalize giren stabil kronik böbrek yetmezliği hastası ile yaptıkları çalışmada, spontan soluyan hastalarda hipovolemiyi öngörmedeki değerini gözlemlemiştir. Pleth variability indeks ve pasif bacak kaldırma testi ile tetiklenmiş nabız basıncı değişkenliği birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan iki grupta da volüm kaybı esnasında pleth variability indeks istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Elde edilen veriler sonucunda, pleth variability indeks eşik değeri 19 olarak değerlendirilmiş olup %45 duyarlılık ve %75 özgüllük gösterilmiştir. [120]

Küpeli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya spinal anestezi altında kalça kırığı operasyonu planlanan 65 yaş üzeri 94 hasta dahil edilmiştir. Spinal anestezi sonrası

gelişecek hipotansiyon ile hastaların pleth variability indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve sıvı yanıtının saptanması amaçlanmıştır. Hastaların %56,4'ünde spinal anestezi sonrası hipotansiyon geliştiği izlenmiştir. Pleth variability indeks ve spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon arasında negatif ancak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Volüm kaybı sonucu, hipotansiyonu olan hastalarda pleth variability indekste bir artış ve sıvı replasmanı sonrasında azalma izlenmiştir. [121]

Nilsson ve arkadaşları 18-27 yaş arası 14 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada spontan soluyan insanlarda pleth variability indeks değerinin hipovolemiyi tespit etmede etkinliği değerlendirilmiştir. Standardize edilmiş bir hipovolemi oluşturabilmek amacıyla alt vücut negatif basıncı (Lower Body Negative Pressure – LNBP) kullanılmıştır. Volum açısından bazal durum-0 mmHg, 40 mmHg LNBP, 15 mmHg LNBP, LNBP'den sonra-0 mmHg olarak 4 ayrı grup oluşturulmuştur. Sonuç olarak daha yüksek LNBP kullanıldığı zaman pleth variability indeks değerinin anlamlı şekilde arttığı izlenmiştir. Ancak spontan soluyan gruplarda hipovolemi tespiti için kullanılabileceği fakat her insanda anlamlı sonuç vermeyeceğini belirtmişlerdir. [122]

Araştırmamızda elde edilen verilerle literatür çalışmalarında elde edilen veriler karşılaştırıldığında sıvı resüsitasyonun PVI değerinde azalmaya yol açarak negatif korelasyonunun sıvı replasman tedavisinin yönetiminde kullanılabileceği konusunda benzer sonuçlandığı gözlemlendi. Literatürde yapılan çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da PVI değerinin yüksek olmasının hastanın sıvıya yanıt oranını gösterebileceğini ve mortalite yüksekliğinin öngörülebileceği saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavisine tarafımızca müdahalede bulunulmamış olup primer hekimi tarafından verilen sıvı miktarı yaklaşık 12 mL/kg olarak izlenmiştir. Elde edilen bu miktar ile değerlendirildiğinde ilk bir saatte 12 mL/kg üzerinde olan hastalarda PVI değerinde azalmaya yol açtığı ve bunun da mortalitenin azalmasına olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Ancak gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle sıvı tedavisinin üst sınırının ne kadar olması gerektiği belirlenememiştir.

Çalışmamız, literatürdeki sepsis hastaları üzerinde sıvı tedavisinin pleth variability indeks temelli yönetilmesi ile ilgili yapılan sayılı çalışmalardandır. Dolayısıyla sepsis hastalarının yüksek mortaliteye ve sıvı açığına sahip olması nedeniyle yapılan çalışmalarla kıyaslandığında; çalışmamızdaki cut-off değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda 1. saatte bakılan laktat, başvuruda bakılan PVI-laktat, 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksleri eksitus olan hastalarda taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde yüksek bulundu. Başvurudaki PVI-laktat indeksi için 0,41 ve daha yüksek değerlerin mortaliteyi %78,18 sensitivite ve %68,63 spesifite ile n görebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,689 ($p=0,002$; Güven Aralığı: 0,574-0,804) olarak bulundu. Başvuruda bakılan PVI, 1. saatte bakılan PVI, başvuruda bakılan laktat, 1. saatte bakılan laktat, başvuruda bakılan PVI-laktat, 1. saatte bakılan PVI-laktat indeksleri eksitus olan hastalarda taburcu edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,007$; $p=0,004$; $p=0,002$; $p=0,001$).

Yu ve arkadaşlarının majör abdominal cerrahi geçiren 30 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada, ortalama arter basıncının yanında pleth variability indeks ile sıvı takibi yapılan hastalarda, sadece ortalama arter basıncı ile değerlendirilen hastalara oranla daha az miktarda sıvı resüsitasyonu ile hemodinami stabilizasyonu sağlandığı izlenmiştir. Ayrıca operasyonun 1. Saatinde pleth variability indeks ölçümü yapılarak sıvı resüsitasyonu yapılan hastalarda, yapılmayan hastalara göre laktat seviyelerinin daha düşük olduğu grlmştir. [123]

Kritik hastalarda hemodinamiyi sağlamak tedavi nceliklerindendir ve bu durumun kontrollü bir şekilde yapılması gereklidir. Bu amaçla üzerinde birçok çalışma olan pleth variability indeks, vücuttaki sıvı açığını ve sıvı resüsitasyonu sonrası yanıtını gösteren noninvaziv bir yöntemdir. Hedefe yönelik sıvı tedavisi anında sıvıya yanıtılığın varlığını göstermek için kullanılan bir hemodinamik gösterge olarak gösterilebilir. [124] Yapılan birçok çalışmada pleth variability indeks değeri kullanılarak sıvı resüsitasyonunun sağlandığı hastalarda olumlu sonuçlar alındığı izlendi. Bizim alışmamızda ise sıvı tedavisinin miktarına müdahale edilmeden kayıt altına alındığı için bu yönde bir sonuç elde edilememiştir. Ancak hastalara uygulanan sıvı tedavisi sonrasında pleth variability indeks değerinde düşme ile alakalı korelasyon izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. Bunun yanısıra pleth variability indeks değerinin yoğun bakıma yatan ve eksitus olan hastalarda daha yüksek olması sebebiyle hastaların yoğun bakıma yatış oranlarını ve mortalitesini öngörme açısından kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca alışmamızda laktat ile PVI değerinin birlikte kullanılmasının uygunluğu açısından PVI-laktat indeksi olarak bir değer hesaplanmış olup tek başına laktat veya tek başına PVI değişimi yerine bu değerinin kullanılmasının istatistiksel olarak daha anlamli olduğu izlendi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya kontrol grubunun olmaması, verilen sıvı tedavisine müdahale edilmeden kaydedilerek, bu değerler üzerinden çalışma yapılması nedeniyle sıvı yanıtlılığını tam olarak ortaya koymada yetersiz kalmıştır. Ayrıca hasta sayısındaki sınırlılık araştırmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Benzer konulu daha geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sepsis günümüzde çok yaygın olup hala önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Erkek cinsiyet ve ileri yaş sepsis hastaları için ciddi risk faktörlerindendir. Bunların yanında özellikle malignite, diyabet ve hipertansiyon olmak üzere komorbid hastalık varlığı da risk faktörleri arasındadır.

Sepsisin mortalitesinin yüksek olması nedeniyle hastaların erken tanı ve uygun hızlı tedavi alması önem arz etmektedir. Bu sebeple hastaların tanı aşamasında ve mortalite öngörüsü yapılması sürecinde skorelama sistemlerini kullanmak, hastanın yönetim sürecini hızlandırır. Çalışmamızda skorelama yöntemlerinden SIRS, NEWS2 ve qSOFA kullanılmış olup mortaliteyi gösterme açısından qSOFA kriterlerinin ön plana çıktığı görüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında, laktat değerlerinin hastanın mortalitesini öngörmek ve hastanede kalış süresi boyunca takip etmek amacıyla kullanılabilecek bir parametre olduğu ortaya konuldu.

Çalışmamız literatürdeki sepsis hastaları üzerinde pleth variability indeks ile yapılan sayılı çalışmalardan olup sıvı resüsitasyonunun pleth variability indeks değerinde azalmaya yol açarak sıvı replasman tedavisi yönetiminde kullanılabileceği gözlemlendi. Ancak sıvı yönetiminin yaptığımız çalışmada herhangi bir müdahalede bulunulmayıp primer hekiminin uyguladığı tedavi verilerinden alınmış olması nedeniyle hastalar arasında kıyaslama yapılması net olarak mümkün olmadı. Bu nedenle verilen sıvı miktarının pleth variability indeks üzerindeki etkisi tam olarak çalışmamızda belirlenemedi. Ancak pleth variability indeks değerinin yüksek olmasının hastanın sıvıya yanıt gösterebileceği ve mortalitenin öngörüsü konusunda katkı sağlayabileceği saptandı.

Çalışmamızın ana amaçlarından olan laktat ile pleth variability indeks değerinin birlikte kullanılmasının uygunluğu açısından PVI-laktat indeksi olarak bir değer

hesaplanmış olup tek başına laktat veya tek başına PVI değişimi yerine bu değerinin kullanılmasının istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu izlendi.

Ayrıca sonuçlarımıza göre pleth variability indeks kullanılarak yapılan mortaliteyi öngörme ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup bu konuda daha kapsamlı araştırmalar yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] M. Shankar-Hari vd., “Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, *JAMA*, c. 315, sy 8, ss. 775-787, Şub. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.0289.
- [2] C. W. Seymour vd., “Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, *JAMA*, c. 315, sy 8, ss. 762-774, Şub. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.0288.
- [3] G. S. Martin, “Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes”, *Expert Rev Anti Infect Ther*, c. 10, sy 6, ss. 701-706, Haz. 2012, doi: 10.1586/ERI.12.50.
- [4] I. Umbro, G. Gentile, F. Tinti, P. Muiesan, ve A. P. Mitterhofer, “Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury”, *Journal of Infection*, c. 72, sy 2, ss. 131-142, Şub. 2016, doi: 10.1016/j.jinf.2015.11.008.
- [5] J. L. Vincent vd., “Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study”, *Crit Care Med*, c. 34, sy 2, ss. 344-353, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
- [6] M. ERSEL, M. A. TUNÇ, A. YÜRÜKTÜMEN, M. SEVER, S. YANTURALI, ve Ö. KARCIOĞLU, “Bir acil servisin kullanım özellikleri ve başvuran hastaların aciliyetinin hekim ve hasta açısından değerlendirilmesi”, *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, c. 6, sy 1, ss. 25-35, 2006, Erişim: 14 Şubat 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://search/yayin/detay/61437>
- [7] H. E. Wang, N. I. Shapiro, D. C. Angus, ve D. M. Yealy, “National estimates of severe sepsis in United States emergency departments”, *Crit Care Med*, c. 35, sy 8, ss. 1928-1936, Ağu. 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000277043.85378.C1.
- [8] A. Rhodes vd., “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”, *Crit Care Med*, c. 45, sy 3, ss. 486-552, Mar. 2017, doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [9] L. Evans vd., “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021”, *Crit Care Med*, c. 49, sy 11, ss. E1063-E1143, Kas. 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.

- [10] K. Musikatavorn vd., “Randomized Controlled Trial of Ultrasound-guided Fluid Resuscitation of Sepsis-Induced Hypoperfusion and Septic Shock”, *West J Emerg Med*, c. 22, sy 2, ss. 369-378, Mar. 2021, doi: 10.5811/WESTJEM.2020.11.48571.
- [11] B. Tavernier, O. Makhotine, G. Lebuffe, J. Dupont, ve P. Scherpereel, “Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension”, *Anesthesiology*, c. 89, sy 6, ss. 1313-1321, Ara. 1998, doi: 10.1097/00000542-199812000-00007.
- [12] S. Geroulanos, E. T. Douka, S. Geroulanos, ve E. T. Douka, “Historical perspective of the word ‘sepsis’”, *Intensive Care Medicine* 2006 32:12, c. 32, sy 12, ss. 2077-2077, Eki. 2006, doi: 10.1007/S00134-006-0392-2.
- [13] D. J. Funk, J. E. Parrillo, ve A. Kumar, “Sepsis and septic shock: a history”, *Crit Care Clin*, c. 25, sy 1, ss. 83-101, Oca. 2009, doi: 10.1016/J.CCC.2008.12.003.
- [14] S. M. Ayres, “SCCM’s new horizons conference on sepsis and septic shock”, *Crit Care Med*, c. 13, sy 10, ss. 864-866, 1985, doi: 10.1097/00003246-198510000-00020.
- [15] M. M. Levy vd., “2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference”, *Intensive Care Med*, c. 29, sy 4, ss. 530-538, Nis. 2003, doi: 10.1007/S00134-003-1662-X.
- [16] R. P. Dellinger vd., “Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012”, *Crit Care Med*, c. 41, sy 2, ss. 580-637, 2013, doi: 10.1097/CCM.0B013E31827E83AF.
- [17] M. Cecconi, L. Evans, M. Levy, ve A. Rhodes, “Sepsis and septic shock”, *Lancet*, c. 392, sy 10141, ss. 75-87, Tem. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [18] A. Rhodes vd., “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016”, *Intensive Care Med*, c. 43, sy 3, ss. 304-377, Mar. 2017, doi: 10.1007/S00134-017-4683-6.
- [19] M. Singer vd., “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, *JAMA*, c. 315, sy 8, ss. 801-810, Şub. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.0287.
- [20] G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, ve M. Moss, “The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000”, *N Engl J Med*, c. 348, sy 16, ss. 1546-1554, Nis. 2003, doi: 10.1056/NEJMOA022139.

- [21] K. M. Kaukonen, M. Bailey, S. Suzuki, D. Pilcher, ve R. Bellomo, “Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012”, *JAMA*, c. 311, sy 13, ss. 1308-1316, Nis. 2014, doi: 10.1001/JAMA.2014.2637.
- [22] E. Üniversitesi, T. Fakültesi, Ç. Sağlığı, H. A. Dalı, Ç. Enfeksiyon, ve B. Dalı, “SEPSİS VE SEPTİK ŞOK EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMLAMALAR Fadıl VARDAR”.
- [23] “Köksal İ Çakar N Arman D Yoğun bakım infeksiyonları Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 syf 369 453”.
- [24] J. W. Fijen vd., “Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia”, *Eur J Intern Med*, c. 11, sy 2, ss. 89-95, Nis. 2000, doi: 10.1016/S0953-6205(00)00068-6.
- [25] “Zarakolu P, Akova M. Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi. Yoğun Bakım Dergisi. 2005;5(2):103-8.”
- [26] R. S. Hotchkiss ve I. E. Karl, “The pathophysiology and treatment of sepsis”, *N Engl J Med*, c. 348, sy 2, ss. 138-150, Oca. 2003, doi: 10.1056/NEJMRA021333.
- [27] R. C. Bone, “The pathogenesis of sepsis”, *Ann Intern Med*, c. 115, sy 6, ss. 457-469, 1991, doi: 10.7326/0003-4819-115-6-457.
- [28] A. Sablotzki vd., “Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery.”, *undefined*, c. 49, sy 5, ss. 273-278, 2001, doi: 10.1055/S-2001-17803.
- [29] J. Cohen, “The immunopathogenesis of sepsis”, *Nature*, c. 420, sy 6917, ss. 885-891, Ara. 2002, doi: 10.1038/NATURE01326.
- [30] G. Seydaoğlu vd., “Nozokomiyal kandida infeksiyonları: Mikrobiyolojik ve klinik özellikleri”, Erişim: 08 Eylül 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://acikerisim.istanbul.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12627/140971>
- [31] “Treating Patients with Severe Sepsis”, <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410113>, c. 341, sy 1, ss. 56-57, Tem. 1999, doi: 10.1056/NEJM199907013410113.
- [32] S. P. LaRosa, “Sepsis: Menu of new approaches replaces one therapy for all”, *Cleve Clin J Med*, c. 69, sy 1, ss. 65-73, 2002, doi: 10.3949/ccjm.69.1.65.

- [33] C. J. L. Murray *vd.*, “The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors”, *JAMA*, c. 310, sy 6, ss. 591-608, Ağu. 2013, doi: 10.1001/JAMA.2013.13805.
- [34] G. S. Martin, D. M. Mannino, ve M. Moss, “The effect of age on the development and outcome of adult sepsis”, *Crit Care Med*, c. 34, sy 1, ss. 15-21, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194535.82812.BA.
- [35] A. Tsertsvadze, P. Royle, ve N. McCarthy, “Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review”, *Syst Rev*, c. 4, sy 1, Eyl. 2015, doi: 10.1186/S13643-015-0103-6.
- [36] M. L. Mendu, S. Zager, F. K. Gibbons, ve K. B. Christopher, “Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill”, *Crit Care Med*, c. 40, sy 5, ss. 1427-1436, May. 2012, doi: 10.1097/CCM.0B013E318241E51E.
- [37] J. L. Vincent *vd.*, “The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee”, *JAMA*, c. 274, sy 8, ss. 639-644, Ağu. 1995, doi: 10.1001/jama.1995.03530080055041.
- [38] G. R. Jones ve J. A. Lowes, “The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis”, *QJM*, c. 89, sy 7, ss. 515-522, 1996, doi: 10.1093/QJMED/89.7.515.
- [39] G. S. Martin, D. M. Mannino, ve M. Moss, “The effect of age on the development and outcome of adult sepsis”, *Crit Care Med*, c. 34, sy 1, ss. 15-21, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194535.82812.BA.
- [40] Ö. Ö. Ekmekci *vd.*, “[Strongyloidosis caused Loeffler’s syndrome in an immunosuppressed patient who uses cronic steroid]”, *Turkiye Parazitoloj Derg*, c. 37, sy 1, ss. 55-57, 2013, doi: 10.5152/TPD.2013.14.
- [41] M. E. Falagas ve M. Kompoti, “Obesity and infection”, *Lancet Infect Dis*, c. 6, sy 7, ss. 438-446, Tem. 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70523-0.
- [42] M. D. Williams *vd.*, “Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care”, *Crit Care*, c. 8, sy 5, 2004, doi: 10.1186/CC2893.

- [43] W. J. Wiersinga, T. van der Poll, N. J. White, N. P. Day, ve S. J. Peacock, “Melioidosis: Insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*”, *Nat Rev Microbiol*, c. 4, sy 4, ss. 272-282, Nis. 2006, doi: 10.1038/NRMICRO1385.
- [44] M. A. Williamson, L. M. Snyder, ve J. Wallach, “Wallach’s Interpretation of Diagnostic Tests: Pathways to Arriving at a Clinical Diagnosis”, *undefined*, 2014.
- [45] M. J. G. Sigakis, E. Jewell, M. D. Maile, S. K. Cinti, B. T. Bateman, ve M. Engoren, “Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes”, *Anesth Analg*, c. 129, sy 5, ss. 1300-1309, Kas. 2019, doi: 10.1213/ANE.0000000000004072.
- [46] F. Lopes Ferreira, D. Peres Bota, A. Bross, C. Mélot, ve J. L. Vincent, “Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients”, *JAMA*, c. 286, sy 14, ss. 1754-1758, Eki. 2001, doi: 10.1001/JAMA.286.14.1754.
- [47] “Yetişkinlerde şüpheli sepsis ve septik şokun değerlendirilmesi ve yönetimi | PDF iste”. https://www.researchgate.net/publication/360318320_Evaluation_and_management_of_suspected_sepsis_and_septic_shock_in_adults (erişim 11 Eylül 2022).
- [48] “Yoğun Bakım Tıbbı Derneği | SCCM”. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Home/SiteCollectionDocuments/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-2018.pdf> (erişim 15 Şubat 2023).
- [49] J. Tuchschildt, D. Oblitas, ve J. C. Fried, “Oxygen consumption in sepsis and septic shock”, *Crit Care Med*, c. 19, sy 5, ss. 664-671, 1991, doi: 10.1097/00003246-199105000-00013.
- [50] M. M. Levy, L. E. Evans, ve A. Rhodes, “The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update”, *Intensive Care Med*, c. 44, sy 6, ss. 925-928, Haz. 2018, doi: 10.1007/S00134-018-5085-0.
- [51] B. Levy, “Lactate and shock state: the metabolic view”, *Curr Opin Crit Care*, c. 12, sy 4, ss. 315-321, Ağu. 2006, doi: 10.1097/01.CCX.0000235208.77450.15.
- [52] J. Shellito, “Part I executive summary: Pulmonary host defense against infection and the impact of immunosuppression”, *Proc Am Thorac Soc*, c. 2, sy 5, s. 402, 2005, doi: 10.1513/PATS.200509-100JS.

- [53] P. E. Marik ve A. M. Taeb, “SIRS, qSOFA and new sepsis definition”, *J Thorac Dis*, c. 9, sy 4, ss. 943-945, Nis. 2017, doi: 10.21037/JTD.2017.03.125.
- [54] D. Annane vd., “Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock”, *JAMA*, c. 288, sy 7, ss. 862-871, Ağu. 2002, doi: 10.1001/JAMA.288.7.862.
- [55] M. Singer vd., “The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)”, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, c. 315, sy 8, ss. 801-810, Şub. 2016, doi: 10.1001/JAMA.2016.0287.
- [56] R. C. Bone vd., “Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine”, *Chest*, c. 101, sy 6, ss. 1644-1655, 1992, doi: 10.1378/CHEST.101.6.1644.
- [57] “Bilim Merkezi | Acil serviste enfekte hastaların mortalitesini tahmin etmede qSOFA ve SIRS kriterlerinin kafa kafaya karşılaştırılması: bir meta-analiz. İskandinav Travma, Resüsitasyon ve Acil Tıp Dergisi, 26(1) | 10.1186/s13049-018-0527-9”. <https://sci-hub.se/10.1186/s13049-018-0527-9> (erişim 13 Eylül 2022).
- [58] D. A. Harrison, A. R. Brady, G. J. Parry, J. R. Carpenter, ve K. Rowan, “Recalibration of risk prediction models in a large multicenter cohort of admissions to adult, general critical care units in the United Kingdom”, *Crit Care Med*, c. 34, sy 5, ss. 1378-1388, May. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000216702.94014.75.
- [59] “Overview | Sepsis: recognition, diagnosis and early management | Guidance | NICE”.
- [60] G. Gutierrez ve M. E. Wulf, “Lactic acidosis in sepsis: a commentary”, *Intensive Care Med*, c. 22, sy 1, ss. 6-16, 1996, doi: 10.1007/BF01728325.
- [61] B. Phypers ve J. M. T. Pierce, “Lactate physiology in health and disease”, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, c. 6, sy 3, ss. 128-132, Haz. 2006, doi: 10.1093/BJACEACCP/MKL018.
- [62] P. J. Fall ve H. M. Szerlip, “Lactic acidosis: from sour milk to septic shock”, *J Intensive Care Med*, c. 20, sy 5, ss. 255-271, Eyl. 2005, doi: 10.1177/0885066605278644.

- [63] M. E. Mikkelsen vd., “Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock”, *Crit Care Med*, c. 37, sy 5, ss. 1670-1677, 2009, doi: 10.1097/CCM.0B013E31819FCF68.
- [64] “Laktatın metabolik kökenleri ve metabolik kaderi | Dengesiz Fizyoloji”.
<https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/acid-base-physiology/acid-base-disturbances/Chapter%20802/metabolic-origins-and-metabolic-fate-lactate> (erişim 05 Şubat 2023).
- [65] N. I. Shapiro vd., “Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection”, *Ann Emerg Med*, c. 45, sy 5, ss. 524-528, 2005, doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.12.006.
- [66] A. Warner ve N. D. Vaziri, “Treatment of lactic acidosis”, *South Med J*, c. 74, sy 7, ss. 841-847, 1981, doi: 10.1097/00007611-198107000-00018.
- [67] R. F. Alban, A. A. Nisim, J. Ho, G. K. Nishi, ve M. M. Shabot, “Readmission to surgical intensive care increases severity-adjusted patient mortality”, *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, c. 60, sy 5, ss. 1027-1031, May. 2006, doi: 10.1097/01.ta.0000218217.42861.b7.
- [68] J. M. Goldman, M. T. Petterson, R. J. Kopotic, ve S. J. Barker, “Masimo signal extraction pulse oximetry”, *J Clin Monit Comput*, c. 16, sy 7, ss. 475-483, 2000, doi: 10.1023/A:1011493521730.
- [69] A. Lima ve J. Bakker, “Noninvasive monitoring of peripheral perfusion”, *Intensive Care Med*, c. 31, sy 10, ss. 1316-1326, Eki. 2005, doi: 10.1007/S00134-005-2790-2.
- [70] M. Cannesson vd., “Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre”, *Br J Anaesth*, c. 101, sy 2, ss. 200-206, 2008, doi: 10.1093/BJA/AEN133.
- [71] M. Cannesson vd., “Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre”, *Br J Anaesth*, c. 101, sy 2, ss. 200-206, 2008, doi: 10.1093/bja/aen133.

- [72] F. Uysal, Ö. Mehtap Bostan, E. Semizel, F. Akaltun, G. Üner, ve E. Çil, “Yenidoğanda hipotansiyon ve tedavisi”, *Guncel Pediatri*, c. 11, sy 2, ss. 68-76, 2013, doi: 10.4274/JCP.11.43153.
- [73] M. Tsuchiya, T. Yamada, ve A. Asada, “Pleth variability index predicts hypotension during anesthesia induction”, *Acta Anaesthesiol Scand*, c. 54, sy 5, ss. 596-602, May. 2010, doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02225.x.
- [74] H. Chu, Y. Wang, Y. Sun, ve G. Wang, “Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis”, *J Clin Monit Comput*, c. 30, sy 3, ss. 265-274, Haz. 2016, doi: 10.1007/S10877-015-9742-3.
- [75] S. Delorme vd., “Variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers”, *American Journal of Emergency Medicine*, c. 25, sy 6, ss. 637-642, Tem. 2007, doi: 10.1016/J.AJEM.2006.11.035.
- [76] M. Bundgaard-Nielsen, K. Holte, N. H. Secher, ve H. Kehlet, “Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy”, *Acta Anaesthesiol Scand*, c. 51, sy 3, ss. 331-340, Mar. 2007, doi: 10.1111/J.1399-6576.2006.01221.X.
- [77] T. Liu, C. Xu, M. Wang, Z. Niu, ve D. Qi, “Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis”, *BMC Anesthesiol*, c. 19, sy 1, May. 2019, doi: 10.1186/S12871-019-0744-4.
- [78] H. Saito, C. Kilpatrick, ve D. Pittet, “The 2018 World Health Organization SAVE LIVES: Clean Your Hands Campaign targets sepsis in health care”, *Intensive Care Med*, c. 44, sy 4, s. 499, Nis. 2018, doi: 10.1007/S00134-018-5097-9.
- [79] D. M. Yealy, N. M. Mohr, N. I. Shapiro, A. Venkatesh, A. E. Jones, ve W. H. Self, “Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report”, *Ann Emerg Med*, c. 78, sy 1, ss. 1-19, Tem. 2021, doi: 10.1016/J.ANNEMERGEMED.2021.02.006.
- [80] M. Park, L. C. Pontes Azevedo, A. T. Maciel, V. R. Pizzo, D. T. Noritomi, ve L. M. da Cruz Neto, “Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome

markers?”, *Clinics (Sao Paulo)*, c. 61, sy 1, ss. 47-52, 2006, doi: 10.1590/S1807-59322006000100009.

- [81] D. McCormack, A. Ruderman, W. Menges, M. Kulkarni, T. Murano, ve S. E. Keller, “Usefulness of the Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department score in an urban tertiary care hospital”, *American Journal of Emergency Medicine*, c. 34, sy 6, ss. 1117-1120, Haz. 2016, doi: 10.1016/J.AJEM.2016.03.037.
- [82] D. N. Nguyen vd., “Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock”, *Crit Care Med*, c. 34, sy 7, ss. 1967-1974, Tem. 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000217218.51381.49.
- [83] K. E. Rudd vd., “Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study”, *Lancet*, c. 395, sy 10219, ss. 200-211, Oca. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [84] M. W. Wichmann, D. Inthorn, H. J. Andress, ve F. W. Schildberg, “Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome”, *Intensive Care Med*, c. 26, sy 2, ss. 167-172, 2000, doi: 10.1007/S001340050041.
- [85] L. Qu, J. E. Kiss, G. Dargo, ve J. A. Carcillo, “Outcomes of previously healthy pediatric patients with fulminant sepsis-induced multisystem organ failure receiving therapeutic plasma exchange”, *J Clin Apher*, c. 26, sy 4, ss. 208-213, 2011, doi: 10.1002/jca.20296.
- [86] C. J. Karvellas vd., “Bacteremia, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Modified End Stage Liver Disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure”, *Crit Care Med*, c. 38, sy 1, ss. 121-126, 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b42a1c.
- [87] E. Lacobone, J. Bailly-Salin, A. Polito, D. Friedman, R. D. Stevens, ve T. Sharshar, “Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis”, *Crit Care Med*, c. 37, sy 10 Suppl, 2009, doi: 10.1097/CCM.0B013E3181B6ED58.
- [88] W. Lynn vd., “Clinical management. Where medicine meets management. The making of a medical director. Interview by Nick Edwards, Mary-Louise Harding and Emma Forrest”, *Health Serv J*, c. 114, sy 5910, ss. 28-31, Haz. 2004, Erişim: 17 Şubat 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15224478/>

- [89] Y. X. Chen ve C. S. Li, “The predictive value of adrenomedullin for development of severe sepsis and septic shock in emergency department”, *Biomed Res Int*, c. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/960101.
- [90] O. Ruangsomboon, P. Boonmee, C. Limsuwat, T. Chakorn, ve A. Monsomboon, “The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department”, *BMC Emerg Med*, c. 21, sy 1, Ara. 2021, doi: 10.1186/S12873-020-00396-X.
- [91] O. A. Gbinigie vd., “Biomarkers for diagnosing serious bacterial infections in older outpatients: A systematic review”, *BMC Geriatr*, c. 19, sy 1, Tem. 2019, doi: 10.1186/S12877-019-1205-0.
- [92] B. C. Drumheller vd., “Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department”, *J Crit Care*, c. 31, sy 1, ss. 13-20, Şub. 2016, doi: 10.1016/j.jcrc.2015.10.015.
- [93] A. Tsertsvadze, P. Royle, ve N. McCarthy, “Community-onset sepsis and its public health burden: Protocol of a systematic review”, *Syst Rev*, c. 4, sy 1, ss. 1-13, Eyl. 2015, doi: 10.1186/S13643-015-0103-6/TABLES/2.
- [94] A. J. Singer, J. Ng, H. C. Thode, R. Spiegel, ve S. Weingart, “Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection”, *Ann Emerg Med*, c. 69, sy 4, ss. 475-479, Nis. 2017, doi: 10.1016/J.ANNEMERGEMED.2016.10.007.
- [95] V. Anand, Z. Zhang, S. S. Kadri, M. Klompas, ve C. Rhee, “Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment Criteria in Undifferentiated Patients and Association With Suspected Infection and Sepsis”, *Chest*, c. 156, sy 2, ss. 289-297, Ağu. 2019, doi: 10.1016/J.CHEST.2019.03.032.
- [96] R. Goulden vd., “qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis”, *Emerg Med J*, c. 35, sy 6, ss. 345-349, 2018, doi: 10.1136/EMERMED-2017-207120.
- [97] J. L. Vincent, G. S. Martin, ve M. M. Levy, “qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis”, *Crit Care*, c. 20, sy 1, ss. 1-3, Tem. 2016, doi: 10.1186/S13054-016-1389-Z/FIGURES/1.

- [98] J. Ludikhuizen, S. M. Smorenburg, S. E. de Rooij, ve E. de Jonge, “Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the Modified Early Warning Score”, *J Crit Care*, c. 27, sy 4, ss. 424.e7-424.e13, 2012, doi: 10.1016/J.JCRC.2012.01.003.
- [99] E. Rivers vd., “Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock”, *N Engl J Med*, c. 345, sy 19, ss. 1368-1377, Kas. 2001, doi: 10.1056/NEJMOA010307.
- [100] E. Brotfain vd., “Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge”, *Am J Emerg Med*, c. 34, sy 11, ss. 2122-2126, Kas. 2016, doi: 10.1016/J.AJEM.2016.07.058.
- [101] A. Acheampong ve J. L. Vincent, “A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis”, *Crit Care*, c. 19, sy 1, Haz. 2015, doi: 10.1186/S13054-015-0970-1.
- [102] “Şoklu Hastaya Yaklaşım | Harrison’ın Dahiliye İlkeleri, 20e | Erişim Tıbbı | McGraw Hill Medikal”.
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192032036>
(erişim 18 Şubat 2023).
- [103] S. Soussi ve M. Legrand, “Hemodynamic coherence in patients with burns”, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, c. 30, sy 4, ss. 437-443, Ara. 2016, doi: 10.1016/J.BPA.2016.10.004.
- [104] J. Xie vd., “The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey”, *Crit Care Med*, c. 48, sy 3, ss. E209-E218, Mar. 2020, doi: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [105] M. Park, L. C. Pontes Azevedo, A. T. Maciel, V. R. Pizzo, D. T. Noritomi, ve L. M. da Cruz Neto, “Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers?”, *Clinics (Sao Paulo)*, c. 61, sy 1, ss. 47-52, 2006, doi: 10.1590/S1807-59322006000100009.
- [106] J. Zhou vd., “Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China”, *PLoS One*, c. 9, sy 9, Eyl. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0107181.

- [107] G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, ve M. Moss, “The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000”, *N Engl J Med*, c. 348, sy 16, ss. 1546-1554, Nis. 2003, doi: 10.1056/NEJMOA022139.
- [108] R. Bou Chebl vd., “Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study”, *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, c. 25, sy 1, Tem. 2017, doi: 10.1186/S13049-017-0415-8.
- [109] C. H. Oh vd., “Serum Lactate Could Predict Mortality in Patients With Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in the Emergency Department”, *Front Neurol*, c. 11, Eyl. 2020, doi: 10.3389/FNEUR.2020.00975.
- [110] S. Vanni vd., “Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study.”, *Ann Emerg Med*, c. 61, sy 3, ss. 330-338, 2013, doi: 10.1016/J.ANNEMERGMED.2012.10.022.
- [111] R. R. Filho, L. L. Rocha, T. D. Corrêa, C. M. Souza Pessoa, G. Colombo, ve M. S. Cesar Assuncao, “Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study”, *Shock*, c. 46, sy 5, ss. 480-485, Eki. 2016, doi: 10.1097/SHK.0000000000000667.
- [112] E. Varis vd., “Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study”, *Shock*, c. 47, sy 5, ss. 574-581, May. 2017, doi: 10.1097/SHK.0000000000000772.
- [113] W. S. Khater, N. N. Salah-Eldeen, M. S. Khater, ve A. N. Saleh, “Role of suPAR and Lactic Acid in Diagnosing Sepsis and Predicting Mortality in Elderly Patients”, *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, c. 6, sy 3, ss. 178-185, Eyl. 2016, doi: 10.1556/1886.2016.00011.
- [114] S. B. Chukwulebe, D. F. Gaieski, A. Bhardwaj, L. Mulugeta-Gordon, F. S. Shofer, ve A. J. Dean, “Early hemodynamic assessment using NICOM in patients at risk of developing Sepsis immediately after emergency department triage”, *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, c. 29, sy 1, Ara. 2021, doi: 10.1186/S13049-021-00833-1.
- [115] B. Phypers ve J. M. T. Pierce, “Lactate physiology in health and disease”, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, c. 6, sy 3, ss. 128-132, Haz. 2006, doi: 10.1093/BJACEACCP/MKL018.

- [116] S. R. Bhat, K. E. Swenson, M. W. Francis, ve C. R. Wira, “Lactate Clearance Predicts Survival Among Patients in the Emergency Department with Severe Sepsis”, *West J Emerg Med*, c. 16, sy 7, ss. 1118-1126, 2015, doi: 10.5811/WESTJEM.2015.10.27577.
- [117] M. Cannesson vd., “Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre”, *Br J Anaesth*, c. 101, sy 2, ss. 200-206, 2008, doi: 10.1093/BJA/AEN133.
- [118] E. Çevikkalp, I. Topçu, A. Açık, S. Sarılar, G. T. Keleş, ve B. C. Özyurt, “Efficacy of pleth variability index (PVI) to evaluate intraoperative fluid management during orthopedic spinal surgery: A randomized controlled trial”, *Anestezi Dergisi*, c. 28, sy 1, ss. 18-25, 2020, doi: 10.5222/JARSS.2020.57441.
- [119] T. Loupec vd., “Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients”, *Crit Care Med*, c. 39, sy 2, ss. 294-299, 2011, doi: 10.1097/CCM.0B013E3181FFDE1C.
- [120] S. B. Nicia, T. A. van Veelen, J. Stens, M. M. W. Koopman, ve C. Boer, “Detection of volume loss using the Nexfin device in blood donors”, *Anaesthesia*, c. 71, sy 2, ss. 163-170, Şub. 2016, doi: 10.1111/ANAE.13283.
- [121] İ. Küpeli, F. Subaşı, N. Eren, ve Y. K. Arslan, “Evaluating the Relationship between the Pleth Variability Index and Hypotension and Assessing the Fluid Response in Geriatric Hip Fracture under Spinal Anaesthesia: An Observational Study”, *Turk J Anaesthesiol Reanim*, c. 48, sy 3, ss. 208-214, Haz. 2020, doi: 10.5152/TJAR.2019.59251.
- [122] L. M. Nilsson, D. M. Lindenberger, ve R. G. Hahn, “The effect of positive end-expiratory pressure and tripled tidal volume on pleth variability index during hypovolaemia in conscious subjects: a volunteer study”, *Eur J Anaesthesiol*, c. 30, sy 11, ss. 671-677, Kas. 2013, doi: 10.1097/EJA.0B013E32836394C0.
- [123] Y. Yu, J. Dong, Z. Xu, H. Shen, ve J. Zheng, “Pleth variability index-directed fluid management in abdominal surgery under combined general and epidural anesthesia”, *J Clin Monit Comput*, c. 29, sy 1, ss. 47-52, Şub. 2015, doi: 10.1007/S10877-014-9567-5.
- [124] K. H. Shelley, D. H. Jablonka, A. A. Awad, R. G. Stout, H. Rezkanna, ve D. G. Silverman, “What is the best site for measuring the effect of ventilation on the pulse oximeter

waveform?”, *Anesth Analg*, c. 103, sy 2, ss. 372-377, 2006, doi:
10.1213/01.ANE.0000222477.67637.17.