



Sepsis İlişkili Ensefalopatinin 65 Yaş ve Üzeri Hastalarda Taburculuk Sonrası Bir Yıllık Mortalite Üzerine Etkisi: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

The Effect of Sepsis Associated Encephalopathy on One-Year Mortality in Patients Aged 65 Years and Over After Discharge: A Retrospective Cohort Study

Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL¹, İlkçe AKGÜN KURTULMUŞ², Caner ACAR³, Zehra Tuba KARAMAN⁴, Rabia YELLI¹,
Hande DİK AVCI¹, Merve DOĞRU EFGAN¹, Devrim BOZKURT¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Torbalı Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Kağızman Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Kars, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sepsis, hastanede yatan yaşlı hastalar arasında, özellikle de karmaşık komorbiditeleri olanlarda önde gelen bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, sepsis ile hastaneye yatırılan 65 yaş ve üzeri hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerin araştırılması ve uzun vadeli sonuçlarda sepsis ilişkili ensefalopatinin (SAE) rolünün vurgulanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Sepsis nedeniyle tedavi edilen 207 yaşlı hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, klinik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Demografik ayrıntılar, komorbiditeler ve spesifik tedavi müdahaleleri analiz edilmiştir. Bu değişkenler ile bir yıllık mortalite arasındaki ilişki tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Log-rank testi ile tamamlanan Kaplan-Meier eğrileri sağkalım olasılıklarını değerlendirmiştir.

Bulgular: Kohort, ortalama yaşı 73,7 olan ve cinsiyet dağılımı neredeyse eşit olan hastalardan oluşmuştur. Çalışmada ensefalopati, artmış uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve ileri yaşın daha yüksek bir yıllık mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Özellikle, sepsis ilişkili ensefalopati çok değişkenli analizde 3,41'lik bir oranı sunmuştur. Cinsiyet, Charlson Komorbidite İndeksi, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme skoru ve çeşitli laboratuvar belirteçleri gibi diğer faktörler anlamlı prognostik değer göstermemiştir.

Sonuç: Sepsis ilişkili ensefalopati ve yüksek INR, sepsis sonrası sağ kalan yaşlı hastalarda bir yıllık mortalitenin güçlü belirleyicileridir. Bu bulgular, bu popülasyonda yakın nörolojik değerlendirme ve koagülasyon parametrelerinin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu unsurlara odaklanan stratejiler, yaşlı hastalarda sepsis yönetimini ve sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, ensefalopati, mortalite

ABSTRACT

Aim: Sepsis remains a leading cause of mortality among the older hospitalized patients, particularly those with complex comorbidities. This study investigates the prognostic factors influencing one-year mortality in patients aged 65 years and over, who were hospitalized with sepsis, emphasizing the role of sepsis-associated encephalopathy (SAE) in long-term outcomes.

Materials and Methods: In a retrospective cohort of 207 older patients treated for sepsis, clinical and laboratory data were meticulously recorded. Demographic details, comorbidity indices, and specific treatment interventions were analyzed. The association between these variables and one-year mortality was evaluated using univariate and multivariate Cox regression models. The Kaplan-Meier curves, complemented by the Log-rank test, assessed the survival probabilities.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 917 42 44 E-posta: miraybozgul@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3995-5096

Geliş tarihi/Received: 08.05.2024 Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Results: The cohort consisted of patients with a nearly equal gender distribution, with a mean age of 73.7 years. The study found that SAE, increased international normalized ratio (INR), and advanced age were significantly associated with higher one-year mortality ($p<0.05$). Notably, SAE presented a hazard ratio of 3.41 in the multivariate analysis. Other factors such as gender, Charlson Comorbidity Index, Sequential Organ Failure Assessment score and various laboratory markers did not show significant prognostic value.

Conclusion: SAE and elevated INR are potent predictors of one-year mortality in older sepsis survivors. These findings highlight the importance of close neurological assessment and monitoring of coagulation parameters in this population. Focused strategies on these elements could potentially improve the management and outcomes of sepsis in the older patients.

Keywords: Sepsis, encephalopathy, mortality

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden bir organ fonksiyon bozukluğudur¹. Atipik tablolar özellikle yaşlı hastalarda daha yaygın olabilir²⁻⁵. Sepsis tüm yaş gruplarını etkilese de, yaşlı hastalar komorbidite sıklığı, malnütrisyon, polifarmasi, immünoşans ve enflamasyonun artması nedeniyle daha büyük risk altındadır⁶. Sepsise bağlı hastane içi mortalite yaşlı hastalarda %30 ila %60 arasında değişmektedir³. Bununla birlikte, tedavideki ilerlemelerle birlikte, 65 yaşın altındaki hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da sepsise bağlı mortalitede azalma bildirilmiştir⁷. Sepsis hastalarında kötü prognoz, ileri yaş, hastalık şiddeti, organ yetmezlikleri ve eşlik eden hastalıklarla yakından ilişkilidir^{8,9}. Sepsisle ilişkili ensefalopati (SAE), merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmaksızın düzensiz konakçı yanıtından kaynaklanan yaygın bir serebral işlev bozukluğudur¹⁰. Mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olsa da, kan beyin bariyerinin bozulması, artmış merkezi sinir sitokin seviyeleri ve nöroenflamasyonla sonuçlanan mikroglial ve astrositik aktivasyon olası patofizyolojik ve moleküler değişikliklerdir¹¹. SAE'li hastanın klinik seyri, hastanın bilincindeki değişikliklerle karakterizedir¹². Young ve ark.¹³ tarafından yapılan çalışmada, SAE'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve mortalitenin SAE'nin şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir. Sepsisten kurtulanların bilişsel değişiklikler geliştirme eğiliminde olduğu bildirilmiştir^{14,15}, ancak, yaşlı yetişkinler arasında sepsis atağından sonra uzun süreli sağkalımla ilgili veriler sınırlıdır. Bu retrospektif kohort çalışmasında, sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan 65 yaş ve üzeri hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri SAE'nin rolünü vurgulayarak belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YBÜ) başvuran ve Sepsis-3 tanımına³ uygun olarak sepsis tanısı konulan 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (karar no: 24-3.1T/77, tarih: 21.03.2024)

izni ile gerçekleştirilmiştir ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen her hasta için tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve YBÜ'ye kabul sırasında hastaların laboratuvar parametrelerini içeren genel veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Komorbidite değerlendirmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) hesaplanmıştır¹⁶. Herhangi bir evredeki akut böbrek hasarını tespit etmek için Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı kriterleri kullanılmıştır¹⁷. YBÜ'ye kabul sırasındaki sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru kaydedilmiştir. SAE tanımlaması Glasgow koma skoru <15 veya YBÜ için konfüzyon değerlendirme yöntemi (CAM-ICU)^{18,19} ile teyit edilen deliryum varlığı olarak tanımlanmıştır. Dışlama kriterleri şunlardır: İleri evre malignite öyküsü, palyatif bakım, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, sedatifle ilişkili bilişsel etkiler, kronik alkol veya uyuşturucu kullanımı ve ciddi elektrolit dengesizlikleridir.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, toplanan verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için, elde edilen veriler dağılımları dikkate alınarak sunulmuştur: Ortalama \pm standart sapma veya minimum ve maksimum değerlerle birlikte medyan kullanılmış ve tablolarda gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin analizi için, beklenen gözlem sayısı beş veya daha fazla olan 2x2 tablolara Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Beklenen gözlemlerin beşten az olduğu tablolar için Fisher's exact testi kullanılmıştır. Beklenen gözlem sayısı küçük olan RxC tabloları için Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılıma sahip sayısal değişkenler için Bağımsız Örneklem t-testi kullanılmıştır. Dağılımın normal olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmış ve hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizler gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde cinsiyet, ensefalopati, bakteriyemi,

yaş, CCI, SOFA skoru, albümin, laktat, hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve prokalsitonin düzeyleri gibi her bir bağımsız değişkenin 1 yıllık mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Her bir faktör için %95 güven aralığı (GA) ile tehlike oranı (HR) ve p değerleri hesaplanmıştır. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizdeki anlamlı değişkenlerin birleşik etkisi diğer faktörlere göre ayarlanarak değerlendirilmiş ve HR, %95 GA ve p değerleri sunulmuştur.

Kaplan-Meier sağkalım analizi, hastanede kaldığı süre boyunca hayatta kalan hastalar arasında 1 yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri incelemek için kullanılmıştır. Analiz, ensefalopati varlığı veya yokluğu gibi değişkenlerin 1 yıllık mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Log-rank testi, gruplar arasındaki sağkalım sürelerindeki farklılıkların anlamlılığını belirlemiştir.

İstatistiksel analizler Jamovi (sürüm 2.3.28) ve JASP (sürüm 0.18.3) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyi 0,05 (p değeri) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

İki yüz yedi katılımcının %50,7'si kadın (n=105) ve %49,3'ü erkektir (n=102) ve ortalama yaşları 73,7±7,2'dir. Eşlik eden hastalıkların prevalansı şu şekildedir: Diabetes mellitus (DM) %35,7 (n=74), hipertansiyon %60,9 (n=126), kronik böbrek yetmezliği %22,7 (n=47), kardiyovasküler hastalıklar %27,1 (n=56), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)/astım %15,0 (n=31), kronik böbrek hastalığı %17,4 (n=36), malignite %21,3 (n=44). YBÜ takibi sırasındaki klinik sonuçlar arasında sepsis hastaları için medyan CCI 5 puan ve medyan hastanede kalış süresi sekiz gün yer almıştır. Hastaların %40,6'sında (n=84) ensefalopati gözlenmiştir. Sepsisin başlıca kaynakları %24,6 (n=51) ile solunum sistemi enfeksiyonları olurken, bunu %20,3 (n=42) ile idrar yolu enfeksiyonları, %11,1 (n=23) ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve yine %11,1 (n=23) ile kan-kateter ilişkili sepsis izlemiştir. Diğer kaynaklar arasında %8,7 (n=18) ile abdominal enfeksiyonlar, %8,7 (n=18) ile çoklu odaklar ve %8,2 (n=17) ile çeşitli diğer nedenler yer almıştır. YBÜ takibi sırasında, hastaneye yatırılan sepsis hastaları arasında mortalite %49,8 (n=103) olarak kaydedilmiştir. Taburcu edilen hastaların bir yıllık takibinde mortalite %25 (n=26) olmuştur. Bir yıl boyunca medyan sağkalım süresi 12 aydır. Yoğun bakımda hastaların %55,6'sı (n=115) vazopressör desteğine ihtiyaç duymuş ve %62,8'inde (n=130) akut böbrek hasarı gelişmiştir. Hastaların %20,3'ü (n=42) için hemodiyaliz gerekmiştir. Sepsis başlangıcında ortanca SOFA skoru 7 puandı. Olguların %33,2'sinde (n=68) bakteriyemi tespit edilmiştir Tablo 1.

YBÜ takibi sırasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin analizleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Taburculuk sonrası 1 yıllık takipte mortalite görülen ve görülmeyen hastalar arasındaki demografik ve klinik

Tablo 1. Sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların demografik ve klinik değişkenleri

	Genel (n=207)
Yaş [†]	73,7±7,2
Cinsiyet [†]	
Kadın	105 (50,7)
Erkek	102 (49,3)
Diabetes mellitus, mevcut [†]	74 (35,7)
Hipertansiyon, mevcut [†]	126 (60,9)
Kalp yetmezliği, mevcut [†]	47 (22,7)
Kardiyovasküler hastalık, mevcut [†]	56 (27,1)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mevcut [†]	31 (15,0)
Kronik böbrek hastalığı, mevcut [†]	36 (17,4)
Malignite, mevcut [†]	44 (21,3)
Charlson komorbidite İndeksi [§]	5,0 [1,0-10,0]
Ensefalopati, mevcut [†]	84 (40,6)
Sepsis kaynağı [†]	
Solunum sistemi	51 (24,6)
Üriner sistem	42 (20,3)
Hepatobiliyer sistem	15 (7,2)
Deri/yumuşak doku	23 (11,1)
Karın bölgesi	18 (8,7)
Kan-kateter	23 (11,1)
Çoklu odak	18 (8,7)
Diğer	17 (8,2)
Kalış süresi, gün [§]	8,0 [1,0-80,0]
Hastane içi mortalite, evet [†]	103 (49,8)
1 yıllık mortalite, evet [†]	26 (25,0)
Taburculuk sonrası sağkalım süresi (ay) [§]	12,0 [1,0-12,0]
Vazopressör desteği, mevcut [†]	115 (55,6)
Akut böbrek hasarı, mevcut [†]	130 (62,8)
Hemodiyaliz ihtiyacı, mevcut [†]	42 (20,3)
Sepsis başlangıcında SOFA skoru [§]	7,0 [0,0-16,0]
Bakteriyemi, mevcut [†]	68 (33,2)

[†]: Ortalama ± standart sapma olarak [†]: n (%), [§]: Medyan (min.-maks.), SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi

değişkenlerin analizinde, mortalite görülen grupta yaş ortalamasının daha yüksek olması önemli bulgular arasındadır ($p<0,001$). KOAH/astım insidansı da mortalite grubunda mortalite olmayanlara kıyasla %30,8 ile anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,011$). Cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve malignite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Taburcu olduktan sonraki 1 yıllık takipte, ölen hastaların CCI ve SOFA skorları hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,047$). Ayrıca, ölen hastalar arasında daha yüksek ensefalopati prevalansı ($p<0,001$) ve daha uzun hastanede kalış süresi ($p=0,013$) gözlenmiştir. Öte yandan, sepsis kaynakları, vazopressör destek ihtiyacı, akut böbrek hasarı, hemodiyaliz ihtiyacı ve bakteriyemi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$) Tablo 3.

Taburculuk sonrası takip edilen 104 hastanın laboratuvar değerleri analiz edilmiştir. Bilirubin düzeyi 0,6 mg/dL, aspartat aminotransferaz 28,5 U/L, INR 1,1, protrombin zamanı (PT) 13,4 saniye ve APTT 27,3 saniye idi. Fibrinojen düzeyi 543,0 mg/dL ve bazal kreatinin düzeyi 3,0 mg/dL idi. C-reaktif protein (CRP) düzeyi başlangıçta 196,0 mg/L ve albümin 3,1 g/dL olup standart sapması 0,6 idi. Hematolojik parametreler arasında

nötrofil sayısı 9535 hücre/mm³, lenfosit sayısı 815 hücre/mm³, hemoglobin düzeyi 10,9 g/dL, trombosit sayısı 165.000 hücre/mm³, NLR 12,1, laktat düzeyi 1,9 mmol/L ve prokalsitonin 5,5 ng/mL idi. Taburcu edilirken CRP ve albümin düzeyleri sırasıyla 15,0 mg/L ve 2,9±0,7 g/dL idi.

İkili karşılaştırmalara göre, INR ($p=0,031$), PT ($p=0,038$) ve laktat düzeyleri ($p=0,012$) 1 yıllık takipte mortalite görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Buna karşılık, başlangıçta ve taburculukta ölçülen albümin düzeyleri mortalite görülen hastalarda anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,032$ ve $p=0,004$). Fibrinojen, kreatinin, CRP, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, trombositler, NLR ve prokalsitonin dahil olmak üzere diğer laboratuvar parametrelerinin değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (her biri için $p>0,05$) Tablo 4.

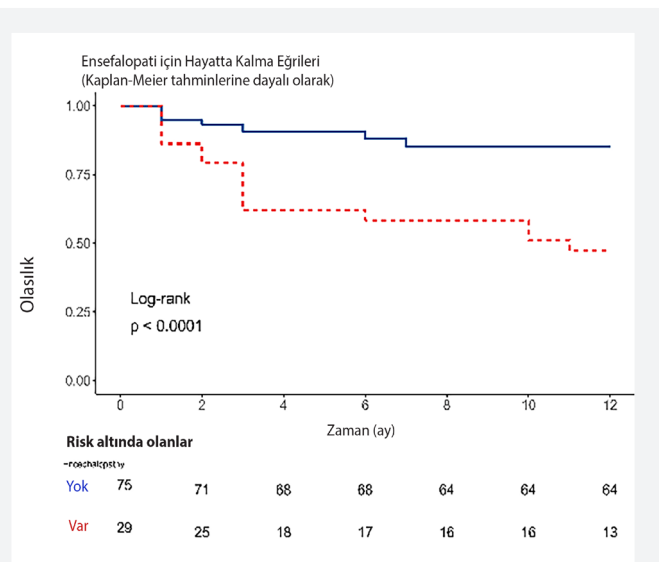
Taburculuk sonrası 1 yıllık mortalite oranlarını etkileyebilecek faktörler incelendiğinde, tek değişkenli Cox regresyon analizi ensefalopatisi olan hastalarda 9,69 HR ile anlamlı derecede daha yüksek mortalite riski ortaya koymuştur (GA: 1,94-48,45, $p=0,006$). Ayrıca, INR değerlerindeki her bir birimlik artış mortalite riskini yaklaşık üç kat artırmıştır (HR: 2,97, GA: 1,20-7,36, $p=0,019$). APTT değerindeki her bir birimlik artış 1 yıllık mortalite riskinde %8'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (HR: 1,08, GA: 1,01-1,15, $p=0,017$). Ancak, cinsiyet, bakteriyemi, CCI, SOFA skoru, albümin, laktat, hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve prokalsitonin gibi diğer değişkenler mortalite riskini önemli ölçüde etkilememiştir (her biri için $p>0,05$).

Çok değişkenli analizde, ensefalopati, INR değerleri ve yaş mortalite riskini önemli ölçüde etkilemiştir. Ensefalopatisi olan

Tablo 2. Sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda laboratuvar parametreleri

	Genel (n=207)
Bilirubin ^s	0,7 [0,1-11,0]
INR ^s	1,2 [0,8-4,2]
PT ^s	13,9 [9,9-41,7]
APTT ^s	28,6 [17,0-80,0]
Fibrinojen ^s	483,0 [40,0-1044,0]
Kreatinin ^s	2,5 [0,2-9,6]
CRP ^s	184,0 [1,0-619,0]
Albümin ^s	2,9 [1,2-9,0]
Nötrofiller ^s	9380,0 [20,0-46600,0]
Lenfosit ^s	760,0 [9,4-87520,0]
Hemoglobin ^s	10,1 [6,3-570,0]
Trombosit sayısı ^s	144000,0 [70,0-570000,0]
NLR ^s	12,2 [0,1-278,0]
Laktat ^s	2,3 [0,5-15,0]
Prokalsitonin ^s	4,7 [0,0-100,0]

^s: Veriler, sepsis hastalarının YBÜ'de kaldıkları süre boyunca izlenen temel biyokimyasal ve hematolojik parametreler için (minimum-maksimum) aralığıyla birlikte medyan değerleri temsil etmektedir. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 1. Ensefalopatisi olan ve olmayan sepsis hastalarında taburculuk sonrası 1 yıllık mortalite sonuçları

Tablo 3. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık mortalite açısından demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Genel (n=104)	1-Yıllık mortalite		p değeri
		Evete (n=26)	Hayır (n=78)	
Yaş†	73,6±7,7	78,7±6,2	71,9±7,4	<0,001
Cinsiyet†				
Kadın	49 (47,1)	15 (57,7)	34 (43,6)	0,307
Erkek	55 (52,9)	11 (42,3)	44 (56,4)	
Diabetes mellitus, mevcut†	40 (38,5)	10 (38,5)	30 (38,5)	0,999
Hipertansiyon, mevcut†	66 (63,5)	13 (50,0)	53 (67,9)	0,158
Kalp Yetmezliği, mevcut†	25 (24,0)	9 (34,6)	16 (20,5)	0,233
Kardiyovasküler hastalık, mevcut†	30 (28,8)	11 (42,3)	19 (24,4)	0,134
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, mevcut†	15 (14,4)	8 (30,8)	7 (9,0)	0,011
Kronik böbrek hastalığı, mevcut†	17 (16,3)	7 (26,9)	10 (12,8)	0,125
Malignite, mevcut†	15 (14,4)	2 (7,7)	13 (16,7)	0,346
Charlson komorbidite indeksi [§]	5,0 [1,0-10,0]	6,0 [3,0-9,0]	5,0 [1,0-10,0]	0,002
Ensefalopati, mevcut†	29 (27,9)	15 (57,7)	14 (17,9)	<0,001
Sepsis kaynağı†				
Solunum sistemi	21 (20,2)	7 (26,9)	14 (17,9)	0,780
Üriner sistem	29 (27,9)	9 (34,6)	20 (25,6)	
Hepatobiliyer sistem	11 (10,6)	2 (7,7)	9 (11,5)	
Deri/yumuşak doku	8 (7,7)	2 (7,7)	6 (7,7)	
Karın bölgesi	7 (6,7)	1 (3,8)	6 (7,7)	
Kan-kateter	11 (10,6)	3 (11,5)	8 (10,3)	
Çoklu odak	10 (9,6)	2 (7,7)	8 (10,3)	
Diğer	7 (6,7)	0 (0,0)	7 (9,0)	
Kalış süresi, gün [§]	10,0 [3,0-80,0]	13,0 [3,0-58,0]	9,0 [3,0-80,0]	0,013
Vazopresör desteği, mevcut†	47 (45,2)	15 (57,7)	32 (41,0)	0,211
Akut böbrek hasarı, mevcut†	66 (63,5)	18 (69,2)	48 (61,5)	0,638
Hemodiyaliz ihtiyacı, mevcut†	17 (16,3)	3 (11,5)	14 (17,9)	0,552
Sepsis başlangıcında SOFA skoru [§]	7,0 [0,0-14,0]	7,5 [2,0-10,0]	6,0 [0,0-14,0]	0,047
Bakteriyemi, mevcut†	26 (25,0)	7 (26,9)	19 (24,4)	0,999

†: Ortalama ± standart sapma, †: n (%), §: Medyan (min.-maks.), SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme

hastalarda 1 yıllık mortalite riski olmayanlara göre 3,41 kat daha yüksekti (HR: 3,41, GA: 1,46-7,95, p=0,005). Yaştaki her bir birimlik artış mortalite riskinde %6'lık bir artışa yol açmıştır (HR: 1,06, GA: 1,01-1,11, p=0,018). INR düzeyindeki artışlar mortalite riskinde 2,42 kat artışa neden olmuştur (HR: 2,42, GA: 1,28-4,58, p=0,007) Tablo 5. Ensefalopatisi olan ve olmayan sepsis hastalarında taburculuk sonrası mortalite sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ensefalopatisi olan hastaların bir yıllık mortalite oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuş

ve yaşlı sepsis sağ kalanlarında yoğun nörolojik izleme ve yönetim ihtiyacının altı çizilmiştir. Yüksek INR seviyeleri, artmış bir yıllık mortalite ile ilişkilendirilmiş ve sepsis sonrası hasta bakımının bir parçası olarak koagülasyon durumlarının izlenmesinin önemini vurgulamıştır. İleri yaşın, sepsisten sonraki bir yıl içinde mortalite riskini katlanarak artırdığı tespit edilmiş ve yaşlı hastalarda yaşa uyarlanmış tedavi stratejilerinin gerekliliği vurgulanmıştır. DM, hipertansiyon, gibi yaygın komorbiditelerin yanı sıra CRP ve prokalsitonin gibi geleneksel enflamatuvar belirteçler mortaliteyi anlamlı şekilde öngörmemiş, bu da ensefalopati ve koagülasyon bozuklukları gibi spesifik sepsis sonrası durumların bu popülasyonda daha

önemli belirteçler olabileceğini düşündürmüştür. Kaplan-Meier analizi, ensefalopatinin varlığı veya yokluğu gibi değişkenlerin sağkalım sonuçlarını belirgin şekilde etkilediğini ortaya koymuş ve hedeflenen müdahaleler için net bir yön göstermiştir. Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli Cox

regresyon analizlerinin kullanılması, mortalitenin en kritik belirleyicilerinin tanımlanmasına yardımcı olmuş ve yaşlı sepsis hastalarının uzun vadeli iyileşmesine ve yönetimine odaklanan klinisyenler için eyleme geçirilebilir bilgiler sunmuştur.

Tablo 4. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık mortalite açısından biyokimyasal ve hematolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Genel (n=104)	1-Yıllık Mortalite		p değeri
		Evet (n=26)	Hayır (n=78)	
Bilirubin ^s	0,6 [0,2-10,1]	0,6 [0,2-10,1]	0,6 [0,2-10,1]	0,895
INR ^s	1,1 [0,8-3,9]	1,2 [0,9-3,9]	1,1 [0,8-2,0]	0,031
PT ^s	13,4 [9,9-39,0]	14,9 [10,7-39,0]	13,2 [9,9-23,3]	0,038
APTT ^s	27,3 [17,0-64,9]	28,8 [21,0-64,9]	27,0 [17,0-47,0]	0,091
Fibrinojen ^s	543,0 [40,0-900,0]	503,0 [40,0-610,0]	577,0 [214,0-900,0]	0,263
Kreatinin ^s	3,0 [0,4-9,6]	2,8 [1,0-8,2]	3,2 [0,4-9,6]	0,647
CRP ^s	196,0 [1,0-619,0]	208,5 [24,0-550,0]	184,0 [1,0-619,0]	0,785
Albümin [†]	3,1±0,6	2,9±0,4	3,2±0,6	0,032
Hemoglobin ^s	10,9 [6,6-124,0]	11,3 [7,3-14,0]	10,6 [6,6-124,0]	0,893
NLR ^s	12,1 [0,1-109,6]	15,2 [3,3-46,9]	11,8 [0,1-109,6]	0,331
Laktat ^s	1,9 [0,5-9,4]	2,5 [0,6-9,4]	1,5 [0,5-8,4]	0,012
Prokalsitonin ^s	5,5 [0,0-100,0]	2,6 [0,3-100,0]	8,3 [0,0-100,0]	0,391
Taburculukta CRP ^s	15,0 [0,4-110,0]	22,0 [2,3-110,0]	12,5 [0,4-100,0]	0,157
Taburculukta albümin [†]	2,9±0,7	2,5±0,7	3,0±0,7	0,004

[†]: Ortalama ± standart sapma, ^s: Medyan (min.-maks.). INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

Tablo 5. Taburcu edilen sepsis hastalarında 1 yıllık sağkalımı etkileyen faktörler

Bağımlı: 1-yıllık Mortalite, Zaman: Hayatta kalma süresi (ay)	HR (tek değişkenli)	HR (çok değişkenli)
Cinsiyet: Erkek-Kadın	0,84 (0,20-3,52, p=0,813)	-
Ensefalopati: Var-yok	9,69 (1,94-48,45, p=0,006)	3,41 (1,46-7,95, p=0,005)
Bakteriyemi: Var-yok	0,84 (0,17-4,19, p=0,836)	-
Yaş	1,08 (1,00-1,16, p=0,065)	1,06 (1,01-1,11, p=0,018)
Charlson komorbidite indeksi	1,09 (0,78-1,53, p=0,602)	-
SOFA skoru	1,08 (0,88-1,33, p=0,481)	-
Albümin	0,72 (0,17-2,99, p=0,655)	-
Laktat	0,96 (0,63-1,47, p=0,842)	-
Hemoglobin	1,15 (0,82-1,60, p=0,423)	-
NLR	0,99 (0,96-1,03, p=0,728)	-
INR	2,97 (1,20-7,36, p=0,019)	2,42 (1,28-4,58, p=0,007)
APTT	1,08 (1,01-1,15, p=0,017)	-
Prokalsitonin	0,98 (0,96-1,01, p=0,218)	-

Taburcu edilen sepsis hastaları arasında 1 yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendiren tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinden elde edilen tehlike oranlarını (HR) göstermektedir. SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, HR: Tehlike oranı

Sepsis SAE ile komplike hale gelebilir. Mevcut literatürde, hastaların %40-70'inde SAE bildirilmiştir^{20,21}. Bizim çalışmamızda SAE sıklığı %40,6 olup literatürle uyumludur. Hastane içi mortalite %49,8'dir ve bu da mevcut verilerdeki raporlarla benzerdir³.

Bir yıllık mortalite açısından karşılaştırıldığında, SAE hayatta kalmayanlarda anlamlı olarak daha yüksektir. Nörokognitif disfonksiyonu da içeren uzun dönem sekel birçok çalışmada bildirilmiştir²²⁻²⁴, ancak mortalite ile ilgili veriler sınırlıdır. Bizim çalışmamızda bir yıllık mortalite %25' idi ve YBÜ sırasında SAE varlığı bir yıllık mortaliteyi artırdı. Sepsisten kurtulan birçok yaşlı hastada kronik kritik hastalık gelişmekte, bu da hastaneyeye yeniden yatışlara ve muhtemelen ölüme neden olmaktadır²⁵. Prospektif bir kohort çalışmasında, bir yıllık mortalite %63,3 olarak bulunmuştur ve ağır kırılğan grup daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir²⁶. Bizim mortalite sonuçlarımız literatür verilerinden daha düşüktür. Popülasyonları karşılaştırmak zor olsa da, sosyokültürel özellikler nedenlerden biri olabilir. Kırılğanlığı karşılaştırmadık, bu da olası bir açıklama olabilir.

Yaş, yaşlı sepsis hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir^{27,28}. Ayrıca, artmış yaşın bir yıllık mortalite için bir risk faktörü olduğunu bulduk. Albümin, hem kabulde hem de taburculukta, hayatta kalanlarda anlamlı derecede yüksekti. Düşük albümin sepsiste iyi bilinen bir kötü prognostik faktördür²⁹. Çalışmamız, literatürde sınırlı veri bulunan taburcu albümin değerinin bir yıllık mortalite üzerindeki etkisini de ortaya koymaktadır.

Sepsisle ilişkili koagülopati varlığı hastane mortalitesini öngörmekte ve INR değerinin yükselmesi daha yüksek risk oluşturmaktadır³⁰. Mevcut literatüre ek olarak, INR seviyesinin de uzun vadeli mortalite ile ilişkili olduğunu belirledik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma, sepsis sonrası bir yıllık mortalite için önemli prognostik faktörlere ışık tutarken, sınırlamaları da yok değildir. Retrospektif tasarım, bulunan ilişkilerden nedensellik çıkarımı yapma kabiliyetini sınırlamaktadır. Veriler tek bir merkezden elde edilmiştir, bu da bulguların farklı sağlık ortamlarına veya popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Bir başka sınırlama da klinik sunumların değişkenliği ve sepsisin karmaşıklığıdır, bu da kaydedilen değişkenleri etkileyebilir. Titiz veri toplama ve analizine rağmen, tanınmayan karıştırıcıların potansiyeli tamamen göz ardı edilemez. Ayrıca, taburculuk sonrası ayrıntılı fonksiyonel durum veya yaşam kalitesi değerlendirmeleri gibi bazı ilgi değişkenleri analiz için mevcut değildi.

Gelecekteki çalışmalar, bu bulguları doğrulamak ve genişletmek için prospektif tasarımları, çok merkezli verileri ve daha geniş

bir hasta demografisini içermeyi amaçlamalıdır. Sepsisten kurtulanların iyileşme sürecini bir yılın ötesinde takip eden boylamsal çalışmalar, sepsisin kronik etkisi ve yönetimi hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Ayrıca, hasta ve hasta bakıcı deneyimlerini yansıtan nitel verilerin entegrasyonu, sepsisten kurtulanların taburculuk sonrası yolculuğuna dair daha bütüncül bir anlayış sunabilir.

SONUÇ

Bu çalışma, sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan 65 yaş üstü hastalarda bir yıllık mortaliteyi etkileyen faktörleri, özellikle ensefalopatinin rolüne odaklanarak kapsamlı bir şekilde araştırmıştır. Bulgular, ensefalopatinin hastaneden taburcu olduktan sonraki bir yıl içinde mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ilişki, hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilecek olan sepsis yönetiminde nörolojik değerlendirmenin kritik önemini vurgulamaktadır. Değiştirilemeyen bir risk faktörü olan yaşın da daha yüksek mortalite ile artan bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuş ve yaşlı sepsis hasta popülasyonunda daha fazla dikkat ve potansiyel olarak farklı terapötik stratejilere duyulan ihtiyacın altı çizilmiştir. Çalışmanın bulguları, yaşlı sepsis hastalarında bu durumun hem acil hem de uzun vadeli etkilerini göz önünde bulundurarak sepsis tedavisine multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini desteklemektedir.

Bu bilgiler, bu hassas hasta popülasyonuna bakım sağlamakla görevli klinisyenler için çok önemlidir. Rutin sepsis yönetim protokollerine kapsamlı nörolojik değerlendirmelerin dahil edilmesine yönelik önemli bir değişime işaret etmektedir. Bu tür parametrelerin sepsis için prognostik modellere entegre edilmesi, yüksek riskli hastaları belirleme ve müdahaleleri daha etkili bir şekilde uyarılma yeteneğini geliştirebilir ve potansiyel olarak hayatta kalma sonuçlarını iyileştirebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma merkezinin Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal Etik İnceleme Kurulu çalışmayı onaylamıştır (karar no: 24-3.1T/77, tarih: 21.03.2024). Çalışma İy Klinik Uygulama Kılavuzları'na uygun olarak yürütülmüş ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.M.K.B., İ.A.K., C.A., Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Konsept: M.K.B., İ.A.K., C.A., D.B., Dizayn: M.K.B., İ.A.K., C.A., D.B., Veri Toplama veya İşleme: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Analiz veya Yorumlama: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Literatür: Z.T.K., R.Y., H.D.A., M.D.E., D.B., Yazan: Ş.M.K.B., İ.A.K., C.A., D.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-80.
- Chester JG, Rudolph JL. Vital signs in older patients: age-related changes. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:337-43.
- Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:731-42.
- van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clin Infect Dis of Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54:973-8.
- Shimazui T, Nakada T-A, Walley KR, Oshima T, Abe T, Ogura H, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2020;24:387.
- Ibarz M, Haas LEM, Ceccato A, Artigas A. The critically ill older patient with sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2024;14:6.
- Skei NV, Nilsen TIL, Mohus RM, Prescott HC, Lydersen S, Solligård E, et al. Trends in mortality after a sepsis hospitalization: a nationwide prospective registry study from 2008 to 2021. *Infection*. 2023;51:1773-86.
- Clegg A, Young J, Ilife S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:752-62.
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27:179-83.
- Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing*. 2005;34:157-62.
- Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia?. *J Clin Med*. 2020;9:703.
- Gofton T.E, Young G.B. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat. Rev. Neurol*. 2012;8:557-66.
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:145-52.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304:1787-94.
- Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol*. 2014;13:630-6.
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:613-19.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179-84.
- Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16:R115.
- Chen J, Shi X, Diao M, Jin G, Zhu Y, Hu W, et al. A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes. *BMC Emerg Med*. 2020;20:77.
- Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med*. 2017;43:1075-84.
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1996;275:470-3.
- Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widman G, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2013;84:62-9.
- Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir. Med*. 2015;3:61-9.
- de Azevedo JR, Montenegro WS, Rodrigues DP, Souza SC, Araujo VF, de Paula MP, et al. Long-term cognitive outcomes among unselected ventilated and non-ventilated ICU patients. *J Intensive Care*. 2017;5:18.
- Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370:175-7.
- Dong J, Chen R, Song X, Guo Z, Sun W. Quality of life and mortality in older adults with sepsis after one-year follow up: A prospective cohort study demonstrating the significant impact of frailty. *Heart Lung*. 2023;60:74-80.
- Ren Y, Zhang L, Xu F, Han D, Zheng S, Zhang F, et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med*. 2022;22:17.
- Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med*. 2020;21:210-8.
- Liang M, Ren X, Huang D, Ruan Z, Chen X, Qiu Z. The association between lactate dehydrogenase to serum albumin ratio and the 28-day mortality in patients with sepsis-associated acute kidney injury in intensive care: a retrospective cohort study. *Ren Fail*. 2023;45:2212080.
- Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality. *Crit Care Med*. 2018;46:736-42.