



Erişkin Sepsis Prognozu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Factors Associated with Adult Sepsis Prognosis

Caner ACAR¹, Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL², Devrim BOZKURT²

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

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen sepsis tanılı erişkin hastalarda prognozu etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2013 ile Şubat 2021 arasında Sepsis-3 kriterlerine göre sepsis tanısı almış tüm yetişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik, klinik veriler ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Bulgular: YBÜ'de 245 hastadan 100'ü (%40,8) 30 günlük takip süresi içinde öldü. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; ardışık organ yetmezlik değerlendirme (SOFA) skoru, vazopresör ihtiyacı, immünsüpresif tedavi öyküsü, nötropenik ateş, hematolojik malignite, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, laktat, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve albümin seviyelerinin 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. ROC eğrisinde; 30 günlük mortalite için optimal kesme değerleri SOFA skoru için 7 (AUC=0,713, p<0,001), ferritin için 1,518 µg/L (AUC=0,732, p<0,001), LDH için 324 U/L (AUC=0,593, p=0,035), ve albümin için 2,9 g/dL (AUC=0,632, p=0,001) olarak belirlendi. Bu değerleri kullanarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; SOFA skoru >7 [odds oranı (OR) %95 güven aralığı (GA): 9,66 (1,16-80,82), p=0,036], immünsüpresif tedavi öyküsü [OR %95 GA: 12,41 (1,45-106,17), p=0,021] ve ferritin seviyesinin >1,518 µg/L [OR %95 GA: 9,46 (1,36-65,79), p=0,023] olması 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Tek merkezli çalışmamız sonucunda, serum ferritin seviyesi, sepsis hastalarında değerli bir prognostik biyobelirteç olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, prognoz, mortalite, ferritin, yoğun bakım

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the factors affecting the prognosis of sepsis in patients admitted to the intensive care unit (ICU).

Materials and Methods: We retrospectively included all adult patients admitted to the ICU, who were diagnosed with sepsis according to the Sepsis 3 criteria between September 2013 and February 2021. Demographic, clinical data and laboratory results were recorded.

Results: Of the 245 patients in the ICU, 100 (40.8%) died during the 30-day follow-up. In univariate logistic regression analysis, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, vasopressor need, immunosuppressive treatment, neutropenic fever, hematological malignancy, pneumonia, urinary tract infection, lactate, ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), and albumin levels were found to be independently associated with mortality. When evaluated in terms of prognostic significance in ROC curve, the optimal cutoff values for 30-day mortality were 7 for SOFA score (AUC=0.713, p<0.001), 1518 µg/L for ferritin (AUC=0.732, p<0.001), 324 U/L for LDH (AUC=0.593, p=0.035), and 2.9 g/dL for albumin (AUC=0.632, p=0.001), in mortality. Using these values, in multivariate logistic regression analysis, we determined that a SOFA score >7 [odds ratio (OR): 95% confidence interval (CI): 9.66 (1.16-80.82), p=0.036], history of immunosuppressive treatment [OR 95% CI: 12.41 (1.45-106.17), p=0.021], and ferritin levels >1518 µg/L [OR 95% CI: 9.46 (1.36-65.79), p=0.023] were independent risk factors for 30-day mortality.

Conclusion: In our single-center study, serum ferritin level was determined to be a valuable prognostic biomarker in patients with sepsis.

Keywords: Sepsis, prognosis, mortality, ferritin, critical care

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: 16.01.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 14.02.2024

©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.



GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyöz bir ajana karşı aşırı bir bağışıklık tepkisi ile karakterize olup, yüksek ölüm oranıyla birlikte çoklu organ yetmezliğine yol açmaktadır¹. Yaygın etkisi nedeniyle halk sağlığı açısından büyük bir endişe kaynağıdır ve dünya genelinde her yıl 19 milyondan fazla kişiye tanı konulmaktadır². Destekleyici bakım ve yoğun bakım teknolojilerindeki ilerlemelere rağmen septik şokta ölüm oranı yaklaşık %40'tır³. Sepsis, mikrobik etkenlere bağlı olarak yüksek düzeyde proenflamatuvar sitokinlerin salınımını ve buna eşlik eden anti-enflamatuvar sitokinlerin salınımını kapsamaktadır. Başlangıçtaki hiperenflamatuvar faz erken mortaliteye yol açabilir⁴. Artmış enflamatuvar yanıtın şiddetini değerlendirmek ve mortaliteyi öngörmek için çeşitli laboratuvar parametreleri üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mortalite öngörücü parametreler, erken mortaliteyi öngörerek destekleyici tedavilere ek olarak potansiyel olarak etkili ek tedavilerden faydalanabilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Son zamanlarda, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi yaygın olarak kullanılan parametrelere ek olarak, N-terminal pro b-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), ferritin ve presepsin gibi çok sayıda yeni belirteç üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları bu parametreler için anlamlı sonuçlar vermiştir⁵⁻¹⁰. Ancak bu parametrelerin hiçbiri uluslararası kılavuzlara göre Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) gibi skorlama sistemlerinde ek mortalite öngörücü belirteçler olarak kabul edilmemiştir¹¹. Bu çalışmada, bazı enflamatuvar belirteçlerin genel hasta özelliklerinden ve SOFA skoru ve serum laktat seviyeleri gibi halihazırda hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili parametrelerden bağımsız olarak prognozu öngörme kabiliyetini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Bu retrospektif çalışma Eylül 2013-Şubat 2021 tarihleri arasında tek merkezli bir iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) gerçekleştirildi. Ege Üniversitesi Hastanesi Kurumsal Etik İnceleme Kurulu çalışmayı onayladı (karar no: 21-6.1T/54, tarih: 10.04.2016). Bu çalışma İyi Klinik Uygulama Kılavuzları'na uygun olarak yürütülmüş ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalmıştır. Çalışmaya sepsis tanısı konan tüm yetişkin hastalar (≥ 18 yaş) dahil edildiler. Sepsis ve septik şok tanısı Sepsis-3 kriterlerine göre konuldu¹².

Demografik özellikler ve klinik özellikler hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. Ayrıca, hastaneye yatışta ve yatıştan 48 saat sonra aşağıdaki laboratuvar parametreleri elde edildi: nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, yatışta ve 48 saatte CRP, prokalsitonin, albümin, ferritin, NT-proBNP, troponin-T, laktat ve laktat dehidrogenaz (LDH). Çalışmanın

birincil sonlanım noktası 30 günlük mortalite idi. İkincil sonlanım noktaları prognozla ilişkili faktörleri içermektedir.

İstatistiksel Analiz

Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ya ortalama±standart sapma ya da medyan, minimum ve maksimum değerler verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri kullanılarak değerlendirildi. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar için, sayısal değişkenler normal dağılım gösterdiğinde bağımsız örneklem t-testi, göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanılarak 30 günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörleri araştırıldı. Eşik değer belirlenmesinde Youden J indeksinin dikkate alındığı alıcı işletim karakteristik eğrisi (ROC), 30 günlük mortaliteyi değerlendirmek için ideal eşik seviyesini belirlemek amacıyla gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler Jamovi projesi (2020), Jamovi (sürüm 1.8.4.0) (bilgisayar yazılımı⁸ ve JASP ile anlamlılık düzeyi 0,05 (p değeri) olarak ayarlanarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca sepsis tanısı konan 245 hasta YBÜ'de takip edildi. 30 günlük mortalite oranı %40,8 idi. Demografik bilgiler, komorbid durumlar ve enfeksiyon bölgeleri, laboratuvar verileri ve hayatta kalanlar ile hayatta kalmayanlar arasındaki farklar Tablo 1'de sunulmuştur. Komorbiditeler arasında vaskülit, hematolojik malignite ve immünosüpresif tedavi kullanımı hayatta kalmayan grupta anlamlı derecede daha sıklıkta idi (p değerleri sırasıyla 0,009, <0,001, 0,004). Enfeksiyon kaynakları arasında pnömoni hayatta kalmayan grupta daha sık görülürken (p=0,001), idrar yolu enfeksiyonları hayatta kalan grupta daha sık görüldü (p=0,003). Nötropenik ateş, yüksek SOFA skorları ve vazopressör ihtiyacı hayatta kalmayan grupta daha yaygındı (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001, 0,004). Başlangıç verileri arasında, başvuru sırasındaki albümin, LDH, laktat ve ferritin düzeyleri ile hastaneye yatışın 48. saatinde CRP ve LDH düzeylerinde başvuru değerlerine kıyasla meydana gelen değişiklikler hayatta kalmayan ve hayatta kalan gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,034, 0,005, <0,001, 0,002, 0,012).

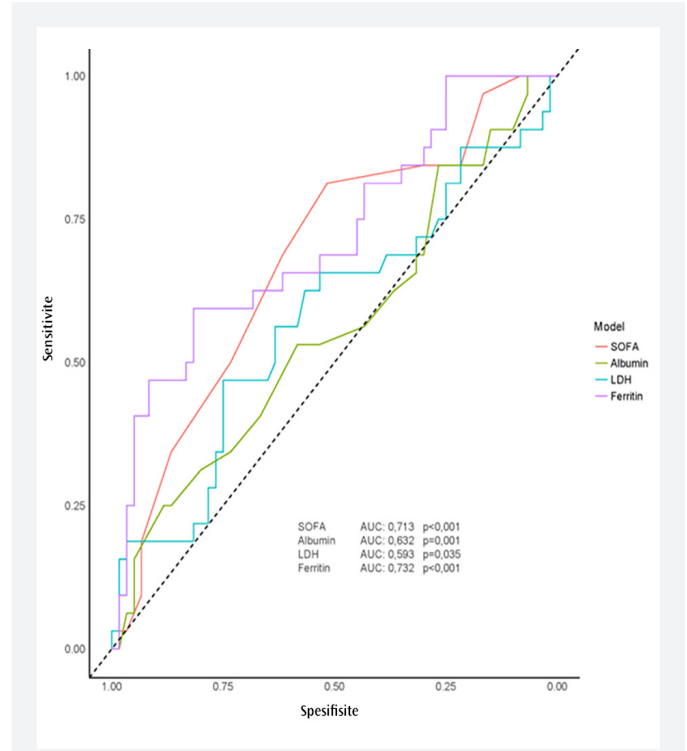
Hayatta kalan ve kalmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli regresyon analizi, 30 günlük mortalite sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede SOFA skoru, immünosüpresif tedavi kullanımı, nötropenik ateş, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, laktat, albümin, ferritin ve LDH'yi istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak ortaya koydu. CRP D2-D0, LDH D2-D0, NLR, PLR ve NPAR tek değişkenli

Tablo 1. Yaşayan ve yaşamayan septik hastaların özellikleri ve laboratuvar parametreleri

| | 30 günlük mortalite | | p değeri |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|
| | Hayatta kalan (n=145) | Hayatta kalmayan (n=100) | |
| Yaş | 60,0±17,8 | 62,2±15,9 | 0,306 |
| Cinsiyet (%) | | | |
| Erkek | 71 (49,0) | 50 (50,0) | 0,977 |
| Kadın | 74 (51,0) | 50 (50,0) | |
| Komorbidite | 100 (69,0) | 70 (70,0) | 0,975 |
| Diabetes mellitus | 51 (35,2) | 32 (32,0) | 0,705 |
| Kronik kalp yetmezliği | 24 (16,6) | 21 (21,0) | 0,474 |
| Kardiyovasküler hastalık | 23 (15,9) | 23 (23,0) | 0,215 |
| KOAH/astım | 11 (7,6) | 11 (11,0) | 0,489 |
| Kronik böbrek hastalığı | 12 (8,3) | 12 (12,0) | 0,456 |
| Vaskülit | 1 (0,7) | 7 (7,0) | 0,009 |
| Bağ dokusu hastalığı | 7 (4,8) | 8 (8,0) | 0,455 |
| Hematolojik malignite | 16 (11,0) | 35 (35,0) | <0,001 |
| Solid organ malignitesi | 8 (5,5) | 2 (2,0) | 0,206 |
| İmmünoşüpresif tedavi öyküsü | 10 (6,9) | 20 (20,0) | 0,004 |
| Enfeksiyon bölgesi | | | |
| Pnömoni | 33 (22,8) | 44 (44,0) | 0,001 |
| İdrar yolu | 51 (35,2) | 17 (17,0) | 0,003 |
| Biliyer sistem | 12 (8,3) | 3 (3,0) | 0,155 |
| Karın (biliyer sistem dışında) | 14 (9,7) | 5 (5,0) | 0,273 |
| Kateter | 21 (14,5) | 19 (19,0) | 0,445 |
| Enfektif endokardit | 4 (2,8) | 2 (2,0) | 0,999 |
| Menenjit | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0,408 |
| Deri ve yumuşak doku | 10 (6,9) | 10 (10,0) | 0,526 |
| Septik artrit | 3 (2,1) | 1 (1,0) | 0,647 |
| Birincil bakteriyemi | 1 (0,7) | 4 (4,0) | 0,162 |
| Spondilodiskit | 1 (0,7) | 0 (0,0) | 0,999 |
| Nötropenik ateş | 15 (10,3) | 35 (35,0) | <0,001 |
| Vazopressör ihtiyacı | 69 (47,6) | 66 (66,0) | 0,004 |
| SOFA skoru | 6,0 [2,0-15,0] | 9,0 [2,0-16,0] | <0,001 |
| Biyokimyasal bulgular | | | |
| CRP mg/L | 240,0 [7,0-619,0] | 230,0 [18,0-471,0] | 0,402 |
| CRP D2-D0 | -6,4 [-87,5-564,3] | 7,9 [-86,4-566,7] | 0,002 |
| Albümin g/dL | 3,1±0,6 | 2,8±0,7 | 0,002 |
| CRP/albumin oranı mg/g | 79,6 [1,5-238,1] | 81,2 [4,4-261,7] | 0,397 |
| LDH U/L | 277,0 [85,0-3798,0] | 320,5 [99,0-4730,0] | 0,034 |
| LDH D2-D0 | -4,5 [-48,2-258,5] | 6,4 [-76,0-1344,3] | 0,012 |
| Prokalsitonin µg/L | 19,5 [0,3-100,0] | 7,7 [0,3-100,0] | 0,069 |
| NT-proBNP ng/L | 8299,5 [113,0-70000,0] | 5536,0 [262,0-70000,0] | 0,941 |
| Troponin-T ng/L | 51,0 [13,0-604,0] | 61,0 [13,0-1824,0] | 0,090 |
| Laktat mmol/L | 2,3 [0,6-24,0] | 3,0 [0,6-11,0] | 0,005 |
| Ferritin µg/L | 705,0 [104,0-76893,0] | 2337,0 [291,0-44258,0] | <0,001 |

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SOFA skoru: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT-proBNP: N-terminal pro b-tipi natriüretik peptid

analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. SOFA skoru ve laktat seviyeleri sepsisin ciddiyetinin belirlenmesinde ve septik şok tanısında halihazırda kullanılan parametreler olduğundan, model-1 bunları ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilen diğer hasta özelliklerini içerecek şekilde oluşturuldu. Çok değişkenli bir regresyon analizi gerçekleştirmek için mevcut modele ferritin, LDH ve albümin eklendi. Modelleme sonuçsuz kaldıktan sonra, ilgili parametreler üzerinde ROC eğrisi uygulandı (Şekil 1). ROC eğrisinden elde edilen kesme değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. ROC eğrisinden elde edilen kesme değerleri kullanılarak lojistik regresyon analizi tekrarlandı (Tablo 3). İlk olarak, tek değişkenli lojistik regresyon modeli şu faktörlerin 30 günlük mortalite üzerinde tek başına anlamlı bir etkiye sahip olduğunu ortaya koydu: SOFA skorunun 7'nin üzerinde olması, yatışta vazopressör ihtiyacı, immünoşüpresif tedavi uygulanması, nötropenik ateş, hematolojik malignite, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, albümin seviyesinin 2,9 g/dL'nin altında olması, LDH seviyesinin 324 U/L'nin üzerinde olması ve ferritin seviyesinin 1518 µg/L'yi aşması. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde, SOFA skorunun 7'nin üzerinde olduğu görüldü [odds oranı (OR) %95 güven aralığı (GA): 9,66 (1,16-80,82) p=0,036], immünoşüpresif tedavi öyküsünün [OR %95 GA: 12,41 (1,45-106,17) p=0,021] ve ferritin düzeyinin 1,518 µg/L'nin üzerinde olmasının [OR %95 GA: 9,46 (1,36-65,79) p=0,023] 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü (p=0,036, p=0,021 ve p=0,023).



Şekil 1. ROC eğri analizi

SOFA skoru: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 2. ROC eğrisi skorları

| | AUC | Sensitivite | Spesifisite | Kesme değeri | %95 GA | p değeri |
|------------|-------|-------------|-------------|--------------|-------------|----------|
| SOFA skoru | 0,713 | 73 | 64,83 | >7 | 0,652-0,769 | <0,001 |
| Albümin | 0,632 | 64,95 | 58,27 | ≤2,9 | 0,567-0,694 | 0,001 |
| LDH | 0,593 | 50 | 71,58 | >324 | 0,517-0,667 | 0,035 |
| Ferritin | 0,732 | 61,54 | 80,9 | >1518 | 0,646-0,806 | <0,001 |

SOFA skoru: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, ROC: Alıcı işletim karakteristiği, LDH: Laktat dehidrogenaz, GA: Güven aralığı

Tablo 3. ROC eğrisini takip eden lojistik regresyon analizi sonuçları

| | Tek değişkenli LR | | Çok değişkenli LR | |
|---|-------------------|----------|---------------------|----------|
| | OR [%95 GA] | p değeri | OR [%95 GA] | p değeri |
| SOFA skoru: >7 vs ≤7 | 4,98 [2,85-8,70] | <0,001 | 9,66 [1,16-80,82] | 0,036 |
| Vazopressör ihtiyacı evet vs hayır | 2,14 [1,26-3,62] | 0,005 | 0,14 [0,02-1,16] | 0,068 |
| İmmünoşüpresif tedavi öyküsü: evet vs hayır | 3,37 [1,50-7,57] | 0,003 | 12,41 [1,45-106,17] | 0,021 |
| Nötropenik ateş: evet vs hayır | 4,67 [2,38-9,16] | <0,001 | 4,94 [0,60-40,51] | 0,137 |
| Hematolojik malignite: evet vs hayır | 4,34 [2,24-8,42] | <0,001 | 1,21 [0,12-11,97] | 0,872 |
| Pnömoni: evet vs hayır | 2,67 [1,53-4,64] | <0,001 | 0,95 [0,16-5,68] | 0,954 |
| İdrar yolu enfeksiyonu evet vs hayır | 0,38 [0,20-0,70] | 0,002 | 1,58 [0,23-10,86] | 0,639 |
| Laktat mmol/L | 1,13 [0,97-1,30] | 0,111 | 1,51 [0,92-2,49] | 0,103 |
| Albümin: >2,9 vs ≤2,9 g/dL | 0,39 [0,23-0,66] | <0,001 | 0,47 [0,12-1,90] | 0,288 |
| LDH: >324 vs ≤324 U/L | 2,52 [1,35-4,71] | 0,004 | 3,81 [0,89-16,18] | 0,070 |
| Ferritin >1518 vs ≤1518 µg/L | 6,78 [2,94-15,60] | <0,001 | 9,46 [1,36-65,79] | 0,023 |

SOFA skoru: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, LDH: Laktat dehidrogenaz, LR: Lojistik regresyon, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

TARTIŞMA

Sepsisli hastaların dahil edildiği bu çalışmada, 30 günlük mortalite %40,8 olarak bulundu. Yüksek SOFA skoru (>7), immünsüpresif tedavi öyküsü ve ferritin düzeylerinin >1,518 µg/L olması 30 günlük mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilidir.

Ferritin, demirin bağlanması ve depolanmasından sorumlu olan ağır ve hafif zincir yapılarından oluşan bir proteindir. Vücutta demirin serbest dolaşımını önler, böylece proteinleri, lipitleri ve DNA yapılarını potansiyel demir toksisitesinden korur. Serum ferritini, proenflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen bir akut faz reaktanı olarak da bilinir. Ferritin seviyelerinde artış genellikle hem oksijenaz-1'in uyarılmasını takiben enflamatuvar süreçlerde gözlenir. Ferritin seviyelerindeki bu artış, enflamatuvar süreçler sırasında ortaya çıkan oksidatif hasarı önlemeye yönelik koruyucu bir rol oynar¹³⁻¹⁵. Yetişkinlerde hiperferritinemi, hemofagositik lenfositosis gibi durumlarda, hemodiyalize giren, hemokromatozu olan, sık transfüzyon alan, karaciğer yetmezliği olan ve antifosfolipid antikor sendromu, yetişkin başlangıçlı Still hastalığı ve sepsis hastalığı olanlarda görülebilir. Bu koşulların her biri, yüksek ferritin seviyeleri ile ilgili benzersiz mekanizmalara ve etkilere sahiptir ve ferritinin çeşitli klinik senaryolarda bir belirteç olarak önemini vurgulamaktadır¹⁶. Yüksek ferritin seviyeleri, kanser, bağ dokusu hastalıkları ve özellikle Koronavirüs hastalığı-2019 enfeksiyonu dahil olmak üzere çeşitli durumların prognozu için değerli biyobelirteçler olarak giderek daha fazla kabul görmektedir^{17,18}.

Sepsiste ferritin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiye dair çalışmalar özellikle pediatrik hasta grubunda yapılmıştır. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, ferritin düzeyinin 500 µg/L'den yüksek olmasının mortalite riskini anlamlı olarak 3,2 kat arttırdığı bulunmuştur⁶. Çocuk hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise ferritin düzeyinin 3,000 µg/L'nin üzerinde olmasının mortalite riskinde 4,32 kat artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁹. Ferritin düzeyleri 1,000 µg/L'nin üzerinde olan yaşlı yatan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek ferritin düzeylerinin sepsisteki prognostik önemini ve malignitelerin tanınmasındaki önemini ortaya koymuştur²⁰. Sepsis hastalarında yapılan bir başka çalışmada, 4,420 µg/L g/mL'yi aşan ferritin düzeyleri makrofaj aktivasyonu benzeri sendrom tanısı ile ve 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, başlangıç değerine kıyasla üç gün içinde ferritin seviyelerinde %15'ten daha az bir düşüşün 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur²¹. Yetişkin septik hastalar arasında yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yüksek ferritin seviyeleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ferritin için kesme değeri 591 µg/L olarak belirlenmiştir²². Bizim çalışmamızda ise ferritin için sınır değeri 1,518 µg/L olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda elde edilen farklı kesme değerleri, hastaların komorbid durumlarındaki farklılıklara bağlanabilir. Daha önce

de belirtildiği gibi, maligniteleri olan, hemodiyalize giren ve sık transfüzyon alan hastalar diğer hastalara kıyasla daha yüksek ferritin seviyelerine sahip olma eğilimindedirler¹⁶.

Ferritine ek olarak, çalışmamızdaki tek değişkenli analizde düşük serum albümin düzeyleri ve yüksek LDH düzeylerinin de mortalite için prediktör olduğu bulunmuştur. Abdominal sepsisli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, 2,9 g/dL'nin altındaki albümin düzeyleri yüksek SOFA ve APACHE skorları ile ilişkilendirilmiş, ancak mortalite ile doğrudan bir ilişki kurulamamıştır²³. Düşük albümin düzeyleri ile 28 günlük mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada, 2,9 g/dL'nin altındaki albümin düzeyleri bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır²⁴. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde ROC eğrisinde albümin için kesim değeri 2,9 g/dL olarak belirlenmiş ancak çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Önceki çalışmalarda, yerel laboratuvar standartlarının üst sınırını aşan LDH düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁵. Çalışmamızda, ROC eğrisi LDH için 324 U/L'lik bir kesme değeri belirlemiştir. Ancak, çok değişkenli analizde LDH'nin bağımsız bir öngörücü faktör olduğu tespit edilmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlımları vardır. Birincisi, bu retrospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. İkincisi, tek merkezli bir çalışmadır ve genellenebilirliği sınırlıdır. Biyobelirteçlerin seri olarak belirlenmesi, tek ölçümlerden daha faydalı olacaktır. Ancak bu çalışmada değişiklikler değerlendirilmemiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak, sepsis prognozunda birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Tedavinin nasıl yönlendirileceği klinisyenler için hala bir sorudur. Çalışmamızın bulguları, ferritin klinik değerlendirme ile birlikte faydalı bir yatak başı prognostik biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma merkezinin (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi) Kurumsal Etik İnceleme Kurulu çalışmayı onaylamıştır (karar no: 21-6.1T/54, tarih: 10.04.2016). Çalışma İyi Klinik Uygulama Kılavuzları'na uygun olarak yürütülmüş ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine bağlı kalınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.A., Konsept: C.A., Ş.M.K.B., D.B., Dizayn: C.A., Veri Toplama veya İşleme: C.A., Analiz veya Yorumlama: C.A., Ş.M.K.B., D.B., Literatür Arama: C.A., Yazan: C.A., Ş.M.K.B., 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;315:801-10.
- Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2018;319:62-75.
- Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:239.
- Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:77-84.
- Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:743-6.
- Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007;96:1829-31.
- Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kashani K, et al. Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4:50-64.
- Lu J, Wei Z, Jiang H, Cheng L, Chen Q, Chen M, Yan J, et al. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study. *J Surg Res*. 2018;228:314-21.
- Gong Y, Li D, Cheng B, Ying B, Wang B. Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e87.
- Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *J Crit Care*. 2020;56:73-9.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-247.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
- Berberat PO, Katori M, Kaczmarek E, Anselmo D, Lassman C, Ke B, et al. Heavy chain ferritin acts as an antiapoptotic gene that protects livers from ischemia reperfusion injury. *FASEB J*. 2003;17:1724-6.
- Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol*. 2003;24:449-55.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23:95-104.
- Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185.
- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76:428-55.
- Ramírez-Carmona W, Díaz-Fabregat B, Yuri Yoshigae A, Musa de Aquino A, Scarano WR, de Souza Castilho AC, et al. Are Serum Ferritin Levels a Reliable Cancer Biomarker? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2022;74:1917-26.
- Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e233-6.
- Goldhaber G, Segal G, Dagan A. Hyperferritinemia in the elderly can differentiate the bad from the worst: A retrospective cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21419.
- Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017;15:172.
- Fang YP, Zhang HJ, Guo Z, Ren CH, Zhang YF, Liu Q, et al. Effect of Serum Ferritin on the Prognosis of Patients with Sepsis: Data from the MIMIC-IV Database. *Emerg Med Int*. 2022;2022:2104755.
- Godinez-Vidal AR, Correa-Montoya A, Enriquez-Santos D, Pérez-Escobedo SU, López-Romero SC, Gracida-Mancilla NI. Is albumin a predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis? *Cir Cir*. 2019;87:485-9.
- Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2018;33:687-94.
- Liu Z, Liu F, Liu C, Chen X. Association between Lactate Dehydrogenase and 30-Day Mortality in Patients with Sepsis: a Retrospective Cohort Study. *Clin Lab*. 2023;69.