T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

BAKTERİYEMİSİ OLAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU TAYMUR

Ankara 2013

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

BAKTERİYEMİSİ OLAN YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU TAYMUR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halil KURT

Ankara 2013

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Bakteriyemisi olan yoğun bakım hastalarında serum prokalsitonin düzeyinin önemi'' başlıklı Dr.Deniz Derya KÖSEOĞLU TAYMUR'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/04/2013

Prof.Dr. Halil KURT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Tez Danışmanı
Juri Başkanı

Prof.Dr. Fügen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Alpay AZAP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Halil Kurt'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail Balık, Prof. Dr. Fügen Yörük, Prof. Dr. Alpay Azap, Doç. Dr. Osman Memikoğlu, Doç Dr Serhat Birengel'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük yardımları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Erdinç Devrim'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. S. Kenan Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi ve destekleriyle yanımda olan Uzm. Dr. Aysun Yalçı ve Gülden Yılmaz'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personelimize, sekreterimiz Adalet Uğur'a, laboratuvarda yardımlarını esirgemeyen Menşure Taşkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda büyük payı olan sevgili anneme, babama ve eşime, varlıklarıyla bile destekleri yeten kardeşlerime ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. Deniz Derya KÖSEOĞLU TAYMUR

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 8
2.2. Risk Faktörleri 10
2.2.1. Yoğun Bakımda Gözlemlenen Enfeksiyon Tipleri 11
2.3. Patogenez 14
2.3.1. Nötrofiller ve Monositlerin İşlevi 16
2.3.2. Sepsis ve Koagülasyon Sistemi 17
2.4. Prokalsitonin 18
2.4.1. PCT Molekülünün Yapısı ve Sentezi 19
2.4.2. PCT'nin Klinik Kullanımı 22
2.5. CRP 25
2.5.1. PCT ve CRP İlişkisi 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Veri Toplama 28
3.2. Klinik Değerlendirme 28
3.3. Laboratuvar İncelemeleri 29

3.4. Dışlama Kriterleri 29
3.5. İstatistik 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 51
ÖZET 53
SUMMARY 55
KAYNAKLAR 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ANF : Atrial Natriüretik Faktör

ADM : Adrenomedülin

aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS : Akut respiratuar distres sendromu

CRP : C-reaktif protein)

FiO2 : İnspiratuar oksijen fraksiyonu

INR : İnternasyonel normalize edilmiş oran

LPS : Lipopolisakkarit

MRSA : *Methicillin resistant Stapylococus aureus*

NNIS : National Nosocomial İnfections Surveillance

OAB : Ortalama arter basıncı

PaO2 : Parsiyel arteryel oksijen basıncı

PCT : Prokalsitonin

SD : Standart sapma

SIRS : Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA : Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assesment)

SvO2 : Mikst venöz oksijen saturasyonu

TNF-a : Tümör Nekroz Faktör- alfa

TPN : Total parenteral nutrisyon

TREM : triggering receptor expressed on myeloid cells

VİP : Ventilatör ilişkili pnömoni

VRE : *Vancomycin-resistant enterococcus*

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistik bulgular.....31
Tablo 2. Kan kültürlerindeki üreme tipleri ve üreme oranları 32
Tablo 3. Kan kültürlerinde üreyen gram pozitif ve negatif bakteri ayrımına göre serum prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması 32
Tablo 4. Çalışmaya katılan kişilere ait medikal problemler ve mortalite oranları.....34
Tablo 5. Enfeksiyon kaynağı.....35
Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların yoğun bakım yatış nedenleri.....35
Tablo 7. Çalışmaya katılan hastalara ait prokalsitonin, CRP, trombosit, kreatinin ve lökosit değerleri.....36
Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların SIRS, sepsis ve septik şok tanı dağılımlar.....37
Tablo 9. SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre prokalsitonin değerleri.....37
Tablo 10. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasında prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması 38
Tablo 11. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasındaki PCT'ne ait istatistiksel değerlerin karşılaştırılması.....38
Tablo 12. SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre CRP düzeyleri 39
Tablo 13. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasındaki CRP'ye ait istatistiksel değerlerin karşılaştırılması 39
Tablo 14. Kan kültüründe üreme olup olmamasına göre prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması 40
Tablo 15. Bakteriyemi olan ve olmayan gruplar arasında prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. PCT molekül yapısı 20

Şekil 2. PCTin sentez aşaması 20

Şekil 3. Kalsitonin hormon öncüllerinin görünümü.....21

Şekil 4. PCT ve CRP'ye ait duyarlılık değerleri 27

Şekil 5. PCT ve CRP'ye ait özgüllük değerleri.....27

Şekil 6. Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve sepsis tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları 41

Sekil 7. Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları 42

Şekil 8. Serum PCT ve CRP düzeylerinin sepsis ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları.....43

1. GİRİŞ

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar arasında mortalite oranı yüksektir. Altta yatan neden başta olmak üzere yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranlarının %14 ile %41,1 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hastalığın şiddetinin ve kritik hastalardaki sonucun değerlendirilmesi, mortaliteye etkili risk faktörlerinin tanınması klinisyen için büyük bir prognostik değere sahiptir (1,2). Yoğun bakım ünitelerinde sepsis, prognozu yüksek oranda erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisine bağlı olan, yaşamı tehdit edici bir enfeksiyondur (3-5). Sepsis tanısında genellikle laboratuvar testleri olarak lökosit sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) kullanılmaktadır. Bununla birlikte enfeksiyon varlığında bilinen birçok proenflamatuar sitokin (TNF-a, IL-1b, ve IL-6) salgılanmakta olup düzeyleri değişkenlik gösterebilmektedir. Sespisten ölümlerin çoğunda tanı ve tedavideki gecikmenin büyük öneme sahip olduğu düşünüldüğünden erken tanıya yönelik bir laboratuvar aracının varlığı hayati önem taşımaktadır (6).

Sepsinin belirlenmesine yönelik yapılan laboratuvar testleri içerisinde; PCT (PCT), interlökinler, eozonofil sayımı, adrenomedullin (ADM), pro-ADM, atrial natriüretik faktör (ANF), pro-ANF, pro-vazopresin, interferon-gama (IFN- **γ**), myeloid hücre-1 reseptör expresyonu, triggering receptor expressed on myeloid cells 1; (TREM-1) ve resistin gibi birçok belirteç bulunmaktadır. Sepsis ön tanısında PCT üzerinde en çok durulan belirteç olma özelliği taşımaktadır. İlk kez 1993 yılında bilim dünyasında tanınan PCT'nin yakın dönemde popülerliği artmıştır ve bazı ülkelerde klinik uygulamalarda rutin olarak kullanılmakta olup tanı ve tedavi klavuzlarının öneriler kısmında yer almaktadır (7).

Kalsitonin tiroid glandından orijin almakta olup hiperkalsemik duruma cevaben sekrete edilmektedir. PCT, kalsitonin hormonunun prekürsör peptididir (8).

Serum PCT 116 aa'li bir peptiddir. Enfeksiyöz durumların yokluğunda CALC-I geninde extratiroidal gen expesyonu baskılanmış ve başlıca tiroid ve akciğer glandlarına ait nöroendokrin hücrelerdeki seçici ekspresyonlar kısıtlanmıştır. Mikrobiyal bir enfeksiyon durumunda CALC-I gen ekspresyonunda artış ile tüm parankimal dokular ve vücudun farklı hücre tiplerinde PCT salınımı görülmektedir (9).

PCT ile ilgili bugüne kadar yapılan 400'den fazla klinik çalışmada biyokimyasal ve klinik özellikleri çok iyi tanımlanmıştır. Kritik hastalarda ve sepsis tanısında birçok hastanede sıklıkla faydalanılmaktadır. Yakın dönemde yapılan birçok çalışmada PCT sepsis tanısında CRP, laktat, proenflamatuar sitokinler, lökosit sayımından daha iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (10).

Bu peptidin serum düzeyindeki artışları, sistemik bakteriyel enfeksiyonlar ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (6). PCT seviyesinin, ağır hastalarda bakteriyemi ve enfeksiyöz olmayan enflamatuar durumlar arasındaki ayrımı tam ve hızlı bir şekilde yapabildiği gösterilmiştir (3). Bununla birlikte PCT artışının seviyesi ile enfeksiyon şiddetinin seyri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (11). PCT yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda diyagnostik ve prognostik test olarak aynı zamanda da antibiyotik kullanım süresinin kısaltılmasına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (12).

Bu çalışmada Ekim 2010 ve Nisan 2012 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavileri yapılan SIRS, sepsis, septik şok tanısı alan hastalarda birincil olarak serum PCT düzeylerinin karşılaştırılması ikincil olarak ise kan kültürlerinde üreme olanlar ve olmayanlarda serum PCT düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sepsis kelime olarak Yunancada çürüme anlamına gelen, Hipokrat tarafından tıbbi literatüre sokulan, o zamanlar hastalığa veya ölüme neden olan doku yıkımını tanımlamak amacıyla kullanılmış bir kelimedir. Ondokuzuncu yüzyılda "mikroorganizmanın" tanınmasından sonra bakterilerin neden olduğu bir durum ve kanda bakterilerin görülmesi ve dokunun mikroorganizmalar tarafından işgali ile eş anlamlı olarak algılanmaya başlanmıştır.

Yaklaşık 40 yıldır, septisemi terimi kullanılarak sepsis ile ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Bakteriyel endotoksinin; kompleman, kinin ve koagülasyon sistemi gibi bir çok hümoral yolağı etkilediği belirlenmiştir. Son iki dekada kadar sepsisin oluşumunda konak faktörünün pasif konumda olduğu, tüm klinik süreçten bakteriyel etkenin sorumlu olduğu düşüncesi yerini konağa ait savunma sistemindeki aşırılığın buna yol açtığı düşüncesine bırakmıştır. Son iki dekadda tekrarlayan toplantılar sonucunda sepsisle ilgili çalışmalar ve tanımlar tek bir çatı altında tanımlanmaya başlanmış, bu alandaki kafa karışıklıkları giderilmeye çalışılmıştır. Böylelikle 1991- 1992 yıllarında Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belirli standartları getirmişlerdir. Sistemik enflamatuar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS) teriminin tıp literatürüne ilk girişi bu toplantılar ile olmuştur.

SIRS; değişik ciddi klinik bulgularla kendini gösteren sistemik enflamatuar bir yanıttır. Aşağıda belirtilen dört kriterden iki ya da daha fazlasının olması bu yanıtın göstergesidir. Bu tanı kriterlerinin bir çok durumda mevcut olması SIRS varlığının yaygınlığını gösteren bir durum oluşturmaktadır (13).

1. Vücut sıcaklığı > 38° C veya < 36° C
2. Kalp hızı > 90/dakika

3. Solunum hızı > 20/dakika veya PaCO2 < 32 mm Hg
4. Beyaz küre sayımı > 12.000/mm3 veya < 4000/mm3 ya da immatür hücre oranı > %10.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunmasıdır. Tanısı kan kültüründe üreme ile konur

Enfeksiyon: Normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmıştır.

Sepsis: SIRS kriterlerinin enfeksiyon varlığında ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası sepsis tanımlama konferansı, 2001 yılında nonspesifik belirtiler olan SIRS belirtilerine ek olarak aşağıda belirtilen "sepsis tanı kriterlerini" getirmiştir.

Sepsis tanı kriterleri: Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı sepsis tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır (14,15).

• Genel kriterler

Ateş (> 38.3°C)

Hipotermi (< 36°C)

Kalp hızı > 90/dakika veya > 2 SD (yaşa göre)

Takipne

Bilinç değişiklikleri

Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 mL/kg)

Hiperglisemi (diyabeti olmayan bir hastada plazma glikoz düzeyi >120 mg/dL veya 7,7 mmol/L)

Enflamasyon belirteçleri

Lökositoz (beyaz küre sayımı > 12.000/mm^3)

Lökopeni (beyaz küre sayımı < 4000/mm^3)

Normal beyaz küre sayımı ve immatür formlarının %10'dan fazla olması

Plazma C-reaktif protein > 2 SD

Plazma PCT > 2 SD

• Hemodinamik belirteçler

Arteryel hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, OAB < 70 veya sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşme veya yaşa göre normal değerlerin 2 SD altına düşmesi)

SvO2 > %70

Kardiyak indeks > 3,5 L/dakika

• Organ fonksiyon bozuklukları

Arteryel hipoksi (PaO2/FiO2 > 300)

Akut oliguri (idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat veya 45 mol/L en az iki saat)

Kreatinin artışı > 0,5 mg/dL

Koagülasyon bozuklukları (INR > 1,5 veya aPTT > 60 saniye)

İleus (bağırsak seslerinin olmaması)

Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mm^3)

Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL veya 70 mmol/L)

• Doku perfüzyonu

Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L)

Kapiller geri dolumda azalma

Ağır sepsis: Organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu/ kaybı ile seyreden sepsise ağır sepsis denir.

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Hipotansiyon, sistolik arteryel basıncın

90 mmHg'nın altında olması, ortalama arter basıncın 60 mmHg'nın altında olması veya kan basıncının bazal normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi olarak tanımlanır. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressin ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bu hastalar yine de septik şokta kabul edilmelidir.

Multiple organ disfonksiyonu sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde bulunan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda tedavisiz homeostaz sağlanamaz. Başlangıçtaki olay direk organ hasarına veya hemodinamik değişiklerle (hipotansiyon ve/veya kardiyak outputda düşüş) birlikte organ disfonksiyonu ve yetmezliğine neden olabilir. Buna primer MODS denir. Sekonder MODS ise hastalığın ileri dönemlerinde ve sıklıkla şok ve sepsisle ilişkili organ disfonksiyonu ve yetmezliğidir. Her organla ilgili kendi içinde fonksiyonlarını ne ölçüde yapabildiği ve yapamadığı biçiminde tanımlar getirilmiştir (16-19).

Respiratuar yetmezlik: PaO2/FiO2 oranında düşüş veya oksijen ihtiyacında artış; oksijenizasyonda değişiklik, pozitif end ekspiratuvar basınç (PEEP) düzeyi ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı, 72 saatten fazla ventilatör desteği gereksinimi şeklinde tanımlanır.

Renal disfonksiyon: İdrar çıkışında azalma (oliguri, anuri), renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması veya serum kreatinin düzeylerinde artış (2 mg/dL veya daha yüksek olması) olarak tanımlanır.

Hepatik disfonksiyon: Sarılık veya hiperbilirubinemi (2 mg/dL'nin üzerinde olması), serum transaminaz, laktat dehidrogenaz veya alkalen fosfataz seviyelerinde artış hepatik disfonsiyonu gösterir.

Kardiyovasküler disfonksiyon: Yüksek dolum basınçlarına rağmen yetersiz dolaşım, hipoferfüzyon, hipotansiyon, aritmilerin varlığı, inotropik veya vazopressin ihtiyacı, santral venöz basınç veya pulmoner kapiller wedge basıncında artış kardiyovasküler disfonksiyonu gösterebilir.

Hematolojik disfonksiyon: Trombositopeni, lökositoz veya lökopeni ve protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünlerinde

artış veya yaygın damar içi pıhtılaşmanın diğer bulguları ile birlikte koagülopatinin olması hematolojik disfonksiyonu gösterir.

Gastrointestinal disfonksiyon: Gastrointestinal kanama, akalküloz kolesistit, pankreatit, ileus, enteral beslenmenin tolere edilmemesi, intestinal iskemi veya infarktı ve gastrointestinal perforasyon gastrointestinal disfonksiyonu gösterir. Endoskopik olarak doğrulanmış, iki üniteden fazla transfüzyon gerektiren gastrointestinal sistem kanaması veya travma, ameliyat sonrası hastanın beş ile yedi gün enteral olarak beslenememesidir.

Nörolojik disfonksiyon: Şuur düzeyi ve serebral fonksiyonlarda değişiklik nörolojik disfonksiyonu gösterir. Glaskow Koma Skorunun 6 ya da daha az olması; koma, konfüzyon, psikoz, santral sinir sistemi fonksiyon değişikliğini yansıtır.

Endokrin disfonksiyon: İnsülin direncine bağlı hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi, kilo kaybı, renal yetmezlik ve hiperkatabolizma endokrin disfonksiyonunu gösterir.

İmmün sistem disfonksiyonu: Hastane enfeksiyonlarının gelişimi, pireksi, lökositozda artış, immün aktivitede değişiklikler immün sistem disfonksiyonunu gösterir.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda; “Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assesment- SOFA) Skorlama Sistemi “ kullanılmaktadır**.** Organ yetersizliğinin derecesini kantitatif ve objektif olarak tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Solunum, koagulasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal sistemi kapsayan bir derecelendirme sistemidir. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmıştır ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre çeşitli hastalıkların ciddiyetini ve prognozunu belirlemektedir (20).

2.1. Epidemiyoloji

Sepsis, gelişmiş ülkelerde bile morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak yer almaktadır. Tedavideki gelişmelere rağmen mortalite oranları %20-50 arasında değişmektedir. ABD'de sepsis insidansı 1979 yılında 100.000 kişide 87 iken 2000 yılında bu rakam 240 olmuştur (21).

ABD'de altı milyona yakın hastane çıkış verileri taranmış ve ağır sepsis insidansı her 1000 kişide 3 olarak belirlenmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde sepsis nedeni ile yatış oranı her 100 hastada 2 olarak tespit edilmiştir (22).

ABD'de 1979-2000 yılları arasını kapsayan, 22 yıllık periyodu tarayan bir çalışmada sepsis insidansının yıllık %8,7'lik bir artışla, 82/100.000'den 240/100.000'e çıktığı görülmüştür. Mortalite oranı 1979-1984 yılları arasında %28 iken 1995-2000 yılları arasında %18'e düşmüştür, fakat toplam kaybedilen hasta sayısı artmaya devam etmektedir (23). Bakteriyemik hastaların %55'inde SIRS izlenirken, sepsis %45 oranında, ağır sepsis %5 ve septik şok %5'den az oranda görülmüştür (24).

ABD'de 1995 yılında tüm ölüm oranlarının %9,3'ünü sepsis oluşturmaktadır. Bu oran her geçen gün artış göstermektedir. Sepsis oranındaki artışta kronik hastalıkların daha fazla görülmesi, artmış kanser tedavileri, HIV hastalarının sayısında artış, diğer medikal sorunlara yönelik agresif, invaziv girişimler ve tedaviler önemli yer edinmektedir.

Sepsis hastalarının büyük bir çoğunluğunu yoğun bakıma kabul edilen ve takip edilen hastalar oluşturmaktadır. İngiltere'de yoğun bakıma alınan hastaların %27'si ağır sepsis hastalarıdır. Yine yoğun bakımda takip edilen hastaların yarısına sepsis tanısı konulmaktadır (25).

Paris'te 22 yoğun bakım ünitesinin 1993-2000 arası verileri taranmış ve septik şok epidemiyolojisi değerlendirilmiştir (8). Septik şok, tüm yoğun bakım başvurularının %8,2'sini oluşturmuştur ve mortalitenin %60'ının nedeni olarak bulunmuştur (26).

Ciddi sepsise neden olan enfeksiyonların dört ana kaynağı vardır. Bunlar solunum yolları, gastrointestinal sistem (GIS), üriner sistem ve primer bakteriyemi olarak sıralanabilir ve ciddi sepsis kaynaklarının %75'ini oluşturur. En sık sepsis ve septik şok nedeni olan klinik durumlar sırasıyla pnömoni, pyelonefrit, peritonit, kolanjit, selülit ve menenjittir. Fakat herhangi bir bölgede oluşan abse de sepsis nedeni olabilir. Alt solunum yolları ve intraabdominal enfeksiyonlarda mortalite oranının en yüksek olduğu tespit edilmiştir (27,28).

Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae gibi gram pozitif bakteriler 1950'li yıllarda ön planda iken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile 1980'li yıllarda daha çok gram negatif enterik basillere bağlı sepsisler görülmeye başlanmıştır. Benzer veriler ABD'de son 20 yılda sepsis sıklığının artışı ile birlikte sepsis etkenlerinde de değişiklik olduğunu göstermektedir. Özellikle fungal patojenlerde ve gram pozitif patojenlerde belirgin artış olduğu bildirilmektedir (29).

Ülkemizde sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal bakteriyemiye bağlı sepsis oranı %2.3-27,3 arasında bildirilmektedir (30). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde 1997 yılında yapılan bir yıllık bir çalışmada nozokomiyal sepsis oranı %33,1 olarak bulunmuştur (31). Hacettepe Üniversitesinde 1992 yılında yapılan bir çalışmada yatan hastalar arasında sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 bulunmuştur (32).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakımınında sepsis tanısı konulan 203 hastanın klinik izlemi değerlendirildiğinde enfeksiyon risk faktörleri APACHE II skorlarının yüksek olması, komorbidite, idrar sondası, mekanik ventilasyon kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ve yatış süresinin 6 günden uzun olması şeklinde değerlendirilmiştir (33).

ABD'de her yıl beş milyondan fazla hasta yoğun bakım ünitesine kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesine ait enfeksiyonlar hastane maliyetlerini, morbidite, mortalite hastanede kalış sürelerini arttırmaktadır. Enfeksiyon önleme çabaları hastane kaynaklı enfeksiyonların yayılımı ve sıklığını

önlemeye yardımcı olmaktadır. NNIS; 2002 yılında ABD'deki hastanelerde 1,7 milyon hastane kaynaklı enfeksiyon tespit etmişlerdir. Bu enfeksiyonların %24'ü yoğun bakım ünitelerine ait bulunmuştur (34,35).

2.2. Risk Faktörleri

Yoğun bakım hastalarında normal konak mekanizmalarının birçoğu bozulmaktadır. Normal konak mekanizmasını bozan başlıca risk faktörleri; deri bütünlüğünü bozan periferal ve santral venöz kataterler ve postoperatif işlemlerler, hümöral ve hücresel immüniteyi bozan immünsüpresif ilaç kullanımları, diabetes mellitus gibi altta yatan medikal durumların varlığı, hastane şartları, sağlık personeli ve beslenme ile ilişkili değişebilen durumlardır.

Malnütrisyon: Beslenmede bozukluk ve immün sistem fonksiyonları arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Hipoalbüminemi hücresel immünitede bozuklukla ilişkili olabilir. Böyle bir durumda immün sistem fonksiyonları azalmaktadır, çünkü lenfosit, sitokin ve kompleman üretiminde azalma ve antijenik cevapta bozulmalar olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar günlük tavsiye edilen kalori miktarından %25 az beslenmektedirler. Bu oran enfeksiyon riskini arttırmaktadır (36).

Hiperglisemi: Yakın dönemde, yoğun bakım hastalarında kan şekeri kontrolü immün sistemle yakından ilişkili bulunmuştur. Hiperglisemi; nötrofil fonksiyonları, fagositoz, sitokin aktivitesi üzerinde etkili bulunmuştur. Bu durum ciddi hastalığı olan hastalarda komplikasyon risklerini arttırmaktadır (37).

Hastane şartları: Sağlık personeli ellerinde, kapı kollarında, klavyelerin üzerinde ve odalarda bakteriyel, viral ve fungal bir çok mikroorganizma bulunmaktadır. Hasta bakımında el hijyeni ve alkol bazlı sabunlar hayati öneme sahiptir. Hasta ile ilgilenen sağlık personelinin ellerindeki bir çok mikroorganizma çevreye yayılmaktadır. Hasta odalarının belirli aralıklarla hasta kabul etmeyerek temizliklerinin yapılması, ek olarak hasta odalarında

hava ve su filtrelerinin bulunması ve düzenli uygun yüzey temizlikleri gerekmektedir.

NNIS raporlarına göre 2004 yılında yoğun bakım hastalarında antimikrobiyal dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda artış gözlenmiştir. MRSA 2003'de %59,5 olarak değerlendirilmiştir. *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakterilerin oranı %12 olarak değerlendirilmiştir (38).

MRSA için olası risk faktörlerine yönelik hastane enfeksiyon komitelerinin önlem almaları gerekmektedir. MRSA için risk faktörleri, erkek cinsiyet, 75 yaş üstü olmak, intravenöz terapi, yoğun bakım ünitesinde yatış, hastane içinde transfer, HIV, yumuşak doku ve cilt bütünlüğünde bozulma ve üriner katater kullanımıdır (39).

2.2.1. Yoğun Bakımda Gözlemlenen Enfeksiyon Tipleri

Pnömoni: Yapılan geniş çaplı bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki majör enfeksiyon nedeni %68 oranı ile pnömoni olarak değerlendirilmiştir (40). Hastane kaynaklı pnömoni hastaneye kabulden 48 saat sonra oluşan enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Ventilatör ilişkili pnömoni ise mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda ventilasyon kaynaklı eenfeksiyondur. Yaklaşık olarak %20-50 oranında mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu enfeksiyonda yaygın olarak gram negatif mikroorganizmalar (*Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Acinetobacter spp*) etken olarak tespit edilmekte iken yakın dönemde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif mikroorganizmalar tespit edilmektedir (41).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP): Mekanik ventilatöre bağlı hastaların yaklaşık %9 ile %27'sinde VİP gelişmektedir. Bu durum hastaların mortalite oranlarını, hastanede kalış süreleri ve sağlık harcamalarını arttırmakta ve aynı zamanda mekanik ventilasyon sürelerini uzatmaktadır. Risk faktörleri arasında; cerrahi sonrası, 60 yaş üzerinde olmak, organ yetmezliğinin bulunması, hastaların supin pozisyonda olmaları, gastrik asidite,

kardiyopulmoner resüsitasyon, tekrarlayan entübasyon, nazogastrik tüp varlığı, enteral beslenme, sinüzit bulunmaktadır (42).

Benzer çalışmalarda kronik pulmoner hastalığın bulunması, koma, kafa travması, erkek hasta diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (43).

Toplum kaynaklı pnömoniler (*Community-acquired pneumonia*; *CAP*): yoğun bakımlardaki diğer pnömoniler arasında daha az araştırılan bir durumdur. Yoğun bakımda yatışı olan hastaların yaklaşık %10'unda gözlenmektedir.

Kan dolaşım yolu enfeksiyonları: Bir çok yoğun bakım hastalarında santral venöz kateter kullanımı gerekmektedir. Santral kateter ilişkili kan enfeksiyon (*Central linee-associated bloodstream infections; CLABSIs*) oranı ABD'de yıllık 87.000-350.000 arasında değişmektedir. Mortalite oranları %12-25 arasında değişmektedir. Enfeksiyon risk faktörleri hastanede kalış süresi, mortalite ve hastane maliyetlerini ciddi oranda arttırmaktadır. Risk faktörleri; kateterin bulunduğu yerde uzun süre kalması, birden fazla kateterin bulunması, bir lümenden daha fazla lümeni olan kateter kullanımı olarak belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada 65 yaş üstü olmak, düşük hemotokrit düzeyi, düşük beyaz küre sayısı olarak gösterilmiştir (44-46).

Üriner sistem enfeksiyonu: Yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların %23'ünü oluşturmaktadır. Bu enfeksiyon mortalitede anlamlı artış sağlamamaktadır. VİP ve kateter kaynaklı bakteriyemilerin etkilerine göre kıyaslandığında daha düşük olumsuz etkileri gözlenmektedir. Risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, obezite, immün yetmezlik, üriner kateter kullanım süresi, üriner kateterin uygunsuz yerleşimi, yoğun bakım yatış süresi olarak bildirilmiştir (47).

Cerrahi yara enfeksiyonları: İntraabdominal cerrahi yaraların komplikasyonu yoğun bakım ünitelerinde önemli zorluklardan birini oluşturmaktadır. Etken mikroorganizmanın çeşitli sayılarda ve türlerde olması ile ilişkili mortalite ve morbidite de artış gözlenmektedir. Abdominal yaralardan çoğunlukla enterokok suşları izole edilmektedir.

Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif basiller ve anaerobik enterik mikroorganizmalar da etken olabilmektedir (48-49).

Bölgesel ve dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyon oranları ortalama %21,1 oranında gözlenmektedir. Yayınlar genel olarak değerlendirildiğinde ise bu oranın %12,2 ile %39 oranlarında değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Yine bu enfeksiyon nedenleri arasında en sık gözlenen enfeksiyonun mekanik ventilasyon kullanımı ile ilişkili nozokomiyal pnömoni olduğu bildirilmiştir (50-51).

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2000 yılı içinde yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyon oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada 1 yıl içinde toplam 2583 hastanın 285'inde hastane enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyon hızı 19,8 olarak değerlendirilmiştir. En sık tespit edilen enfeksiyon türü %37,1 ile pnömoniler olmuş, en sık izlenen mikroorganizmalar ise *Pseudomonas spp., Staphylococcus aureus ve Acinetobacter spp.* olmuştur.

Son 30 yıldır NNIS raporlarına göre yoğun bakımlarda dirençli mikrooranizmalarda artış gözlenmektedir. *MRSA* ve *vancomycin-resistant enterococcus (VRE)* 2002-2003 yılları arasındaki raporlarda baskın mikroorganizmalardır. Ek olarak benzer zaman periyodu içinde *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında da artış gösterilmiştir. Buradaki problem yalnızca gram negatif ve pozitifler arasındaki artmış direnç değil aynı zamanda ileriki dönemlerde vankomisine dirençli ya da orta düzeyde dirençli *S. aureus* suşlarında da artış olabileceğidir Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin profilaktik olarak kullanımı MRSA ve VRE organizmalarında gereksiz bir artışla sonuçlanabilir (52). İlerisi açısından antibiyotik dirençli organizmaların yayılımı engellenmesi için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Yoğun bakımdaki enfeksiyonlar önlendikçe antibiyotiklere ihtiyaç anlamlı düzeyde azaltılacak ve aynı zamanda antibiyotik dirençli organizmaların gelişimi engellenmiş olacaktır.

2.3. Patogenez

Enfeksiyon odağından, dolaşıma karışan mikroorganizmalar bakteriyemi oluşturur. Konağın bu mikroorganizmalara yönelik oluşturduğu immün cevap sepsisin oluşumunda en önemli nedendir. Bu cevap sonucu oluşan endojen mediyatörler normal şartlarda organizmayı korur iken, sepsis durumunda organizmaya zarar verir. Hücresel reaksiyonların ileri derecede aktifleşmesi sonucunda organizmada denge bozulur. Bu durum sepsisin patogenezinde pro ve antienflamatuar denge eşitsizliği sendromu olarak tanımlanmaktadır. Sepsisin patofizyolojisindeki önemli nedenler sıralanırsa; birincisi patojenin doğasından daha fazla tepkiye neden olan konak cevabıdır. İkincisi; konak cevabının başlaması ve devamında etkili olan monositler ve endotelyal hücrelerdir. Üçüncüsü; sepsisle ilişkili enflamatuar cevap ve koagülasyon kaskatıdır. Son olarak ta yetersiz bir cevap sonrası doku hasarı ve organ yetmezliğidir (53).

Konak cevabının oluşabilmesi için konağa ait deri ve mukozalar gibi bariyerlerin sağlam olması gerekmektedir. Sağlam deri ve mukoza mikroorganizmaların derin dokuların içine invaze olmalarına engeldir. Yanıklar, dışarıdan alınan kemoterapi ve radyoterapi, bası yaraları ve invaziv girişimler bu bariyerin zarar görmesine neden olabilir. Bu açıdan tedavi için kullanılan kateterler, entübasyon tüpleri mikroorganizmalar için kolaylaştırıcı bir giriş kapısı oluşturmaktadır (54).

Mikroorganizmalar doğal bariyeri geçtikten sonra bağışıklık sistemine ait hücrelerle (nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler) karşılaşmaktadırlar. Bu hücreler üzerlerinde bulunan reseptörler ve moleküler yapılar sayesinde zarar verici mikroorganizmaya ait yapıları (lipopolisakkarit, peptidoglikanları ve diğer dış membran proteinlerini) tanırlar. Bu açıdan Gram negatif hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (endotoksinler), sepsisin tetiklenmesinde en önde gelen moleküllerdendir. Plazmada LPS, LPS bağlayıcı proteine yapışır. Bağlanmış LPS özellikle monositlerde bulunan CD14 reseptörüne taşınır. CD14'ün solubl formu CD14-negatif hücrelerle (dendritik hücreler) etkileşime uğrayarak TLR4 uyarır. TLR4'ün uyarılması sitokinlerin

transkipsiyonuna ve diğer proenflamatuar mediatörlerin (TNF, IL-1,12, 8, MIP-1 alfa, Trombosit aktive edici faktör (PAF) ve γ-interferon açığa çıkmasına yol açmaktadır (55).

Açığa çıkan bu mediyatörler mevcut kaskatları tetikler. Bu mediyatörler arasında en önemlisi TNF'dir. Sepsis sendromu; başlıca mediyatör olan TNF-α ve hücrelerden salınan biyolojik olarak aktif diğer ürünler ile sinerjistik olarak çalışan enflamatuar reaksiyonları kapsar. Dolaşımdaki endotoksin düzeyi ne kadar fazla ise TNF-α düzeyleri de o kadar fazladır ve klinik sonuç da o kadar kötüdür. Hayvanlara yüksek doz TNF-α verilmesi, şok, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve ölüme yol açmaktadır. Sepsiste bu mediatörlerin serbestleşmesi genellikle lokaldir ve birçoğunun yarı ömrü çok kısadır. Ayrıca organizma, mediyatörleri serbestleştiren mekanizmayı kontrol altında tutabilir ve inhibe edecek maddeleri üretebilir. Eğer olay kontrol altına alınamazsa endotel yapısı bozulur aşırı geçirgen hale gelir, böylece birçok mediyatör sistemik dolaşıma katılıp ulaştıkları kapillerlerde yeni enflamatuar olaylara sebep olurlar (56).

Gram negatif bakteri hücre duvarında var olan LPS (endotoksin olarak da bilinir) septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkin rol oynar. LPS üç farklı yapıdan oluşur. O-polisakkarid zinciri molekülün dış yüzeyinde bulunur ve her bakteri türü için spesifik özellikler taşır. O-polisakkarid tek başına enflamatuar bir reaksiyon oluşturamaz. Ancak koruyucu özelliklere sahip immünglobulin (IgM) sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. Lipid A kısmı LPS'nin etkilerini oluşturan üçüncü yapısıdır. Lipid A kısmı LPS'nin bakteri duvarına yapışmasında da önemli bir rol oynar (57).

Gram pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit mevcuttur. Bu iki moleküler yapı hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve enflamasyonu arttırıcı (proenflamatuar) özellik gösterir. Ancak LPS'ye göre etkinlikleri çok daha azdır. Ancak bazı gram pozitif bakteri ekzotoksinlerinin septik şoka neden oldukları bilinmektedir. En iyi bilinen örnekleri toksik şok sendromuna neden

olan Staphylococcus aureus'un ekzotoksini toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ve Streptococcus pyogenes'in pirojenik ekzotoksinidir. Bu ekzotoksinler herhangi bir ön uyarı olmadan ortaya çıkar ve yüksek mortaliteye neden olur. Toksik şok sendromları septik şokun en akut ve ağır klinik tablolarıdır.

İlginç bir nokta da gram pozitif bakterilerin süperantijenik toksinlerinin LPS'ye olan aşırı duyarlılığı arttırmasıdır. Herhangi bir hastada var olan enfeksiyon gram pozitif bakteriler nedeniyle ortaya çıkmış olsa dahi LPS'lerin olası etkileri gözardı edilmemelidir (58).

2.3.1. Nötrofiller ve Monositlerin İşlevi

Nötrofiller; doğal immünitenin önemli bir elemanıdır. Patojenik mikroorganizmaların tespit edilmesi, tanınması ve yok edilmesinde önemli bir işlev göstermektedir. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gibi enflamatuar süreçlerin yoğun olarak tetiklendiği durumlarda, lökositlerin rol aldığı fizyolojik yanıtlar organizmanın kendisine zarar verdiği patolojik yanıtlar halini alabilmektedir. Sepsis patogenezinde immüno-enflamatuar yanıtta ön planda yer alan nötrofillerin işlevlerini sıralayacak olursak:

Adezyon: Dolaşımdaki nötrofillerin enfekte dokuya ulaşabilmeleri için damar dışına çıkmaları gerekmektedir. Bunun için lökositler vasküler endotele, integrinler ve L-selektin ile adezyon yaparlar. Bu sürece endotel hücrelerindeki E-selektin, P-selektin ve ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekül 1), ICAM-2 gibi adezyon molekülleri aracılık ederler.

Kemotaksis: Damar dışına çıkan nötrofillerin kemoatraktan bir gradient dogrultusunda dogğrudan enflamasyon ve enfeksiyon alanlarına yönelmesi kemotaksis olarak isimlendirilmektedir.

Fagositoz: Nötrofil membranında invajinasyon ve partiküllerin alımı ile fagositoz işlemi başlamakta, aktive olmuş nötrofiller NADPH oksidaz aracılıgıyla süperoksit ve hidrojen peroksit gibi oksidanları üreterek öldürme işlevini gerçekleştirirler. Enflamasyonun regülasyonunda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin yapım ve salıverilmesini gerçekleştirirler.

Mononükleer fagositer sistemin hücreleri: Kanda monosit, tüm dokularda ise makrofaj olarak bulunurlar. Sepsis patogenezinde immüno-enflamatuar yanıtta ön planda yer alan monosit-makrofaj serisinin işlevlerine baktığımızda; organizmaya giren patojenlerin tanınmasında ve eliminasyonunda makrofajların fagositoz, sekresyon aktivitesi ve mikrobiyal öldürme gibi işlevleriyle temel rol oynadıkları karşımıza çıkmaktadır. Bulundukları dokulara göre kendilerine has özellikler de içerme kapasiteleri olan makrofajlar doğal immünitenin bir parçasıdırlar. Doku homeostazı ve rejenerasyonunda da yer alan doku makrofajları asıl olarak immün sistemin ilk savunma mekanizmasını oluştururlar. Fonksiyonel olarak önemli olan yüzey reseptörleri arasında IgG'nin Fc kısmına karşı reseptörler, kompleman bağlı partiküller ve akut faz proteinleri makrofajlara spesifik olmamakla birlikte makrofaj aktivasyonunu vurgulamada kriter olarak kullanılabilirler. Makrofajlarla patojenik mikroorganizmaların internalizasyonu, sitokin sekresyonu ve T hücrelerine antijen sunumu gibi benzer işlevleri olan dentritik hücreler de myeloid seriden kaynak alırlar. İmmün yanıt sırasında tam olgunlaşmamış makrofajlar da dentritik hücre gelişimine doğru bir yön alabilmektedirler (59).

2.3.2. Sepsis ve Koagülasyon Sistemi

Sepsis gibi enflamatuar durumlar esnasında koagülasyon sistemi ve bu koagülasyon sisteminin dengesini sağlayan hücrelerde birçok düzeyde anlamlı değişiklikler gözlenmektedir. Septik hastalarda trombositlerin tükenmesi ve pıhtılaşma zamanının uzaması ile birlikte, sıklıkla dissemine intravaskuler koagülasyon (DIC) görülmektedir. Pıhtılaşma sisteminde beyaz kan hücreleri ve trombositlerin sirkülasyonu ve endotel (beraberinde diğer tabakalar) tabakalarının etkileşimleri bulunmaktadır. Koagülasyondaki değişiklikler, endotel hücre hasarı ve anormal kan akımı Virchow'un triadı olarak tanımlanmaktadır. Sepsis hastalarında sıklıkla sitopatik hipoksi ile sonuçlanan doku perfüzyonunda bozukluk bulunmaktadır. Septik hastalarda kullanılan aktive protein C (APC)'nin faydaları açık olarak gösterilmiş olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak netleştirilememiştir (60,61).

Anormal mediyatör üretimi: Uygun bir enflamatuar cevap doku, organ ve diğer sistemlerde hasar oluşturmadan mikroorganizmanın elimine edilmesidir. Septik hastalarda TNF gibi mediyatörlerin artmış seviyeleri ölüm riskini arttırmaktadır. TNF moleküllerinin hayvan deneylerinde enjeksiyonu sonucunda enflamatur bozulmalar ve doku hasarı septik hastalara benzer olarak gözlenmiştir. Deney hayvanlarına letal dozda endotelin enjeksiyonu benzer mediyatörlerin seviyelerini yükseltmektedir. Bu spesifik mediyatörlerin inhibisyonu hayatta kalma süresini arttırmaktadır. Bu gözlemler sayesinde klinik çalışmalarda TNF ve IL-1 blokörlerinin kullanımı geliştirilmiştir. Bununla birlikte diğer aday mediyatörler arasında TREM ve vasküler endotelyal büyüme faktörü bulunmaktadır (53). Anormal ya da aşırı enflamatuar yanıtın beraberinde yakın dönemde septik hastaların bakteriyal enfeksiyonlar nedeni ile ölümünde immünsitimülasyondan daha ziyade immünsüpresyonun etkili olduğu gösterilmiştir. Yine yakın dönemde yoğun bakım ünitelerinde endotoksin stimülasyonuna azalmış IL-6 ve TNF yanıtı olduğu bu bulguyu desteklemektedir. Bu durum sepsise enflamatuar yanıtta körlük olduğunu düşündürmektedir (62,63).

2.4. Prokalsitonin

PCT tarihçesi;1980'li yıllarda tümör markır çalışmaları sırasında medüller tiroid kanserlerinde kalsitonine yönelik ilgi duyulmuştur. Kalsitonin için duyarlılık ve özgüllükte başarılı sonuçlar elde edildiği bir dönemde aynı zamanda PCT değerleri de tanımlanmıştır. 1991 yılına kadar sessizliğini sürdüren PCT'nin bu yılda Fransız askeri doktorların akciğerlerde toksik etkiye maruz kalmış hastalarda ve yanık hastalarında PCT değerlerinin anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. Yanık hastalarında sepsis ve septik şok durumlarının PCT değerlerini arttırmış olduğu tespit edilmiştir. Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır.

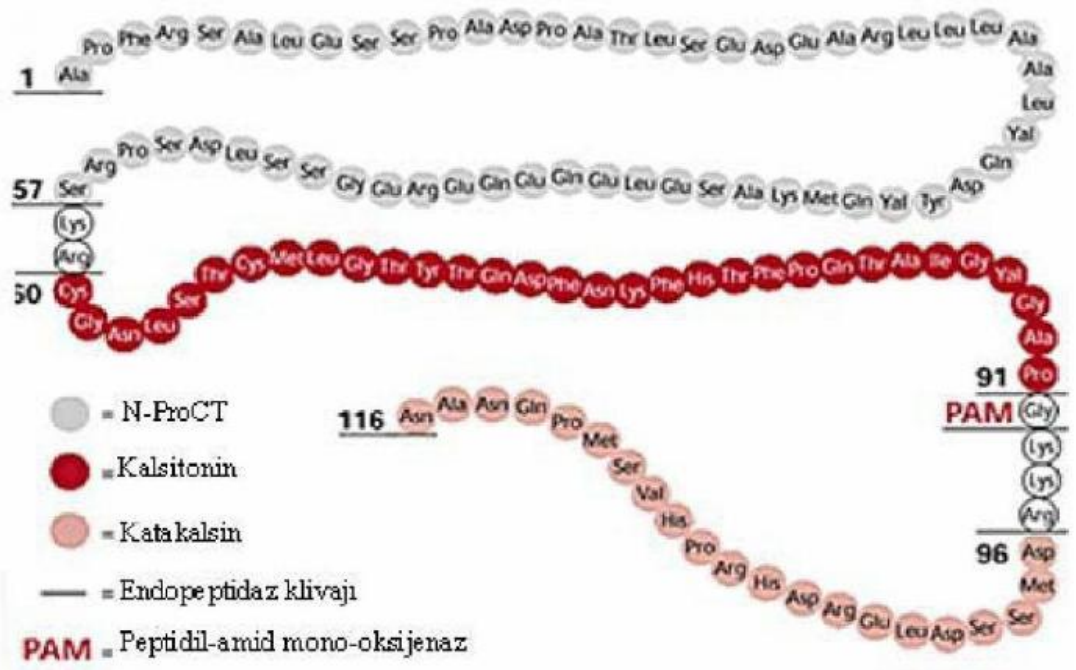
Paris'de 1993 yılında, Dr. Gendel çocuk hastalıkları kliniğinde ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok

yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Bu bulgu 1993 yılında Lancet dergisindeki yayınla bilim dünyasına sunulmuştur. Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik enflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proenflamatuar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır.

İlk deneysel çalışmada ABD'de Profesör Dandonna tarafından gönüllülere güvenli dozlarda (4 ng/kg) endotoksin verilmiş ve sonrasında PCT ve sitokinler ölçülmüştür. PCT değerinin ilk 3 saatte zirve yaptığı, 6 saat sonra plato yaptığı ve 24 saat sonra ise eski seviyesine döndüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular göstermiştir ki PCT seviyesi endotoksin sonrası 24 saat plazmada bulunmaktadır. İkinci çalışma Profesör Smith tarafından meliodozis hastalarında yapılmıştır. Bu hastalıktan ölenlerde PCT seviyesinin 100 ng/mL üzerinde olduğu bulunmuştur (64-66).

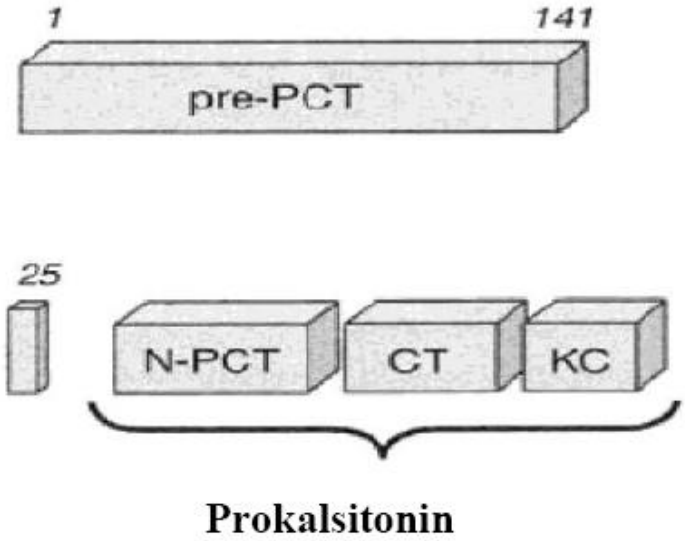
2.4.1. PCT Molekülünün Yapısı ve Sentezi

PCT, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1986 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır. PCT'de tiroid C hücrelerinden salgılanır. 13 kD molekül ağırlığı olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (67, 68).



Şekil 1. PCT molekül yapısı

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik prePCTin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 2).

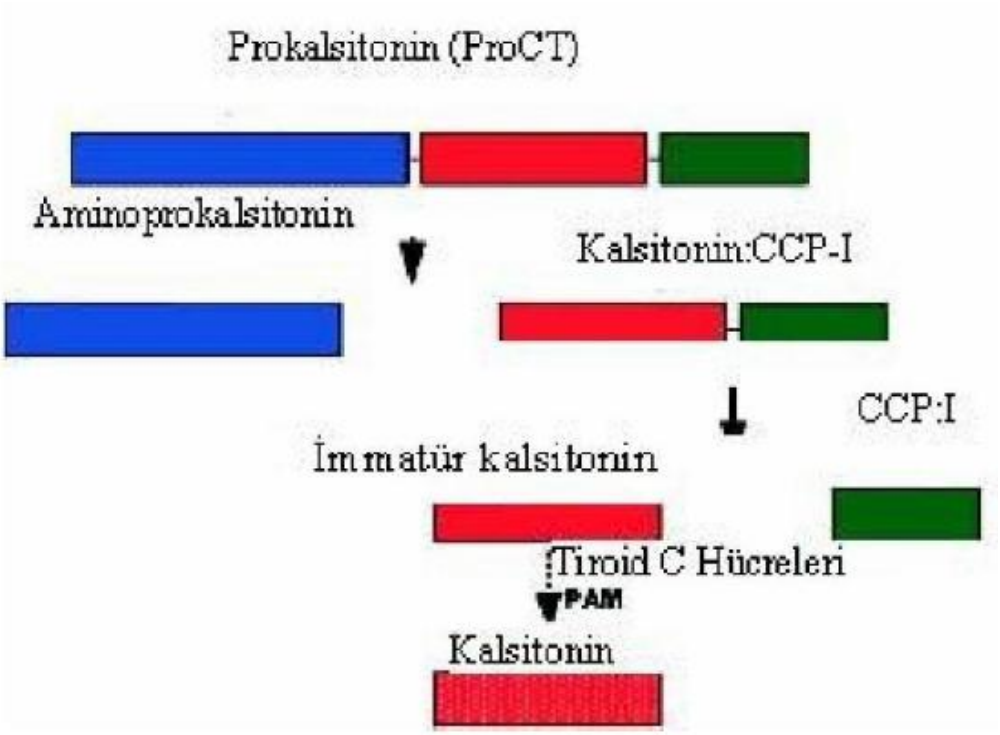


Şekil 2. PCTin sentez aşaması

Pre-PCT= PrePCT, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin, KC= Katakalsin

Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasidler), PCTin N-terminal bölgesi (N-PCT), Kalsitonin dizisi ve Katakalsin adıverilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein PCTdir. PCT enzimatik reaksiyon ile serbest amino PCT (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptit-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatür CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matür kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 3).

Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-PCT) salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,05 ng/mL'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, PCT serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.



Şekil 3. Kalsitonin hormon öncüllerinin görünümü

Bakteriyel endotoksin enjekte edildikten 2-3 saat sonra PRC plazma düzeyleri belirlenebilir ve daha sonra hızla yükselerek pik değere 6-12 saat içinde ulaşır. 48 saat boyunca yüksek kalır ve 2 gün içinde normal düzeylere düşer. Yarı ömrü 20-24 saattir (69).

2.4.2. PCT'nin Klinik Kullanımı

Yoğun bakım ünitelerinde şiddetli sepsis ve septik şok yaygın görülen komplikasyonlardır. Hızlı tanı ve uygun antibiyotik kullanımı sepsisle ilişkili organ yetmezliğinin gelişimini azaltmada en önemli yere sahiptir. SIRS belirtilerinin varlığında enfeksiyon tanısı için en iyi yöntem kültür alımıdır. Kültür alımı sonrası tanının doğrulanması için en az 24 saatten fazla süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süre içerisinde tanıya yönelik ya da antibiyotik kullanımına yönelik öngörücü belirteçler olarak CRP, (TNF)-alfa, IL-1, IL-6 and IL-8 lökosit gibi laboratuvar verileri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde PCT sepsis ön tanısında üzerinde en çok durulan belirteç özelliği taşımaktadır.

Sağlıklı kişilerde PCT, 0,5 ng/mL' den daha düşük olup 0,5-2 ng/mL arasındaki değerler genellikle hafif yükselme, 2-5 ng/mL arası değerler orta derecede yükseklik, 5 ng/mL'yi geçen değerler ise çok yüksek PCT seviyelerini yansıtmaktadır. PCT'de 10 ng/mL'nin üzeri değerler ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür (70).

Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda PCT değerinde, hafif bir artış olsa bile (0.5-2 ng/mL arasında), belirgin bir artış yoktur. PCT'nin yükseldiği enfeksiyon dışı nedenler; major cerrahiler, kardiyak cerrahi, ısı şoku, kimyasal pnömoni, multiple travma, pankreatit, renal bozulma ve yeni doğanda yaşamın birinci günüdür (71-73). PCT'nin maksimum seviyesinde olması ve 1 ng/ml'den yüksek seviyelerde olması 90 günlük mortalite açısından bağımsız öngörücü faktör olarak gözükmekte iken aynı çalışmada CRP ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada PCT'nin mortalite üzerine öngörücü özellikte bulunmazken CRP mortalite üzerinde daha belirleyici bulunmuştur (74).

Yakın dönemde çok merkezli bir çalışmada; mekanik ventilasyon uygulanan, şiddetli pnömonisi olan hastalarda pnömoni kaynağından (hastane

kaynaklı, toplum kaynaklı ve ventilatör kaynaklı) bağımsız olarak hastalığın şiddeti ile PCT değerleri arasında anlamlı ilişki elde edilmiştir (75).

Yoğun bakım hastalarında uygulanan antibiyotik tedavilerinde PCT cazip bir belirteç olarak kullanılmaktadır. PCT'nin başlangıç değerlerinin kesin değerlerin altında olması ya da PCT değerlerinin belli seviyenin altına düşmüş olması klinisyenler için antibiyotiklerin kesilmesi ve azaltılmasında cesaret verici olarak kullanılmaktadır. Bu alanda yapılmış önemli çalışmalardan birisi PRORATA çalışması olarak yer almaktadır. Antibiyotik kullanımını yönetmekte faydalı bulunmaktadır (76).

Ülkemiz yoğun bakım ünitelerinin birinde yapılan çalışmada SIRS ve sepsis ayrımında PCT seviyesinin güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada duyarlılık %85, özgüllük ise %91 oranında bulunmuştur. Bu hastaların %88' inde mikrobiyolojik bir üreme tespit edilmiş; %51 gram negatif, %41 gram pozitif ve %8 mixt tip mikroorganizma olarak belirlenmiştir (77).

Yakın dönemde yapılan birçok çalışmada çocuklardaki septik durumlarda PCT değerinin kontrollere göre artış gösterdiği bulunmuştur (78). Yine yoğun bakımda takip ve tedavisi gerçekleşen çocuklarda meydana gelen hastane enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. PCT'nin çocuklarda özellikle bakteriyel menenjit durumunun varlığında belirgin artış göstermesinden dolayı, çok iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (79).

Yoğun bakımda post operatif yatışı olan hastalarda enfeksiyon durumuna göre PCT ortalama değerlerinin incelendiği bir çalışmada; SIRS durumunda 1,3 ng/mL, sepsis durumunda 8,7 ng/mL ve septik şok durumunda 38,6 ng/mL olarak bulunmuştur. Benzer hasta grubuna ait başka bir çalışmada SIRS için 0,6 ng/mL, sepsisde 3,5 ng/mL, şiddetli sepsiste 6,2 ng/mL ve septik şokta 21,3 ng/mL olarak bulunmuştur (80,81).

Septik şokta klinik parametreler tanımlandığında PCT değeri tanıda çok yardımcı değilken APCH-II skorları septik şokta güvenilir prognostik değere sahip bulunmuştur. İleride bu iki değerin kombine edilerek septik durumların varlığında prognostik değer olarak geliştirilebileceği düşünülmektedir (82). PCT değeri enfeksiyon haricindeki organ yetmezlikleri, doku travmaları, sistemik enflamasyon

gibi nedenlerle etkilenmekte olup, bu durum PCT yükselmesini multifaktöryel özelliğe sokmaktadır. Özellikle yakın dönemde bir çalışmada PCT'nin yalnızca enfeksiyon ve sistemik enflamatuar yanıtta değil aynı zamanda doku travması ve organ yetmezliğinde de anlamlı artışlar gösterdiği bulunmuştur (10,83).

Geçmişte yapılmış çalışmalar retrospektif olarak incelendiğinde çalışmalarda sepsis ya da enfeksiyon durumunun ayrımı yapılmış iken bu durumlarla ilişkili organ disfonksiyonu ve doku hasarı gibi özelliklerin not edilmediği görülmektedir. Bu durum PCT değerlerinin belirtilmesinde yöntemsel olarak bir özgünlük eksikliğini göstermektedir. Bu tartışmayı destekleyen çalışmalarda; majör cerrahi durumlar, kardiyojenik şok, travmaya maruz kalınan kazalar, pankreatit ve yanıklarda PCT değerinin önemli yükseklik gösterdiği kaydedilmiştir (84,85).

Travmaya maruz kalmış kişilerde akut faz reaktanı olarak kullanılan PCT değerlerinin travmaya maruz kalımdan 1. ve 3. günlerde artış gösterdiği ve travmanın şiddeti ile pozitif yönde anlamlılık gösterdiği bulunmuştur. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edilen 175 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada TNF alfa ve IL-6 düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği, enfeksiyon belirteci olarak da CRP'den daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (86,87).

Enfeksiyon durumu olmaksızın gerçekleşen postoperatif durumlarda, PCT değeri cerrahi müdahalenin tipinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Postoperatif ilk iki gün içerisinde PCT değerlerinin tüm hastalarda yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Özellikle majör cerrahi müdahaleler sonrası minör cerrahi durumlarla karşılaştırıldığında belirgin yükseklik bulunmuştur. Aynı çalışmada PCT değerlerinin SIRS varlığında ve yokluğunda anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur (88). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde postoperatif durum için kesin bir PCT değeri bildirilmemiş olsa da ortalama 8 ng/ml üstünde olabileceği gösterilmiştir. Septik şokta PCT seviyelerinin yüksekliği belirgin olmasına rağmen belirgin bir kesme noktası tanımlanmamıştır. Bu belirsizliğe yönelik bir çalışmada; cerrahi nedene bağlı ve medikal duruma bağlı olarak gelişmiş olan septik şokta PCT değerleri incelendiğinde, cerrahi nedene bağlı gelişmiş septik şokta (ortalama 34 ng/mL) medikal duruma bağlı gelişmiş septik şoktan (ortalama 8.4

ng/mL) anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada cerrahi nedene bağlı SIRS durumunda PCT değeri ortalama 5,7 ng/mL iken bu değer medikal duruma bağlı SIRS da ortalama olarak 0,3 ng/mL olarak bulunmuştur (89).

Mikrobiyolojik kültürler enfeksiyöz ve noenfeksiyöz durumların ayrımında sıklıkla kullanılmaktadır. Buna rağmen mikroorganizmaların varlığında bile duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunabilir. PCT seviyeleri 0,5 ng/mL düşük septik hastaların kan kültürlerinde %25'inden fazla pozitif üreme saptanmasından dolayı bu hastaların PCT seviyeleri yanlış yorumlanabilir (90).

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların sınıflandırması ile PCT değerleri karşılaştırıldığında, gram pozitif ve gram negatif arasında PCT değerleri bakımından herhangi bir anlamlılık bulunmamıştır (91, 92).

Sepsis düşünülen hastaların yaklaşık yarısında kan kültüründe üreme saptanmaktadır. Sepsis prognozunda negatif prognostik faktör olmakla birlikte antibiyotik tedavisinin seçiminde önemli bir yere sahiptir. Kontaminasyon gibi nedenler yanlış pozitif sonuçlar doğurabilmekte bu da gereksiz antibiyotik tedavisi, uzun süre hastanede kalış ve antibiyotiklere direnç gibi sorunları beraberinde getirebilmektedir.

2.5. CRP

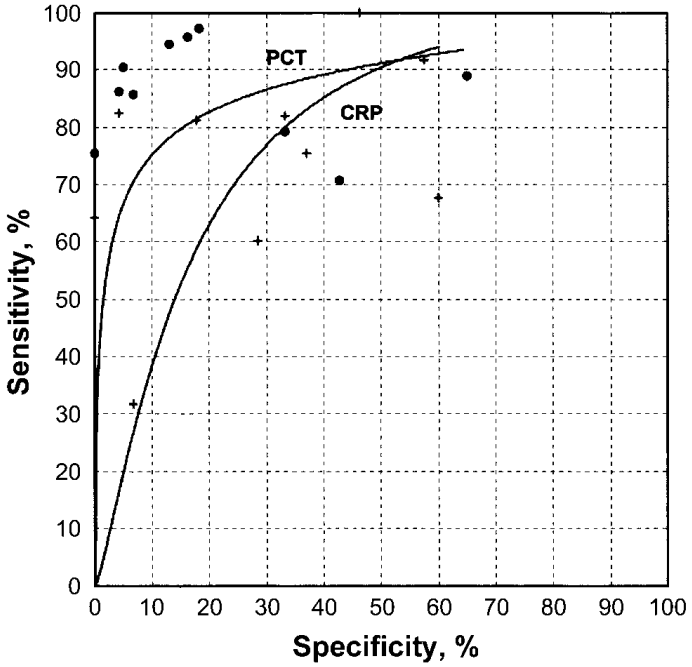
Hepatositler tarafından salınan akut faz reaktanı protein olarak bilinmektedir. Plazma konsantrasyonu 0,3 ile 1,7 mg/L arasında değişmektedir. Sitokinlere bağlı olarak üretimi artmakta olup sekiz saat içerisinde pik yapabilmekte, seviyesi 500 mg/L'ye kadar yükselebilmektedir. Enfeksiyon, travma, malignite ve otoimmün durumlarda yükselmektedir. Uyarıldıktan 48 saat sonra normal seviyesine dönebilmektedir (93).

Sepsisin klinik pratiğinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen yapılan çalışmalarda enfeksiyöz olan ve olmayan durumlarda oluşan sistemik enflamatuar yanıtta ayırt ediciliğinin düşük olduğu görülmektedir. Bir çalışmada sepsisteki kanser hastalarında CRP düzeylerinin nötrofil varlığı ve yokluğu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (94).

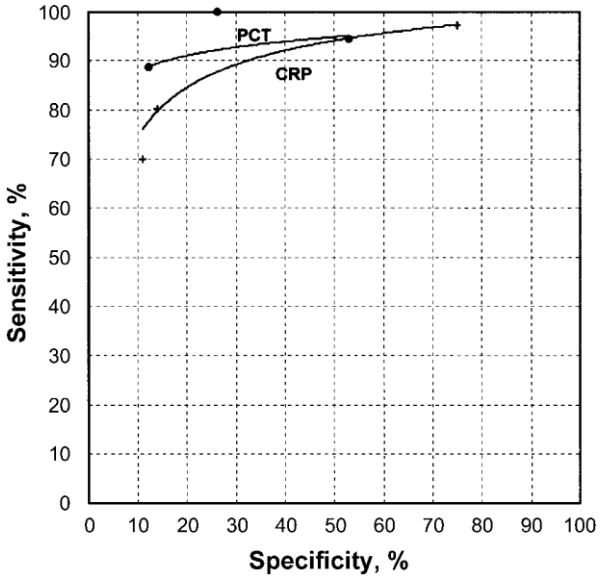
Travmaya maruz kalmış hastalarda sepsis ya da sistemik enflamatuar yanıtta yaygın kullanımı bulunmakla birlite duyarlılık ve özgüllük konusunda açık olmayan bulgular taşımaktadır (95). Yakın dönemdeki çalışmalarda organ yetmezliği ve ölüm durumlarında plazma konsantrasyon düzeylerinde yükselme olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (96). Bazı çalışmalarda kısa süre içerisinde gerçekleşen ölümlerde yüksek serum CRP konsantrasyon seviyesi gözlemlenmiş olmasına rağmen yakın çalışmalarda bu doğrulanamamıştır (97,98).

2.5.1. PCT ve CRP İlişkisi

Sepsis ve enflamasyon belirteçleri arasında PCT ve CRP, bakteriyel enfeksiyon tanısını kolaylaştırmada üzerinde en çok çalışılanlardır. Bu iki belirteçle ilgili yapılmış geniş ölçekli (351 çalışma) bir meta-analiz çalışmasında veriler ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğe ait bulguların ortalamaları alınmıştır. Enflamasyonun neden olduğu non- enfeksiyöz durumla bakteriyel enfeksiyon ayrımında PCT değerleri CRP değerlerinden daha anlamlı düzeyde duyarlı bulunmuştur. PCT için duyarlılık değeri 88% (95%CI, 80%–93%) iken CRP için 75% (95%CI, 62%–84%) bulunmuştur. Bu iki değer arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur (şekil 4). Bu iki belirteçin özgüllük değerleri karşılaştırıldığında PCT için 81%[95%CI, 67%–90%] bulunmuş iken CRP için 67% [95%CI, 56%–77%] elde edilmiştir (99). Bu sonuç PCT değerlerinin CRP değerlerinden enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumları ayırmada daha özgül olduğunu göstermektedir (şekil 5).



Şekil 4. PCT ve CRP'ye ait duyarlılık değerleri



Şekil 5. PCT ve CRP'ye ait özgüllük değerleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastaneleri yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş hastalar arasında geriye dönük olarak planlanmıştır. Çalışmaya enfeksiyon etkeninin tespitine yönelik olarak kan kültürleri alınan hastalardan eş zamanlı (24 saat içinde) serum PCT değeri bakılan 135 hasta dahil edilmiştir.

3.1. Veri Toplama

Çalışmaya dahil olan hastaların protokol numaraları hastane bilgisayar sistemine (avicenna) girilerek PCT ve kan kültür isteminin eş zamanlı istendiği tarihe ait; yaş, klinik izlem notları, epikriz notları ve laboratuvar verileri incelenmiştir. Hastaların klinik izlem notları ve epikiriz notları incelenerek renal hastalığı, diabetes mellitusu, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite varlığı, son 3 ay içerisinde operasyon geçirip geçirmediği değerlendirilmiştir. Bu notlar doğrultusunda yoğun bakıma alınma nedeni, PCT'nin yoğun bakımda yatışının kaçıncı gününde bakıldığı, olası enfeksiyon kaynağının ne olduğu, yoğun bakımda yatış süresinin ne olduğu, mekanik ventilatöre bağlı olup olmadıkları, yoğun bakımda yatışı esnasında hayatını kaybedip kaybetmediği değerlendirilmiştir. Laboratuvar verileri, serum PCT, CRP, lökosit, trombosit, kreatinin değerlerinin ne olduğu serum PCT değeriyle eş zamanlı kan kültüründe üreme olup olmadığı, üreme oldu ise hangi mkroorganizmanın ürediği kaydedilmiştir.

3.2. Klinik Değerlendirme

Hastalar "American Collage of Chest Phisicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)" klinik sınıflamasına göre klinik izlem notları ve epikrizleri ile ayrıntılı olarak incelenerek SIRS, sepsis ve septik şok şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastaların değerlendirmeleri geriye dönük olduğundan dolayı bazı hastalar SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına dahil edilememiştir. Bu grup "hiçbiri" biçiminde adlandırılmıştır.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri

Kan kültürleri otomatize BACTEC 9240 System (Beckton Dickinson, USA) ile çalışılmıştır. Aerobik kan kültürü şişeleri aksi belirtilmedikçe beş gün süre ile cihazda takip edilmiştir. Üreme sinyali vermiş kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar ve *Eosin Methylene Blue* (EMB) agara ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreme olması durumunda suşun identifikasyonu otomatize sistem (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA) ile tür düzeyinde tanımlanarak doğrulanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları CLSI kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk ifüzyon yöntemi ve otomatize sistem (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA) ile belirlenmiştir. CRP değerleri için hasta serumları Siemens BN II cihazında nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. PCT değerleri Elecsys 2010 cihazında Elecsys Brahms PCT kiti ile çalışılmıştır.

3.4. Dışlama Kriterleri

1- Yoğun bakımda 1 günden fazla yatışı olmayan hastalar

2- Yoğun bakıma yatışının 1. gününde olan hastalar

3- Onsekiz yaşından küçükler

4- Kan kültürü alınıp, PCT bakıldığı gün ya da sonraki 3 gün içinde operasyon geçirenler

Kan kültürlerinde koagülaz negatif stafilokok (KNS), metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) üremesi durumunda eş zamanlı ya da 24 saat içindeki ardışık kültürde üreme yoksa bu üreme anlamlı kabul edilmemiştir.

3.5. İstatistik

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS) 11.5 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma) grupların kesikli değişkenler aaçısından farklı olup olmadığı Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda parametrik varsayımlar karşılandığında student-t testi, karşılanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük

değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi yöntemi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya ait prokalsitonin verileri; reanimasyon, kardiyovasküler cerrahi (KVC) ve genel cerrahi yoğun bakım ünitelerinden alınmıştır. Toplam 135 PCT'in, 126'sı (%93,3) reanimasyon ünitesinden, 5'i (%3,7) KVC ünitesinden ve 4'ü (%3,0) genel cerrahi yoğun bakım ünitesinden elde edilmiştir. Yüzotuzbeş vakanın cinsiyet dağılımına bakıldığında 50'si (%37,0) kadın ve 85'i (%63,0) erkek olarak bulunmuştur. Yüzyotuzbeş kan kültürü incelendiğinde; kan kültürlerinin 73'ünde (%54,1) üreme saptanmış 62'sinde (%45,9) üreme saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistik bulgular

	N (135)	**%**
Yoğun bakım adı		
Reanimasyon ünitesi	126	93.3
KVC	5	3.7
Genel cerrahi	4	3.0
Cinsiyet		
Kadın	50	37.0
Erkek	85	63.0
Kan kültüründe üreme olup olmadığı		
Kan kültüründe üreme var	73	54.1
Kan kültüründe üreme yok	62	45.9

Kan kültüründe üreme olan 73 vakanın, 14'ü (%19,2) gram pozitif bakteri, 49'u (%67,1) gram negatif bakteri, 4'ü (%5,5) gram pozitif ve gram negatif birlikteliği, 5'i (%6,8) mantar ve 1'i (%1,4) bakteri ve mantar birlikteliği olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Kan kültürlerindeki üreme tipleri ve üreme oranları

	N (73)	%
Kan kültürüne ait üreme tipi		
Gram pozitif bakteri	14	19.2
Gram negatif bakteri	49	67.1
Gram pozitif ve gram negatif	4	5.5
Mantar	5	6.8
Bakteri ve mantar	1	1.4

Kan kültürlerinde üreyen gram pozitif ve negatif bakteri ayrımı yapıldığında, gram pozitif bakteri üremelerinde saptanan serum PCT düzeylerinin ortalama 6,99 ng/mL olduğu, gram negatif bakteri üremelerinde ise bu değerin 18,12 ng/mL olduğu bulunmuştur. Her iki mikroorganizma grubunda serum PCT düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark elde edilmiştir (p=0.018).

Tablo 3. Kan kültürlerinde üreyen gram pozitif ve negatif bakteri ayrımına göre serum prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	N	PRC(ort±sd) ng/mL	P
Gram pozitif bakteri üremesi varlığında	14	6,99±6,85	0,018
Gram negatif bakteri üremesi varlığında	49	18,12±21,34	

Çalışmaya katılan 135 hastanın yoğun bakım süresi içinde sahip oldukları medikal problemler değerlendirildiğinde; karaciğer hastalığı vakaların 28'inde (%20,7) var iken 107'sinde (%79,3) bulunmamaktaydı. Renal hastalık 66'sında (%48,9) var iken 69 (%51,1) kişide bulunmamaktaydı. Diabetes mellitus 28 kişide (%20,7) bulunmakta iken 107'sinde (%79,3) bulunmamaktaydı. Kronik obstruktif akciğer hastalığı 12

kişide (%8,9) var iken 123 kişide (%91,1) bulunmamaktaydı. Kalp hastalığı 59 kişide (%43.7) var iken 76 kişide (%56,3) bulunmamaktaydı. Çalışmaya katılanların yoğun bakıma kabulü öncesinde cerrahi müdahale olup olmadığı değerlendirildiğinde 68'inde (%50,4) cerrahi müdahale öyküsü bulunmakta iken 67'sinde (%49,6) bulunmamaktaydı. Vakaların 36'sında (%26,7) malignite mevcut iken 99'unda (%73,3) bulunmamaktaydı. Vakaların 111'i (%82,2) mekanik ventilasyon cihazına bağlı iken 24'ü (%17,2) mekanik ventilasyon cihazına bağlı değildi. Çalışmaya katılan hastaların yoğun bakımda hayatlarını kaybedip kaybetmediği incelendiğinde; 75'i (%55,6) hayatını kaybetmiş iken 60'ı (%44,4) hayatını kaybetmemişti.

Karaciğer hastalığı olanlarda serum PCT düzeyi 12,59±14,16 ng/mL iken olmayanlarda 11,89±19,25 ng/mL bulunmuş olup aralarında istatistiksel bir fark elde edilmemiştir (p=0,751). Renal hastalığı olanlarda serum PCT düzeyi 15,64±20,49 ng/mL iken renal hastalığı olmayanlarda 8,47±15,09 ng/mL bulunmuş olup aralarında anlamlı istatistiksel fark elde edilmiştir (p=0.034). Diabetes Mellitus' u olanlarda serum PCT düzeyi 14,01±24,48 ng/mL iken, olmayanlarda 11,52±16,37 ng/mL bulunmuş olup aralarında istatistiksel fark elde edilmemiştir (p=0,247). Kronik obstriktif akciğer hastalığı olanlarda serum PCT düzeyi 6,70±8,55 ng/mL iken olmayanlarda 12,55±18,89 ng/mL bulunmuş olup aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır (p=0,104). Kalp hastalığı olanlarda serum PCT değerleri 8,89±14,09 ng/mL iken olmayanlarda 14,48±20,71 ng/mL bulunmuş olup aralarında negatif yönde anlamlı istatistik fark elde edilmiştir (p=0,013). Cerrahi müdahaleye maruz kalmış olanlarda serum PCT düzeyi 10,71±14,95 ng/mL iken cerrahi müdahale olmayanlarda 13,37±21,14 ng/mL bulunmuş olup aralarında anlamlı istatistik fark elde edilmemiştir (0,198). Malignitesi olanlarda serum PCT düzeyi 14,31±20,83 ng/mL iken olmayanlarda 11,20±17,28 ng/mL bulunmuş olup aralarında istatistiksel fark elde edilmemiştir (p=0,469). Mekanik ventilasyonu olanlarda serum PCT düzeyi 13,18±19,39 ng/mL iken olmayanlarda 6,43±9,85 ng/mL bulunmuş olup anlamlı bir istatistiksel fark elde edilmiştir (p=0,033). Yoğun bakım yatışı esnasında hayatını kaybedenlerde serum PCT düzeyi 12,57±17,29 ng/mL

iken yoğun bakım yatışı esnasında sağ kalanlarda 11,36±19,55 ng/mL bulunmuş olup aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,526) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılan kişilere ait medikal problemler ve mortalite oranları

	N	**%**	**PRC(ort±sd) ng/mL**	**P**
Karaciğer hastalığı				
Var	28	20,7	12,59±14,16	0,751
Yok	107	79,3	11,89±19,25	
Renal hastalık				
Var	66	48,9	15,64±20,49	0,034
Yok	69	51,1	8,47±15,09	
Diabetes mellitus				
Var	28	20,7	14,01±24,48	0,247
Yok	107	79,3	11,52±16,37	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	12	8,9	6,70±8,55	0,104
Var	123	91,1	12,55±18,89	
Yok				
Kalp hastalığı				
Var	59	43,7	8,89±14,09	0,013
Yok	76	56,3	14,48±20,71	
Cerrahi müdahale				
Var	68	50,4	10,71±14,95	0,198
Yok	67	49,6	13.37±21.14	
Malignite				
Var	36	26.7	14,31±20,83	0,469
Yok	99	73.3	11,20±17,28	
Mekanik ventilasyon				
Var	111	82,2	13,18±19,39	0,033
Yok	24	17.8	6.43±9.85	
Yoğun bakımda hayatını kaybetme	75	55,6	12,57±17,29	0,526
Var	60	44,4	11,36±19,55	
Yok				
Toplam	135	100		

Çalışmaya ait PCT verilerinin alındığı andaki enfeksiyon kaynağına ait nedenlere bakıldığında; 72'si (%53,3) akciğer, 27'si (%20,0) abdominal, 10'u (%7,4) yumuşak doku, 11'i (%8,1) kateter kaynaklı idi. Hastaların 15'inin ise (%11,1) enfeksiyon kaynağı belirlenememiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Enfeksiyon kaynağı

	N	%
Enfeksiyon kaynağının olası nedeni		
Akciğer	72	53.3
Abdominal	27	20.0
Yumuşak doku	10	7.4
Kateter	11	8.1
Bilinmemekte	15	11.1
Toplam	135	100

Çalışmaya katılan 135 vakanın, yoğun bakım yatış nedenleri incelendiğinde 61'i (%45,2) solunum yetmezliğine, 17'si (%12,6) dolaşım yetmezliğine, 10'u (%7,4) gastrointestinal sistem hastalığına, 1'i (%0,7) renal hastalığa, 28'i (%20,7) postoperatif komplikasyona, 10'u (%7,4) travmaya, 6'sı (%4,4) santral sinir sistemi hastalığına ve 2'sinin (%1,5) diğer hastalıklara sahip oldukları değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların yoğun bakım yatış nedenleri

	N	%
Yoğun bakım yatış nedeni		
Solunum yetmezliği	61	45.2
Dolaşım yetmezliği	17	12.6
Gastrointestinal sistem hastalığı	10	7.4
Renal hastalık	1	0.7
Postop komplikasyon	28	20.7
Travma	10	7.4
Santral sinir sistemi hastalığı	6	4.4
Diğer	2	1.5
Toplam	135	100

Çalışmaya katılan hastaların PCT değerleri incelendiğinde ortalamasının 12,03±18,27 ng/mL olduğu, minimum değeri 0,05 ng/mL ve maksimum değeri 100 ng/mL olarak bulunmuştur. CRP değerleri incelendiğinde ortalamasının 123,18±73,04 mg/L olduğu, minumum değeri 1,99 mg/L maksimum değeri 320 mg/L olarak bulunmuştur. Trombosit değerleri incelendiğinde ortalamasının 162,64±119,31x10^9/L olduğu, minimum değerinin 7 x 10^9/L maksimum değerinin 590 x 10^9/L olduğu bulunmuştur. Kreatinin değerleri incelendiğinde ortalamasının 2,32±2,12 mg/dL olduğu, minimum değeri 0,18 mg/dL maksimum değerinin 11,50 mg/dL olduğu bulunmuştur. Lökosit değerleri incelendiğinde ortalamasının 13,48±8,8x10^9/L olduğu, minimum değerinin 0,1x10^9/L maksimum değerinin 68x10^9/L olduğu değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastalara ait prokalsitonin, CRP, trombosit, kreatinin ve lökosit değerleri

	Prokalsitonin ng/mL	**CRP mg/L**	**Trombosit x10^9/L**	**Kreatinin mg/dL**	**Lökosit x10^9/L**
Ortalama	12,03	123,18	162,64	2,32	13,4
Std.deviasyon	18,27	73,04	119,31	2,12	8831
Minimum	0,05	1,99	7	0,18	0,1
Maksimum	100	320	590	11,50	68

Yoğun bakımda PCT isteminin yapıldığı gün ile eş zamanlı SIRS, sepsis ve septik şok tanı dağılımının değerlendirilmesine bakıldığında; 31'ine (%23,0) SIRS, 38'ine (%28,1) sepsis, 30'una (%22,2) septik şok tanısı konulmuştur. Çalışmaya katılan 36 kişi ise (%26,7) yukarıdaki sınıflandırmaya dahil edilememiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların SIRS, sepsis ve septik şok tanı dağılımlar

	N	%
SIRS	31	23.0
Sepsis	38	28.1
Septik şok	30	22.2
Sınıflandırılamayan	36	26.7
Toplam	135	100

Enfeksiyon hastalıklarına yönelik eş zamanlı istenen PCT değerlerinin yukarıdaki tanı gruplarına yönelik karşılaştırılması yapıldığında; SIRS grubunda 4,20±5,86 ng/mL, sepsis grubunda 15,21±19,73 ng/mL, septik şok grubunda 22,90±22,50 ng/mL ve sınıflandırılamayan grupta 6,37±14,76 ng/mL olduğu bulunmuştur. Dört grup arasındaki serum PCT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu değerlendirilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 9,10).

Tablo 9. SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre prokalsitonin değerleri

	SIRS	Sepsis	Septik şok	Tanı konamayan
Ortalama PRC ng/mL	4.20	15.21	22.90	6.37
Std. deviasyon	5.86	19.73	22.50	14.76
Minimum ng/mL	0.05	0.1	2.50	0.06
Maksimum ng/mL	30.08	100.00	87.49	80.00

Tablo 10. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasında prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

	N (135)	Mean rank	Chi-square	Df	P
Tanı grubu					
SIRS	31	48.29	27.15	3	0.001
Sepsis	38	80.29			
Septik şok	30	98.62			
Sınıflandırılamayan	36	46.49			

Tablo 11'de; SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasında farka ayrı ayrı bakıldığında SIRS ile sepsis arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu saptanmıştır (p=0.008). Sepsis ve septik şok arasında anlamlı istatistiksel fark elde edilmemiştir (p=0.066). Bu üç grup arasında en anlamlı istatistiksel fark SIRS ile septik şok arasında elde edilmiştir (p=0.001).

Tablo 11. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasındaki PCT'ne ait istatistiksel değerlerin karşılaştırılması

		Mean Difference	Std. sapma	P
SIRS	sepsis	-11,01	4,10	0,008
	septik şok	-18,70	4,34	0,001
Sepsis	SIRS	11,01	4,10	0,008
	Septik şok	-7,68	4,14	0,066

Enfeksiyon hastalıklarına yönelik eşzamanlı istenen CRP değerlerinin SIRS, sepsis, septik şok tanı gruplarına yönelik karşılaştırılmanın yapıldığı tablo 12'de; SIRS grubunda 127,01±67,55 mg/L, sepsis grubunda 133,13±78,61 mg/L, septik şok grubunda 151,91±66,34 mg/L ve sınıflandırılamayan grupta 85,44±63,57 mg/L olduğu bulunmuştur. Dört grup

arasındaki serum CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu değerlendirilmiştir (p=0,001).

Tablo 12. SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre CRP düzeyleri

	SIRS	**Sepsis**	**Septik şok**	**Tanı konamayan**
Ortalama CRP mg/L	127.01	133.13	151.91	85.44
Std. deviasyon	67.55	78.61	66.34	63.57
Minimum mg/L	14	20.80	27.60	1.99
Maksimum mg/L	275.00	314.00	320.00	242.00

Tablo 13'de SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasında CRP farkına ayrı ayrı bakıldığında SIRS ile sepsis arasında, sepsis ve septik şok arasında ve SIRS ile septik şok arasında anlamlı istatistiksel fark elde edilmemiştir (sırasıyla p=0,717, p=0,271 ve 0,165).

Tablo 13. SIRS, sepsis ve septik şok tanı grupları arasındaki CRP'ye ait istatistiksel değerlerin karşılaştırılması

		Mean Difference	**Std. sapma**	**P**
SIRS	Sepsis	-6,12	16,84	0,717
	Septikşok	-24,89	17,82	0,165
Sepsis	SIRS	6,12	16,84	0,717
	Septik şok	-18,77	17,00	0,271

Kan kültüründe üreme olan ve olmayan grupların serum PCT değerleri tablo 14'de incelendiğinde; üreme olan grubun PCT değerinin ortalaması 14,81±19,08 ng/mL olarak üreme olmayan grubun ortalama PCT değeri

8,76±16,83 ng/mL olarak bulunmuştur. Kan kültüründe üreme olan ve olmayan grupların PCT değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu değerlendirilmiştir (p=0,001).

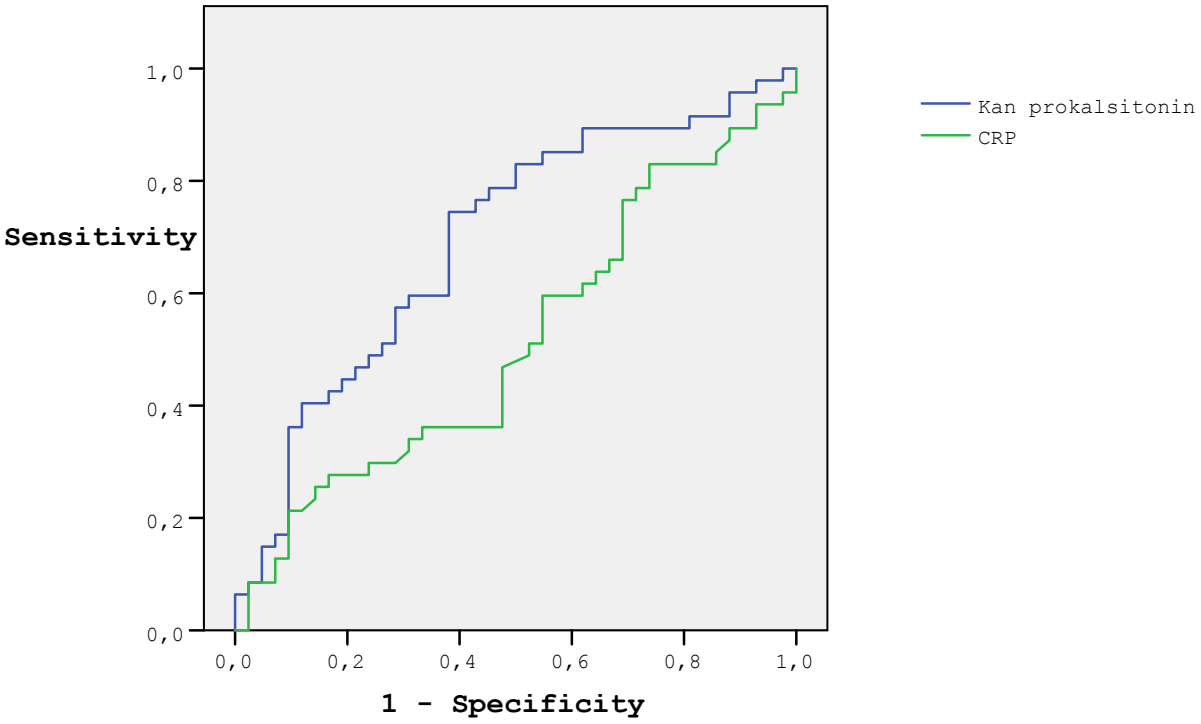
Tablo 14. Kan kültüründe üreme olup olmamasına göre prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

	Üreme var (n:73)	**Üreme yok (n:62)**	**Z**	**P**
Ortalama PCT ng/mL	14.81	8.76	-3.484	0.001
Std.deviasyon	19.08	16.83		

Kan kültüründe üremesi olanlar, bakteriyemik olan ve bakteriyemik olmayan olarak tablo 15'de gruplandırıldığında 68 vakanın bakteriyemik olduğu, 67 vakanın ise bakteriyemik olmadığı değerlendirilmiştir. Bakteriyemik olan grubun kan prokalsitonin düzeylerinin bakteriyemik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,001).

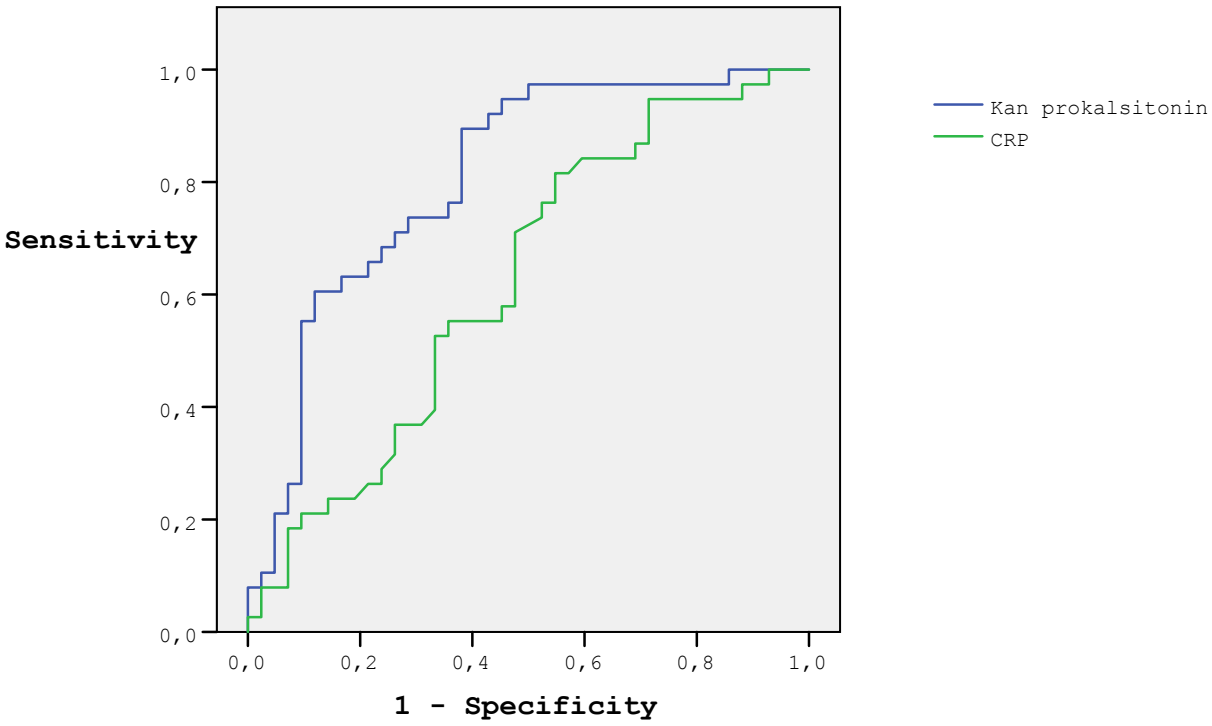
Tablo 15. Bakteriyemi olan ve olmayan gruplar arasında prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

	Bakteriyemi var (n:68)	**bakteriyemi yok (n:67)**	**Z**	**P**
Ortalama PCT ng/mL	15.29	8.73	-3.831	0.001
Std.deviasyon	19.36	16.58		



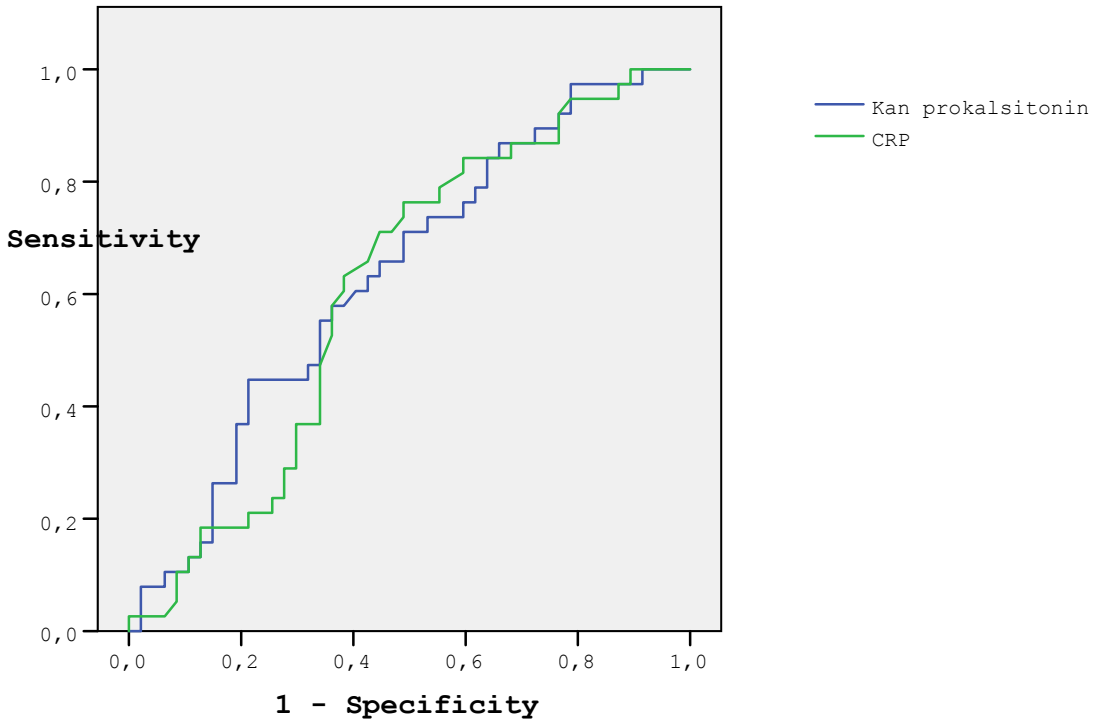
Şekil 6. Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve sepsis tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları

Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve sepsis tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları değerlendirildiğinde; serum PCT için duyarlılık oranı 0,744 iken özgüllük oranı 0,619 olarak bulunmuştur. PCT için en iyi kesme noktası 3,46 ng/mL bulunmuştur. CRP için duyarlılık oranı 0,595 iken özgüllük oranı 0,452 olarak bulunmuştur. CRP için en iyi kesme noktası 103 mg/L bulunmuştur. Eğri alanında temsil alanı ise PCT için 0,694 iken CRP için 0,514 bulunmuştur (şekil 6).



Sekil 7. Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları

Serum PCT ve CRP düzeylerinin SIRS ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları değerlendirildiğinde; serum PCT için duyarlılık oranı 0,736 iken özgüllük oranı 0,714 bulunmuştur. PCT için en iyi kesme noktası 6,19 ng/mL bulunmuştur. CRP için duyarlılık oranı 0,578 iken özgüllük oranı 0,547 bulunmuştur. CRP için en iyi kesme noktası 133 ng/mL bulunmuştur. Eğri alanında temsil alanı ise PCT için 0,808, CRP için 0,623 bulunmuştur (şekil 7).



Şekil 8. Serum PCT ve CRP düzeylerinin sepsis ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları

Serum PCT ve CRP düzeylerinin sepsis ve septik şok tanısı alanlarda duyarlılık ve özgüllük oranları değerlendirildiğinde; serum PCT için duyarlılık oranı 0,605 iken özgüllük oranı 0,595 olarak bulunmuştur. PCT için en iyi kesme noktası 12,11 ng/mL bulunmuştur. CRP için duyarlılık oranı 0,631 iken özgüllük oranı ise 0,617 bulunmuştur. CRP için en iyi kesme noktası 126 mg/L bulunmuştur. Eğri alanında temsil alanı ise PCT için 0,632 iken CRP için 0,611 bulunmuştur (şekil 8).

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde SIRS, sepsis, septik şok ve bakteriyemi yaygın görülen komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların varlığını belirlemede enfeksiyon tanısı için en iyi yöntem kan kültürü alımıdır. Kültür alımı sonrası tanının doğrulanması için 24 saatten fazla süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süre içerisinde tanıya yönelik ya da antibiyotik kullanımına yönelik öngörücü belirteçler olarak CRP, lökosit, TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi laboratuvar verileri kullanılmaktadır. Tanı ve tedavide gecikme yoğun bakımdaki ölüm sebeplerinde artışa neden olduğundan sepsis tanısına yönelik öngörücü belirteçler hayati önem taşımaktadırlar. Bunlar içerisinde serum PCT sepsis ön tanısında üzerinde önemle durulan belirteç özelliği taşımaktadır (3,6).

PCT 1993 yılında klinik kullanıma girmiş olup, sepsis tanısında kullanımı giderek artan bir özelliğe sahiptir. Bugüne kadar yapılan 400'den fazla klinik çalışma sonucunda bazı ülkelerde sepsis tanısı için rutin kullanıma girmiş bulunmaktadır (10).

Çalışmamız geriye dönük bir çalışma olarak planlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde kan kültürü alımı ile eşzamanlı (24 saat içerisinde) PCT isteminde bulunulan hastaların verileri çalışmaya alınmıştır. Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda; ilk olarak yoğun bakımda izlenen hastaların geriye dönük incelemesi yapılmış SIRS, sepsis, septik şok tanısı alan hastaların serum PCT düzeyleri incelenmiştir. İkinci olarak kan kültürlerinde üreme olanlar ve olmayanlarda serum PCT düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 73'ünün (%54,1) kan kültüründe üreme olduğu, 62'sinin (%45,9) kan kültüründe üreme olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki kan kültürleri eşzamanlı PCT istenenler arasından seçildiğinden dolayı yukardaki oranlar yoğun bakımda izlenen hastaların kan kültüründeki üreme oranlarını belirtmesi beklenemez. Bakteriyemi genel olarak kanda canlı bakteri bulunması olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyemi klinik olarak sepsisle yakın

ilişkili görünmekte olup sepsis tablosunda bakteriyemi bulunmayabilir. Ülkemizdeki bir hastanenin yoğun bakımında %31,9 oranında bakteriyemi saptanmıştır (100). Yine hastanemiz yoğun bakımına ait 1998-2000 yılları arasındaki verilere bakıldığında %37 kan kültürü pozitif olarak değerlendirilmiştir (101). Çalışmamızdaki kan kültürü pozitifliğinin yüksek olmasının nedeni PCT isteminde bulunan klinisyenin hastanın genel durumunda kötüleşmenin olduğu bir dönemde PCT istemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda kan kültürü pozitif olanlarda serum PCT düzeyi kan kültürü negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde çok az miktarda bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Özellikle gram negatif bakteri duvarında bulunan endotoksinler bu yükseklikte önemli yere sahip görünmektedir. Çalışmamızda kan kültüründeki üreme tipi ve serum PCT değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında gram negatif mikroorganizmalara ait serum PCT değerleri gram pozitiflere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Çalışmamızda bakteriyemik olanlar ve olmayanlar arasında serum PCT düzeyleri incelendiğinde bakteriyemik olanlarda olmayanlara göre serum PCT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001). Bir çok çalışmada bakteriyel ve fungal enfeksiyon durumlarında serum PCT düzeylerinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Serum PCT seviyesini etkileyebilecek durumlardan dolayı bakteriyemik olan ve olmayan durumu ayırt edici bir serum PCT değeri elde edilememektedir. Bazı çalışmalarda; özellikle yeni doğan menenjitinde enfeksiyon varlığı ve yokluğunu belirleyici değerler gösterilmiştir (102), erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada yoğun bakımda takip edilen hastalardaki bakteriyemi varlığını 20 ng/gl kesme değerinin gösterdiği belirtilmiştir (103). Biz çalışmamızda bakteriyemik olanlar için ortalama serum PCT düzeyini 14,81 ng/mL bakteriyemik olmayanlar için ise 8,76 ng/mL olarak değerlendirdik.

Çalışmamızdaki hastaların enfeksiyon kaynakları incelendiğinde sırasıyla akciğer, abdominal, yumuşak doku ve kateter kaynaklı olduğu değerlendirilmiştir. Literatürde yoğun bakım izlemi yapılan hastalarda en sık olarak akciğer kaynaklı ya da ventilatör ilişkili pnömoniler olduğu bildirilmiştir. Sonraki enfeksiyonlar ise cerrahi yara ya da yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyonlar olarak sıralanmaktadır (104).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar çeşitli invazif girişimler yapılmasından, genel durum bozukluğundan, uzun hastanede yatış süresi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıkça kullanılmasından dolayı direçli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara yatkınlık göstermektedirler. Çalışmamızda kan kültürü pozitif olarak değerlendirilen 63 vakanın üreme tipine bakıldığında 49'u (%77,7) gram negatif iken 14'ü (%22,3) gram pozitif bakteri şeklinde bulunmuştur. Bu veriler hastanemiz yoğun bakımınında gram negatif bakteriyemi oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu konudaki literatür incelendiğinde 1980'li yıllarda *Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae* gibi gram pozitif bakteriler ön planda iken antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile sonraki yıllarda daha çok gram negatif enterik basiller yüksek oranda üreme göstermiştir (105). Bir çalışmada 152 hastanenin 205 yoğun bakım ünitesinde 6 yıllık süre içerisinde enfeksiyonlara sık neden olan patojen olarak koagülaz negatif stafılokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp, Klebsiella spp, C. albicans* ve diğer kandida türleri saptanmıstır (101). Ülkemizde yapılan çalışmalardaki bulgular incelendiğinde 2004-2005 yıllar arasında Celal Bayar Üniversitesi tıp fakültesi yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %68'inin gram negatif, %30'unun gram pozitif olduğu bulunmuştur. Gram negatif bakteriler ağırlıklı olarak *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Klebsiella pneumoniae* olarak bulunmuştur (106). Benzer olarak çalışmamızda gram negatif bakteriler çoğunlukla *Acinetobacter baumanni, Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas dan oluşmaktaydı. A. baumannii*, son zamanlarda çoğul direnç nedeniyle sıklıkla gündeme gelmekte olup, tüm dünyada tedavisi en güç

yapılan bakterilerden birisi haline gelmiştir (107). Ülkemizde'de 13 yoğun bakım ünitesinin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 2002-2005 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömoni ve santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken olarak birinci sırada saptanmıştır. Dizbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitelerinde en sık saptanan hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* türleri olmuştur (108). Akalın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, nozokomiyal pnömoni etkenleri arasında %24 ile en sık saptanan etken olarak bulunmuştur (109).

PCT değerlerinin çalışmamıza dahil edilen hastalardaki ek medikal hastalıklara göre değerlendirilmesi sonucunda; renal bir hastalığın varlığında serum PCT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme eğilimi gösterdiği, kardiyak bir hastalığın mevcudiyeti sonucunda serum PCT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterdiği belirlenmiştir. Kardiyak hastalık durumu ile ilgili yapılmış bir çalışmada; septik şoktaki serum PCT değerinin oldukça yüksek aralıklarda (72–135 ng/mL) olduğu, kardiyojenik şokta ise çok az bir artış (ort: 1,4 ng/mL) gösterdiği bulunmuştur (110). Bu farklılığın nedeni septik şoktaki PCT artışının nedeninin kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona enflamatuar cevap olması yönünde değerlendirilebilir.

Renal hastalık durumunda serum PCT değerlerinin incelendiği bir çalışmada, üst üriner sistem enfeksiyonlu hastalardaki ortalama PCT değerlerinin daha yüksek olduğu, akut piyelonefritli 34 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada serum PCT değerlerinin oldukça yüksek seyrettiği bulunmuştur (111,112). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar yoğun bakımda izlenen hastalarda ek renal hastalık durumunda serum PCT değerlerinin yüksek seyredebileceği yönünde yorumlanabilir. Bu, yoğun bakımda izlemi yapılan hastaların serum PCT değerlendirilmesinde klinisyene yol gösterici olabilir.

Paris'de 1993 yılında, Dr. Gendel çocuk hastalıkları kliniğinde ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır.

Bu bulgu 1993 yılında Lancet dergisindeki yayınla bilim dünyasına sunulmuştur. Bunu izleyen pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır (64, 65).

Biz çalışmamızda SIRS, sepsis ve septik şok arasındaki serum PCT değerlerinin farkını incelediğimizde her üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğunu saptadık. Özellikle SIRS ve sepsis arasında ve SIRS ve septik şok arasında serum PCT değerlerinin oldukça anlamlı olduğunu gözlemledik (sırasıyla p=0,008 ve p=0,001). Serum PCT değerinin sepsis ve septik şok arasında anlamlı bir fark gösterdiğini ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını değerlendirdik (p=0.066).

Literatürde SIRS, sepsis ve septik şok ayrımında serum PCT kullanımına yönelik bir çok çalışma bulunmaktadır. Enflamatuar yanıtın başlaması ile septik şok gelişimi arasındaki önemli klinik durumlarda serum PCT değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği bu çalışmalarda belirtilmektedir. Özellikle bu çalışmalarda serum PCT değerlerinin CRP gibi akut faz reaktanından daha önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir (113-116).

Sağlıklı kişilerde PCT, 0,5 ng/mL' den daha düşük olup, 0,5 ng/mL'nin üzerindeki tüm değerler anormal durumları akla getirmelidir. Bu değer 0,5-2 ng/mL arasında genellikle hafif yükselme, 2-5 ng/mL arası orta derecede, 5 ng/mL yi geçen değerler ise çok yüksek serum PCT seviyeleridir. Bu değerin 10 ng/mL nin üzerinde olması ağır sepsisi ve septik şoku düşündürmektedir (70). Biz çalışmamızda SIRS için ortalama serum PCT değerini 4,20 ng/mL, sepsis için 15,21 ng/mL ve septik şok durumunda ise 22,90 ng/mL olarak değerlendirdik. Benzer tanı gruplarında yapılmış olan çalışmalar literatürde incelendiğinde serum PCT değerlerinin yakınlık gösterdiği görülmüştür (70,103).

Yoğun bakımda post operatif yatışı olan hastalarda enfeksiyon durumuna göre serum PCT ortalama değerlerinin incelendiği bir çalışmada; SIRS durumunda 1,3 ng/mL, sepsis durumunda 8,7 ng/mL ve septik şok durumunda 38,6 ng/mL olarak bulunmuştur. Benzer hasta grubuna ait başka

bir çalışmada SIRS için 0,6 ng/mL, sepsisde 3,5 ng/mL, şiddetli sepsiste 6,2 ng/mL ve septik şokta 21,3 ng/mL olarak bulunmuştur (80,81).

Çalışmamızda SIRS, sepsis ve septik şok için PCT ve CRP için duyarlılık ve özgüllük değerlerini inceledik. SIRS ve sepsis ayrımı için serum PCT değerinin duyarlılık oranı 0,744 iken özgüllük oranı 0,619 olarak bulunmuştur. Serum PCT için en iyi kesme noktası 3,46 ng/mL'dır. SIRS ve septik şok ayırımı için serum PCT değerinin duyarlılık oranı 0,736 iken özgüllük oranı 0,714 bulunmuştur. Serum PCT için en iyi kesme noktası 6,19 ng/mL bulunmuştur. Sepsis ve septik şok ayırımı için serum PCT değerinin duyarlılık oranı 0,605 iken özgüllük oranı 0,595 olarak bulunmuştur. Serum PCT için en iyi kesme noktası 12,11 ng/mL bulunmuştur. Her üç grubunun ayrımında CRP'ye ait duyarlılık ve özgüllük değerleri PCT değerlerinden düşük bulunmuştur (şekil 6, 7, 8).

Sepsis ve enflamasyon belirteçleri arasında serum PCT ve CRP, bakteriyel enfeksiyon tanısını kolaylaştırmada üzerinde en çok çalışılanlardır. Bu iki belirteçle ilgili yapılmış geniş ölçekli (351 çalışma) bir meta-analiz çalışmasında veriler ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğe ait bulguların ortalamaları alınmıştır. Enflamasyonun neden olduğu non- enfeksiyöz durumla bakteriyel enfeksiyon ayrımında serum PCT değerleri CRP değerlerinden daha anlamlı düzeyde duyarlı bulunmuştur. PCT için duyarlılık değeri 88% (95%CI, 80%–93%) iken CRP için 75% (95%CI, 62%–84%) bulunmuştur. Benzer olarak SIRS, sepsis ve septik şok ayrımında serum PCT ve CRP değerlerinin karşılaştırıldığı, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin incelendiği bir başka metaanaliz çalışmasında; serum PCT için duyarlılık %42 ile %97 arasında özgüllük ise %48 ile %100 arasında değişmektedir. Serum PCT için kesme noktası ise 0,6 ng/mL ile 5 ng/mL arasında değişmektedir (117). Bu alanda yapılmış bir çalışmada sepsis ve şiddetli sepsis ayrımında serum PCT için duyarlılık oranı %96 iken özgüllük %86 bulunmuş, en iyi kesme noktası ise 2 ng/mL bulunmuştur. Aynı çalışmada şiddetli sepsis ile septik şok ayrımında serum PCT için duyarlılık oranı %53 iken özgüllük %72 bulunmuş, en iyi kesme noktası ise 11,6 ng/mL bulunmuştur (118).

Serum PCT enfeksiyon tanısı için altın standart değildir fakat erken tanıda kullanılabilmektedir. Sistemik enflamatuar yanıt veya şok ayrımının acilen yapılması gereken durumlarda kullanımı önem kazanmaktadır. Bu durum özellikle serum PCT'nin kritik hastalardaki sepsis tanı ve prognozunu değerlendirmede yol gösterici önemini arttırmaktadır. Predispozan durumlar, enfeksiyon, konak cevabı ve eşlik eden organ disfonksiyonu durumlarında sepsis tanısı için serum PCT bakılması önerilmektedir. Bu popülasyonda doğru tanıya gitmede ve antibiyotik kullanma kararı vermede hekime yardımcı olabilmektedir (117).

6. SONUÇ

PCT yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanısı ve hastalığın ya da enflamatuar cevabın şiddetini belirlemede sıklıkla başvurulan bir parametre olarak görünmektedir.

Biz çalışmamızda; retrospektif olarak yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi altında olan hastalarda, ilk olarak bakteriyemisi olan ve olmayanlar arasında serum PCT değerlerinin karşılaştırılmasını, ikincil olarak SIRS, sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre serum PCT düzeylerininin karşılaştırılmasını amaçladık.

1. Çalışmamızda bakteriyemik olanlar ve olmayanlar arasında serum PCT düzeyleri incelendiğinde bakteriyemik olanlarda olmayanlara göre serum PCT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001). Ek olarak bakteriyemik olanlar için ortalama serum PCT düzeyini 15,29 bakteriyemik olmayanlar için ise 8,73 olarak değerlendirilmiştir.
2. Çalışmamızda kan kültürü pozitif olarak değerlendirilen 73 vakanın üreme tipine bakıldığında 49'u (%67,1) gram negatif, 13'ü (%19,2) gram pozitif, 4'ü (%5,5) karma (gram negatif ve gram pozitif), 5'i (%6,8) mantar, 1'i (%1,4) ise bakteri ve mantar olarak bulunmuştur. Bu veriler hastanemiz yoğun bakımında gram negatif bakteriyemi oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir.
3. Gram negatif bakteri üremesi olan hastalarda ortalama serum prokalsitonin düzeyi 18,12 ng/mL iken bu değer gram pozitif kan kültürü olan hastalarda 6,99 ng/mL olarak bulunmuş olup her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark elde edilmiştir (p=0,018).
4. Biz çalışmamıda SIRS, sepsis ve septik şok arasındaki serum PCT değerlerinin farkını değerlendirdiğimizde; özellikle SIRS ve sepsis arasında ve SIRS ve septik şok arasında serum PCT değerlerinin oldukça anlamlı olduğunu değerlendirdik (sırasıyla p=0,008 ve

p=0,001). Bu sonuç, enflamatuar cevabın şiddeti ile PCT değerlerinin pozitif yönde anlamlı olduğunu göstermektedir.

5. Her üç grubun (SIRS, sepsis ve septik şok) ayrımında PCT duyarlılık ve özgüllük değerleri CRP için hesaplanan değerlerden daha anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bu tanı gruplarının ayrımında PCT değerlerinin klinisyenler için daha anlamlı ve yol gösterici olduğu değerlendirilebilir.

Kısıtlılıklar;

1- Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, çalışmaya ait verilerin dosyalar üzerinden incelenmiş olması en önde gelen sınırlılıkları oluşturmaktadır.
2- Yoğun bakım izleminde PCT ölçümünün rutin olarak istenmemesi, klinisyenin isteği doğrultusunda istenmesi ve PCT istemi ile eşzamanlı kan kültürlerinin değerlendirilmiş olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına ve tek PCT değerinin alınmasına neden olmuştur.
3- Kan kültürü ile PCT değerlerinin karşılaştırması hastaların klinik durumları ile ilişkilendirilmemiş olup yalnızca PCT değerlerine yönelik bir laboratuvar bulgusu olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bakteriyemisi Olan Yoğun Bakım Hastalarında Serum Prokalsitonin Düzeyinin Önemi

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda sistemik enflamatuar cevap sendromu (SIRS), sepsis, septik şok ve bakteriyemi yaygın görülen komplikasyonlardır. Tanı ve tedavide gecikme yoğun bakımlardaki mortalite oranlarında artışa neden olduğundan sepsis tanısına yönelik öngörücü belirteçler hayati önem taşımaktadırlar. Bunlar içerisinde serum prokalsitonini (PCT) sepsis ön tanısında üzerinde önemle durulan bir belirteç olma özelliği taşımaktadır. Biz çalışmamızda; retrospektif olarak yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi altında olan hastalarda, ilk olarak bakteriyemisi olan ve olmayanlar arasında serum PCT değerlerinin karşılaştırılmasını; ikincil olarak sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve septik şok tanı gruplarına göre serum PCT düzeylerininin karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmamız Ekim 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastaneleri yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş hastalar arasında geriye dönük olarak planlanmıştır. Çalışmaya enfeksiyon etkenini tespit etmeye yönelik kan kültürleri alınan hastalardan eş zamanlı (24 saat içinde) serum PCT değeri bakılan 135 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların kan kültürleri üreme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 73'ünün (%54,1) bakteriyemik olduğu, 62'sinin (%45,9) bakteriyemik olmadığı değerlendirilmiştir. Bakteriyemik olanlarda PCT değerinin ortalaması 15,29±19,36, bakteriyemisi olmayanlarda ise 8,73±16,58 olarak bulunmuştur. Bakteriyemisi olanlarda serum PCT değerleri, bakteriyemisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001). Enfeksiyon hastalıklarına yönelik kan kültürleri ile eş zamanlı istenen PCT değerlerinin tanı gruplarına yönelik karşılaştırılması yapıldığında; PCT değerleri SIRS grubunda 4,20±5,86,

sepsis grubunda 15,21±19,73, septik şok grubunda 22,90±22,50 ve sınıflandırılamayan grupta 6,37±14,76 olduğu bulunmuştur. Sepsis, septik şok ve SIRS grupları arasındaki serum PCT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu değerlendirilmiştir (p=0,001).

Sonuç; serum PCT değerleri sistemik enflamatuar yanıtın şiddeti ve bakteriyel enfeksiyon durumunun varlığı ile birlikte doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Bu durum yoğun bakımda takip edilen hastalarda enflamatuar yanıt açısından serum PCT değerlerinin klinisyen için yardımcı bir öngörücü belirteç özelliği taşıdığını gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, sepsis, septik şok, prokalsitonin, yoğun bakım.

SUMMARY

The Importance of Procalcitonin in Bacteriemic Intensive Care Unit Patients

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, septic shock, and bacteremia are seen frequently in intensive care unit (ICU) patients. Since delayed diagnosis and treatment cause increase in mortality, biochemical markers that are used in early diagnosis and treatment of sepsis are important. Serum procalcitonin level is an important biochemical marker which can be used in early diagnosis of sepsis. The aim of this study is to compare the procalcitonin levels of patients who are bacteriemic or not. Secondary objective of the study is to compare the procalcitonin levels in SIRS, sepsis and septic shock patient groups.

The patients that were followed in the ICU of Ankara University Ibni Sina Hospital and Cebeci Hospital, Turkey between October 2011 and April 2012 were included retrospectively to the study. 135 patients who were febrile and whose blood cultures were taken to find out the reason of fever were included to the study. Simultaneously (in 24 hours) procalcitonin levels were measured.

When the blood culture results are evaluated 73 (54.1%) were bacteriemic and 62 (45.9%) were non bacteriemic. In bacteriemic group the mean procalcitonin levels were 15,29±19,36 (mean±SD) and in non-bacteriemic group 8,73±16,58. Procalcitonin levels were statistically higher in bacteriemic group (p=0,001). Procalcitonin levels in different diagnostic groups were as follows: In systemic inflammatory response syndrome group 4,20±5,86, in sepsis group 15,21±19,73, in septic shock group 22,90±22,50 and in undiagnosed group 6,37±14,76. The difference in procalcitonin levels between these groups were significant statistically (p=0.001).

Conclusion: Serum procalcitonin levels increase proportionally in bacteremic patients and due to the severity of systemic inflammatory

response. Serum procalsitonin levels may be an important biomarker for the clinicians in ICU patients for early diagnosis and inflammatory response.

Key Words: Bacteremia, sepsis, septic shock, procalcitonin, intensive care unit.

KAYNAKLAR

1) Ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in hospital mortality. Clin Chim Acta. 2006 Oct;372 (1-2):1-13.

2) Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival, in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. Crit Care. 2007;11 (3):R 55.

3) Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, Olsson NO, Blettery B. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. BMC Infect Dis. 2008 Mar 26;8:38.

4) Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994. 271:1598-1601.

5) Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M: The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Sep;160(3):976-81.

6) Christ-Crain M, Müller B.Procalcitonin in bacterial infectious--hype, hope, more or less? Swiss Med Wkly. 2005 Aug 6;135 (31-32):451-60.

7) O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008; 36: 1330–49.

8) Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89 (4):1512-25.

9) Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:396–404.

10) Michael Meisner. Biomarkers of sepsis: clinically useful?. Current Opinion in Critical Care 2005, 11:473—480

11) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J: Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001, 164:396-402.

12) Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 2: ii33–ii40

13) Member of the ACCP/SCCM Consensus Conferance Committee: ACCP/SCCM consensus conferance: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.

14) Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCC/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conferance. Crit Care Med 2003;31:1250-6.

15) Yorgancı K, Sayek İ. Sepsis ve İlgili Tanımlamalar. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5 (2):75-79

16) Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. J Trauma 1993;23:775-87

17) Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction orfailure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000;16:337-352

18) Ellrodt AG Sepsis and septic shock.. Emerg Med Clin North Am. 1986 Nov;4 (4):809-40.

19) Livingston DH, Deitch EA. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. Ann Med. 1995 Feb;27 (1):13-20.

20) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Working Group on "sepsis related problems" of the European Society ofIntensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22:707-710.

21) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003 Apr 17;348 (16):1546-54.

22) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermant G,Carcillo J,Pinksy MR. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303–10

23) Kurt C: Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik, "Güncel Bilgiler Işığında Sepsis", İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No.51, s.17-26, İstanbul (2006).

24) Jones GR, Lowes JA: The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis, QJM 1996;89 (7):515-22

25) Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care. 2006;10 (2):R42.

26) Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B: Current epidemiology of septic shock: the CUBRea Network, Am J Respir Crit Care Med 2003;168 (2):165-72.

27) Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997;234–40

28) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, et al. Incedence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. JAMA 1995;274:968–74

29) Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993;167:1247-51

30) Alp E, Doğanay M. Sepsiste aktive protein C tedavisi. Flora 2003;8 (Ek 2):3-14

31) Aygen B, Kayabaş Ü, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri nozokomial enfeksiyonları sürveyansı: Epidemioloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:122-30

32) Tabak F. Sepsis ve Septik şok. Prognoz, 1999; Cilt.2, Sayı.3: 178-85

33) Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Risk Faktörleri. Hastane enfeksiyonları dergisi 1997;1(2):101-105

34) Klevens RM, Edwards JR, Richards CL. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Rep 2007;122: 160–6.

35) Society of Critical Care Medicine. Critical care units: a descriptive analysis. 1st edition. Des Plaines, IL: Society of Critical Care Medicine; 2005

36) Bistrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS. Cellular immunited in semistarved states in hospitalized adults. Am J Clin Nutr 1975;28: 1148–55.

37) Blondet JJ, Beilman GJ. Glycemic control and prevention of perioperative infection. Curr Opin Crit Care 2007;13:421–7.

38) National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32 (8):470–85.

39) Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis 2005;41 (2):159–66

40) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. 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. J Am Med Assoc 1995;274:639–44

41) Chastre J. Conference summary: ventilator-associated pneumonia. Respir Care 2005;50:975–83

42) Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005;33 (10):2184–93.

43) Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. Clin Infect Dis 2004; 38:1141–9.

44) Posa PJ, Harrison D, Vollman KM. Elimination of central line-associated bloodstream infections: application of the evidence. AACN Adv Crit Care 2006;17:446–54

45) Holton D, Paton S, Conly J, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections occurring in Canadian intensive care units: a six-month cohort study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17 (3):169–76.

46) Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: incidence, risk factors, and associated mortality rate. Crit Care Med 2002;30 (11): 2462–7

47) Clec'h C, Schwebel C, Franc¸ais A, et al. Does catheter-associated urinary tract infection increase mortality in critically ill patients? Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28 (12):1367–73

48) Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. Cleve Clin J Med 2007;74 (Suppl. 4):S29–37.

49) Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:73–7.

50) Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Medicine 1994; 20:1-4.

51) Orsi GB. Hospital-acquired infection surveillance in a neurological intensive care unit. Journal of Hospital Infection 2006; 64, 23-29.

52) Smith RL. Prevention of infection in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis. 2006 Aug;19 (4):323-6.

53) Remick DG.Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol. 2007 May;170 (5):1435-44.

54) Doganay M. Sepsis: yeni tanimlar ve patogenez. Flora Enfeksiyon Hastaliklari ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996; 1:3.

55) Bone RC. The patogenesis of sepsis. Ann Intern Med 19991;115:457.

56) Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovasc Res. 2003 Oct 15;60 (1):49-57.

57) Salmalouti VT, Hamann L, Flad HD, et al. The biology of endotoxin. Method Mol Biol 2000; 145:287-309

58) Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-91

59) Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138-50

60) Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. Br J Haematol 2005, 131:417–430

61) Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL: Surviving sepsis, practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. N Engl J Med 2006, 355:1640–1642

62) Heagy W, Hansen C, Nieman K, Cohen M, Richardson C, Rodriguez JL, West MA: Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify “septic” intensive care unit patients. Shock 2000, 14:271–276

63) Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA: Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. Surg Infect 2003, 4:171–180

64) Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93.

65) Meisner M. Procalcitonin: A new, innovativeinfection parameter. In: Michael Meisner (ed). Biochemical and clinical aspects. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.

66) Meisner M. PCT,3 Edition, Georg Thieme Verlag.2000

67) Bohuon C. A brief history of procalcitonin.. Intensive Care Med. 2000 Mar;26 Suppl 2:S146-7.

68) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 341: 515±518

69) Günal Ö, Hüseyin ŞB. Sepsis and procalcitonin Cumhuriyet Med J 2009; 31: 502-512

70) Meisner M. Procalcitonin a new innovate infection paramater; biochemical and clinical aspect. Ed.Stuttgart. New York: Thieme, 2000

71) Gerard Y, Hober D, Chidiac C, et al.: Procalcitonin as a marker of Bacterial Sepsis in Patients infected with HIV. J. İnfect. 1997; 35: 4 1-46

72) De Werra, I., Jaccard, C., Corradin, S.B.. et al.: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparision in patients septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit. Care Med. 1997; 25: 607-613

73) Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. Arch Surg 2007; 142:134–142.

74) Lichtensterna C, Brennerb T, Bardenheuerb HJ, et. All. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? Curr Opin Infect Dis 2012; 25:(3) 328-36

75) Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. Crit Care 2011; 15:R88.

76) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375:463–474.

77) Balcl C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care. 2003 Feb;7 (1):85-90.

78) Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-A new indicator of the systemic response to severe infections. Infection 1997; 25: 329-334

79) Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al: Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis 1997; 24:1240–1242

80) Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K (1996) ACCP/SCCM Consensus Conference definitions correlate beter with procalcitonin than tumor necrosis factor and interleukin-6. Intensive Care Med 1996; 22 [Suppl 1]:15

81) Pugin J, Froidevaux C, Holeckova K, Grau GE, Pittet D, Ricou B, Vadas L, and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic and prognostic value of clinical variables and plasma procalcitonin (PCT) levels in human sepsis. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, September 1998.

82) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000;26:148-152

83) Meisner M: Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta 2002; 323:17-29

84) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med 1998; 24:680-684

85) Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C: Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF-alpha and endotoxin levels early after thermal injury. Burns 1997; 23:218-224

86) Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, et al. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumour necrosis alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med 1999;27:1814-8.

87) Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. Clin Chem 1998;44:1778-9

88) Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. Anaesthesist. 2003 Mar;52 (3):210-7.

89) Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. Crit Care Med. 2006 Jan;34 (1):102-7.

90) Koeze J, Hendrix MG, van den Bergh FA, et al. In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading. Crit Care 2011; 15:422.

91) Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. Eur J Microbiol Infect Dis 2001;20:524–7.

92) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K,Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. J Infect Chemother. 2005 Jun;11 (3):152-9.

93) Whicher JT, Evans SW. Acute phase proteins. Hosp Update 1990:899-905

94) Povoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. Crit Care 2011; 15:R129.

95) Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? J Bone Joint Surg Br. 2004 Apr;86 (3):313-23.

96) Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide- binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complemental to C-reactive protein or redundant? PLoS One 2011; 6:e23615.

97) Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2008; 34:481–487.

98) Silvestre J, Coelho L, Povoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? BMC Anesthesiol 2010; 10:17

99) Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39 (2):206-17.

100) Seyfi Kaya. Yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon sürveyansı. Uzmanlık tezi. 2006

101) Palabıyıkoğlu İ, Bengisun JS, Oral M, Cansızoğlu F. Ve ark. Reanimasyon hastalarında nazokomiyal bakteriyemi ve kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1 (1): 7-10

102) Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis 1997; 24: 1240-1242

103) Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. Intensive Care Med. 2000; 26:153-158

104) Orucu M, Geyik MF. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 1:40-43

105) Weinstein MP, Towns ML. The clinical signiciance of positive blood cultures in the 1990 prospective comptehesive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adult. Clin. infect Dis., 1997;24:584-602

106) Ok G, Hörü G, Tok D, Erbüyün K. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonlarının Sürveyansı. Yoğun bakım dergisi. 2007:7;452-454

107) Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections. Drugs 2009;69:1879-96

108) Dizbay M, Altunçekiç A, Kanat ÖD. Anestezi-reanimasyon ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinde gelişen nozokomial enfeksiyonlar: İki yılın değerlendirilmesi. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2007;4:252-7.

109) Akalın H, Özakın C, Kahveci F, Sütçü Ş, Helvacı S, Gedikoğlu S ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. FLORA 1999;4:253-7.

110) De Werra I, Jaccard C, et all. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparison in patients' septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25: 607-13.

111) Benador N, Siegrist CA, et all. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics 1998; 102: 1422-5.

112) Girardin E, Gueran T, Galetto–Lacour A, Zamora S, Suter S, Gervaix A. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the manager urinary tract infection. Pediatr Infect Dis 2001; 20: 507-11.

113) Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit Care 2004; 8:234–242

114) Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. Crit Care Med 2004; 32: 1166–1169

115) Du B, Pan J, Chen D, et al: Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. Chin Med J 2003; 116:538–542.

116) Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, et al: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. Crit Care 2003; 7:85–90.

117) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2006 Jul;34(7):1996-2003.

118) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med 2000; 26:148-152.