



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VE

BAKTERİYEMİ/KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARDA

TANI VE İZLEMDE PROKALSİTONİN KULLANIMI

Dr. Dilek YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN VE

BAKTERİYEMİ/KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARDA

TANI VE İZLEMDE PROKALSİTONİN KULLANIMI

Dr. Dilek YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Şener BARUT

TOKAT

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H. Şener Barut'a;

Tez çalışmamın istatistiksel olarak değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Osman Demir'e;

Her zaman desteğini gördüğüm, tezimi yazarken desteğini ve yardımını esirgemeyen canım arkadaşım Dr. Şuheda Sıngıl'a,

İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniğinde halen birlikte çalıştığım hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline,

Canımdan çok sevdiğim aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Dilek YILMAZ

ÖZET

Sepsis ve bakteriyemi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında sık görülen ve aynı zamanda önemli mortaliteye yol açan infeksiyonlardır. Bu tür hastalarda erken tedavi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Kan kültüründe bakteri üremesi zaman alan bir uygulamadır. Prokalsitonin (PCT) bakteriyemiye kan kültüründen önce gösterebilir mi sorusuna cevap bulmak ve ayrıca PCT'yi ateş ve diğer infeksiyon markerlarıyla karşılaştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Birinci, ikinci ve üçüncü basamak yoğun bakım ünitelerinde Ocak 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında yatan hastalar arasında infeksiyon şüphesi ile eş zamanlı kan kültürü ve PCT, C-reaktif protein (CRP), beyaz küre (WBC), trombosit (PLT) ve laktat ölçümü için örnek alınan hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, kültür alınması sırasında gözlenen olası infeksiyon odakları, sepsis ile ilişkili olabilecek klinik bulguları ve laboratuvar ölçümleri kaydedildi. Kan kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalar ateş değeri, serum PCT, CRP, laktat düzeyleri, WBC, nötrofil-lenfosit oranı (N/L oranı) yönünden karşılaştırıldı. İki grup arasında önemli farklılık gösteren belirteçlerin ROC analizi ile en uygun eşik değerleri ve bu değerler uygulandığında belirteçlerin bakteriyemi/kandidemiyi göstermede duyarlılık, özgüllük ile pozitif ve negatif olabilirlik oranları hesaplandı.

Çalışmaya alınan 155 hastanın 60'ının kan kültüründe üreme görüldü. Hemokültürde üreme olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, kan kültürü alındığı sırada bakılan laboratuvar parametrelerinden WBC, N/L oranı, CRP, laktat ve PLT yönünden fark saptanmazken PCT seviyeleri yönünden önemli düzeyde fark saptanmıştır; bakteriyemik olanların PCT ortancası 3 [0,95-17,34] ng/ml iken bakteriyemik olmayanların 1,38 [0,5-13,2] ng/ml bulunmuştur ($p=0,034$). Tedavi başlandığı sırada ise PCT, vücut ısısı ve (sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme) SOFA skorunun bakteriyemik olanlarda diğerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bakteriyemik olanların ateş ortalaması diğerlerinden daha yüksek (sırasıyla $37,81\pm0,87^{\circ}\text{C}$ ve $37,36\pm0,86^{\circ}\text{C}$) bulunmuştur ($p=0,001$).

ROC analizi sonucunda bakteriyemi/kandidemiyi saptamada PCT için en uygun eşik değeri 2,18 ng/ml, ateş için ise $37,8^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir (PCT için

eğri altında kalan alan (EAA)=0,63, $p=0,025$; ateş için EAA=0,6645, $p<0,001$). Belirlenen cut off değerinde PCT'nin duyarlılığı %62,7, özgüllüğü %60, pozitif prediktif değeri (PPV) %49 ve negatif prediktif değeri (NPV) %72 saptanmıştır. Belirlenen eşik değerinde vücut ısısı artışı görülmesinin bakteriyemiye saptamada duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri sırasıyla, %56,7, %74,5, %58,6, %72,9 bulunmuştur. SOFA skoru için ise en uygun eşik değer 10 olarak saptanmıştır.

Gram-negatif bakteriyemisi (GNB) olanlar ile tüm diğer hastalar karşılaştırıldığında yalnızca PCT ve ateşin GNB'si olan hastaları diğerlerinden ayırabildiği saptanmıştır (kan kültürü alındığı esnada bakılan PCT medyan değeri GNB'de 4,77 ng/ml diğer infeksiyonlarda 1,48 ng/ml ($p=0,037$). ROC analizi sonucunda PCT ve ateşin GNB tanısı koymada (EAA her ikisi için de yaklaşık 0,63), en uygun eşik değerleri ise sırasıyla 2,18 ng/ml ve $37,8^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. PCT için 2,18 ng/ml eşik değeri alındığında GNB'yi göstermede duyarlılık, spesifite, PPV ve NPV değerleri sırasıyla %78,57, %57,94, %29,33 ve %92,41 olarak saptanmıştır. Ateş $<37,8^{\circ}\text{C}$ 'nin NPV'si ise %88,5 bulunmuştur.

Sonuç olarak, YBÜ ortamında, infeksiyon şüphesi olan hastalar içinde bakteriyemi/kandidemi gelişen hastaların tanısında ateş ve PCT düzeyleri yararlıdır. GNB olan hastaların PCT düzeyleri daha çok yükselmektedir bu yüzden bakteriyemik ve bakteriyemik olmayanları ayırmak için belirlenen en uygun eşik değeri (2,18 ng/ml), GNB'yi dışlamak için oldukça faydalıdır, daha yüksek değerlerde ise PCT'nin GNB için spesifitesi artar.

ABSTRACT

Sepsis and bacteremia/candidemia are frequently seen infections in intensive care unit (ICU) settings and they are significant causes of mortality. In these patients early treatment can be life saving. It takes time to grow bacteria and to diagnose bacteremia with current blood culture systems. So, this study was performed to answer the question of whether procalcitonin can predict bacteremia before the blood culture test was concluded and compare PCT with fever and other infection markers.

Between January 2019 and March 2020, among patients hospitalized in primary, secondary or tertiary intensive care units the following features and findings of those patients with suspected infection and who had blood culture were recorded: procalcitonin (PCT), CRP, white blood cell (WBC) count, neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio, platelet and lactate test results concomitant with blood culture collection, infection site, clinical and laboratory signs associated with sepsis. Patients with positive blood culture were compared with patients without in terms of body temperature, PCT, CRP lactate levels, WBC count and N/L ratio. The optimum cut off values of markers showing significant difference between groups were determined by the receiver operating characteristics curves (ROC) analysis. When these cut-off values were applied, sensitivity, specificity, positive predictive (PPV) and negative predictive values (NPV) of markers to predict bacteremia/candidemia were also determined.

Blood culture growth occurred in 60 of 155 patients. When patients with positive blood culture were compared patients without, PCT test results taken at the same day of blood culture showed significant difference between groups while no significant difference was detected in terms of laboratory markers including WBC, N/L, CRP, lactate and platelet count. Median PCT level in patients with positive blood culture was 3 ng/ml while it was 1,38 ng/ml in patients without blood culture positivity ($p=0,034$). Among parameters obtained at antibiotic initiation, PCT levels, body temperature and SOFA scores were found to be significantly higher in bacteremic patients than nonbacteremic patients. The mean of body temperature of bacteremic patients was found to be higher than others ($37,81\pm0,87^{\circ}\text{C}$ vs $37,36\pm0,86^{\circ}\text{C}$, $p=0,001$). Optimum PCT and body temperature cut off values to

diagnose bacteremia/candidemia were found to be 2,18 ng/ml and 37,8°C after ROC analysis was performed (area under curve (AUC) for PCT 0,63, $p=0,025$; AUC for body temperature 0,66, $p<0,001$). At these cut off levels sensitivity, specificity, PPV and NPV's of PCT and body temperature to predict bacteremia were as follows respectively: %62,7, %60, %49, %72 for PCT and %56,7, %74,5, %58,6, %72,9 for body temperature. The optimum cut off of SOFA score was found to be 10. When patients with gram negative bacteremia (GNB) compared with all other patients, it was found that only PCT and body temperature can distinguish patients with Gram negative bacteremia from others (median of PCT level taken on the same day of blood culture was 4,77 while 1,48 in other patients, $p=0,037$). ROC analysis revealed that the optimum thresholds of PCT and body temperature for diagnosis of GNB were 2,18 ng/ml and 37,8°C (AUC's for both markers were approximately 0,63). Sensitivity, specificity, PPV and NPV of PCT at a cut off of 2,18 ng/ml to diagnose GNB were found to be %78,57, %57,94, %29,33 ve %92,41 respectively. NPV of fever $<37,8^{\circ}\text{C}$ was determined as %88,5.

In conclusion, in ICU settings, among patients with suspected infection, fever and PCT levels are usefull in diagnosing bacteremia/candidemia. Patients with GNB had higher PCT levels, therefore the cut off of 2,18 ng/ml which is determined as the optimum cut off for distinguishing bacteremic patients from nonbacteremic ones, is very usefull to exclude GNB. Higher PCT levels show higher spesifity for GNB.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sepsis.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Patofizyoloji.....	5
2.1.3. Sepsiste Organ Yetmezliği.....	6
2.1.4. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.5. Tanısal Görüntüleme.....	14
2.2. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu.....	15
2.2.1. Tanım.....	15
2.2.2.Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Erken Mikrobiyolojik Tanı.....	16
2.2.3.Mikrobiyoloji	17
2.3.YBÜ’de Kan Dolaşımı İnfeksiyonları.....	19
2.3.1.Epidemiyoloji.....	20
2.3.2. Mikrobiyoloji.....	20
2.4. İnfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin Rolü	21
2.4.1. C-Reaktif Protein.....	22
2.4.2. Prokalsitonin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	58
7.KAYNAKLAR.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADT: Antibiyotik duyarlılık testleri

AIDS: Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz testi

AST: Aspartat aminotransferaz testi

CDC: Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri

CIM: Kritik hastalık miyopatisinin

CIP: Kritik hastalık polinöropatisi

CIRCI: Kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetmezliği

CMV: *Cytomegalovirüs*

CRP: C-reaktif protein

ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

EAA: Eğri altında kalan alan

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

GNB: Gram-negatif bakteriyemi

H1N1: Domuz gribi

HSV: *Herpes simplex virüs*

IL: İnterlökin

İFN- γ : İnterferon gama

İYE: İdrar yolu infeksiyonu

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

MRKNS: Metisilin-dirençli koagülaz negatif stafilokok

MRSA: Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*

MALDI-TOF: Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight

N/L:Nötrofil-lenfosit oranı

NPV: Negatif prediktif değer

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PLT: Trombosit

PPV: Pozitif prediktif değer

SARS: Ağır akut solunum yetmezliği sendromu

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme

SSS: Santral sinir sistemi

SVK: Santral venöz kateter

VZV: *Varisella zoster virüs*

WBC: Beyaz küre sayısı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bakteriyemi tanısında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT için ROC eğrisi.....	42
Şekil 2. Bakteriyemi tanısında ateş için ROC eğrisi.....	43
Şekil 3. Bakteriyemi tanısında SOFA skoru için ROC eğrisi.....	43
Şekil 4. Gram-negatif bakteriyemi tanısında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT için ROC eğrisi.....	44
Şekil 5. Gram-negatif bakteriyemi tanısında ateş için ROC eğrisi.....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm hastaların nitel değişkenlerinin dağılımı.....	30
Tablo 2. Çalışmaya alınan tüm hastaların nicel değişkenlerinin dağılımı.....	33
Tablo 3. Bakteriyemi durumuna göre nitel değişkenlerin dağılımı ve karşılaştırma analizi sonuçları.....	35
Tablo 4. Bakteriyemi durumuna göre nicel değişkenlerin dağılımı ve karşılaştırma analizi sonuçları.....	38
Tablo 5. Kan kültüründe Gram-negatif bakteri üreyen hastalarla diğerlerinin ateş ve diğer laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Kan kültüründe Gram-pozitif, Gram-negatif ve maya üremesi olanların PCT ve diğer infeksiyon parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	41
Tablo 7. Sepsis olan ve olmayan hastalar arasında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT, tedavi başlangıcında bakılan PCT ve PCT en yüksek farkı analizi.....	41
Tablo 8. Bakteriyemi tanısı koymada PCT, SOFA skoru ve ateş ölçümünün tanısal performans özellikleri.....	44
Tablo 9. Gram-negatif bakteriyemi tanısı koymada PCT ve ateş ölçümünün tanısal performans özellikleri.....	46
Tablo 10. 15 günlük mortaliteye göre nicel değişkenler dağılımı.....	47
Tablo 11. 30 günlük mortaliteye göre nicel değişkenler dağılımı.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu (KDİ), yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) görülen ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (1).

Sepsis, akut organ fonksiyon bozukluğuna yol açan enfeksiyona düzensiz konak yanıtı olarak tanımlanır (2). Sepsisin uzun zamandır önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Dünya üzerinde her yıl ortalama 5,8 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastaneye yatışın miyokard infarktüsü ve inmeden daha sık nedenidir, hastanedeki ölümlerin neredeyse yarısının nedenidir (4). Gelişmiş ülkelerde yetişkinler arasında sepsis hastaneye yatışların %6'sını yoğun bakım ünitesine yatışların ise %10-37 sini oluşturmaktadır (5).

KDİ yüksek mortalite ile ilişkilidir ve hızlı tespit son derece önemlidir, ancak KDİ'nin tanısında sorunlar vardır (6). Bildiğimiz gibi ateş ve lökositoz tanı için güvenilir değildir (7). Kan kültürü altın standarttır; bununla birlikte yanlış pozitiflikler, yanlış negatiflikler nedeniyle sınırlamaları vardır ve erken sonuçlanmaz (8). Bu nedenle, bakteriyemiye benzer hastalıklardan doğru bir şekilde ayırabilen herhangi bir biyobelirtecin hızlı bir şekilde tanımlanması önemlidir.

Sepsis tanısına yardımcı kriterler olarak kullanılabilecek klasik inflamatuvar değişkenler içinde lökositoz, lökopeni, immatür formların %10'u geçtiği normal beyaz küre (WBC) sayısı, yükselmiş plazma C-reaktif protein (CRP) yer almakta; prokalsitonin (PCT) ise son yıllarda sepsis tanısında giderek daha çok önem kazanan bir biyomarker olmuştur (2). Bu çalışma PCT bakteriyemiye kan kültüründen önce gösterebilir mi sorusuna cevap bulmak ve ayrıca PCT'yi ateş ve diğer enfeksiyon markerlarıyla karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis

2.1.1. Tanım

Kavramsal olarak sepsis infeksiyonun hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur ve konağın infeksiyona yanıtı kendi doku ve organlarına zarar verdiği için oluşan bir durumdur. İlk sepsis tanımı 1992’de yapılmıştır (sepsis 1) (9). Bu tanıma göre sepsis infeksiyona yanıt olarak gelişen inflamatuvar süreçtir (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, SIRS). SIRS vücut ısısı, kalp hızı, solunum sayısı ve WBC parametrelerinden iki veya daha fazlasında anormallik olarak tanımlandı. Ayrıca sepsisin farklı ciddiyette bir hastalık spektrum göstergesi olan ciddi sepsise (sepsis + organ disfonksiyonu örneğin oligüri, mental değişiklik veya laktik asidoz) ve septik şoka (sıvı resüsitasyonuna cevap vermeyen hipotansiyonla komplike sepsis) progrese olabileceği tanımlandı.

2001’de sepsis tanımlarını güncellemek için (sepsis 2) ikinci konsensus konferansı gerçekleştirildi. Komite SIRS kriterlerine sepsisle ilişkili birçok belirti ve bulguyu ekledi (10). Sepsis 2 tanımına göre genişletilmiş SIRS kriterleri şunlardır:

Genel parametreler: Vücut ısısı $>38.3^{\circ}\text{C}$, hipotermi (vücut ısısı $<36^{\circ}\text{C}$), nabız $>90/\text{dk}$, takipne $>30/\text{dk}$

Mental durum değişikliği

Ciddi ödem veya pozitif sıvı dengesi

Diyabet yokluğunda hiperglisemi

İnflamatuvar parametreler: Lökositoz ($>12000/\mu\text{l}$), lökopeni ($<4000/\mu\text{l}$), lökosit normal iken immatür formların %10’dan fazla olması, CRP $>2\text{SD}$, prokalsitonin $>2\text{SD}$

Hemodinamik parametreler: Hipotansiyon (SKB $<90\text{ mmHg}$ veya düşüş $>40\text{ mmHg}$, OAB $<70\text{ mmHg}$ veya $2<\text{SD}$), kardiyak index $>3.8\text{ L/dk/m}^2$, mixed venöz O_2 saturasyonu $>\%70$

Organ disfonksiyonu parametreleri: Hipoksemi ($PO_2/FiO_2 < 300$), akut oligüri (iki saatte idrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/h), kreatinin artışı ($> 0,5$ mg/dl), koagülasyon anormallikleri ($INR > 1,5$ veya $aPTT > 60$ sn), ileus, trombositopeni ($< 100000/\mu l$), hiperbilirubinemi (4 mg/dl)

Organ perfüzyon parametreleri: Yüksek laktat > 3 mmol/L, azalmış kapiller geri dönüş

(SD: Standart deviasyon, SKB: Sistolik kan basıncı, OAB: Ortalama arteriyel basınç)

Hastalar yukarıdaki kriterlerden bazılarını göstermelidir.

2014’de sepsis tanımını yeniden gözden geçirmek üzere yine bir konsensus toplantısı başlatıldı (11). 2014’e değin SIRS kriterlerinin sepsisi tanımlamada pozitif ve negatif prediktif değerlerinin düşük olduğu geniş kabul görmüştür (12). Bir dereceye kadar enfeksiyona inflamatuvar cevap adaptif ve normaldir (11). Bir diğer problem SIRS enfeksiyona spesifik değildir başka steril süreçlerde aynı inflamatuvar cevaba yol açabilir (13). Pozitif sonuç için SIRS kriterlerinden sadece ikisinin karşılanması yeterli olduğu için bir çalışmada yoğun bakımdaki hastaların %90’ının bu kriterleri taşıdığı gösterilmiştir. Tersine bazı ciddi sepsisli hastalar 2 SIRS kriterinden daha azını gösterebilir.

Sepsis 1 ve sepsis 2 sepsisi enfeksiyona aşırı inflamatuvar yanıt olarak kavramsallaştırdı. Antiinflamatuvar ajanları test eden düzinelerce çalışma, septik hastalarda antiinflamatuvar ajanların faydasını gösteremedi (14) ve ardından sepsiste hem proinflamatuvar hemde antiinflamatuvar yolların aktive olduğunun farkına varılmıştır. Ayrıca koagülasyon, hormonal ve metabolik yolları içeren birçok nonimmünolojik süreçte de değişikliklerin olduğu görüldü (11). Bu nedenle ve SIRS kriterlerinin nonspesifik olmasından dolayı sepsis 3 sepsisi enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlamıştır. Bu tanımda zaten organ disfonksiyonu olduğu için ciddi sepsis terimi artık terk edilmiştir.

SOFA (sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme) organ disfonksiyonunun ciddiyetini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlamadır, klinik

çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır ve yüksek skorlar artmış mortalite ile ilişkilidir (15). Bazı kohort çalışmalarına dayanarak komite hayatı tehdit eden organ disfonksiyonunun SOFA skorundaki 2 veya daha fazla artış ile tanımlanabileceğini önermiştir (2). şüpheli infeksiyonu olan ABD kohortlarında SOFA skorunda iki puan ve üzerinde artış %10 düzeyinde mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16).

Komite ek bilgi toplanması gereken infeksiyonu olan hastaları tanımlamak için hızlı SOFA (qSOFA) adında bir klinik araç önermiştir. qSOFA skorlamada hasta sistolik kan basıncı <100 mmHg, solunum hızı >22/dk veya bilinçte değişiklik kriterlerinden her biri için bir puan almaktadır. Bu üç kriterden ikisi varsa sonuç pozitifdir. qSOFA ciddi hastaları yani prognozu kötü gidecek hastaları tanımlar (16). qSOFA septik hastaların ciddi olan alt grubunu tanımladığı için tarama amaçlı kullanılamaz ve sepsisi ekarte etmek için kullanılamaz (17).

Sepsis 3 sepsisin güncellenmiş bir tanımını yaptı. Kötü gidiş gösterecek yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için klinik kriterler ortaya koydu. Ancak SOFA skoru organ disfonksiyonunun geç indikatörlerini kullanmaktadır yani erken organ disfonksiyonu olan hastaları kaçıracaktır. Ek olarak infeksiyonun ve düzensiz immün fonksiyonun tanımlanması subjektif kalmaktadır. Dört Avrupa ülkesinden 30 acil servise başvuran 900 hastayı ele alan bir çalışmada hem qSOFA hem SOFA skorunun hastanedeki mortaliteyi tahmin etmede SIRS veya SIRS+organ disfonksiyonundan daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (18). qSOFA negatif olanlarda mortalite %3 iken qSOFA pozitif olanlarda %24 saptanmıştır. 180000'den fazla YBÜ hastasını içeren bir çalışmada hastane içi mortaliteyi tahmin etmede SOFA skorunun SIRS ve qSOFA'dan daha iyi olduğu gösterilmiştir (19). Çin'de YBÜ hastalarında yapılan bir çalışma, sepsis-3 kriterlerinin 28 günlük mortalitesi daha yüksek olan hastaları daha iyi tanımladığını göstermiştir (20). Benzer şekilde Hollanda ve Güney Kore'den YBÜ hastaları üzerindeki çalışmalarda göstermiştir ki sepsis 3 kriterleri ölüm riski daha yüksek olan hasta popölasyonunu doğru şekilde ortaya koymaktadır (21).

Yoğun bakım dışı hastalarda kullanılan qSOFA organ disfonksiyonu ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmede SIRS'a göre daha spesifik olmakla birlikte sensitivite sorunu vardır (22).

Klinik pratikte sepsisin tanınması sorunludur. Sepsis tanısı koymada klinisyenler arasında önemli düzeyde uyumsuzluk vardır. Bu uyumsuzluk büyük oranda klinisyenlerin organ disfonksiyonunu yapan neden konusunda farklı düşünceleri olabilir (düzensiz konak yanıtına değil örn. dehidratasyona bağlayabilirler) (23). Sepsis tanısı için altın standart yoktur. Tanı için tipik şekilde laboratuvar, radyoloji ve mikrobiyolojik testlerle kombine hikaye ve fizik muayene incelemesi gerekir. Sepsis tanısı konulduktan sonra infeksiyon etkenini ve organ bozukluğunun düzeyini belirlemek kritik öneme sahiptir. Çeşitli radyolojik incelemeler, laboratuvar ve mikrobiyolojik testlerin yanında bazı konak yanıtı biyomarkerları diagnostik ve prognostik açılardan fayda sunabilir (infeksiyonu noninfeksiyöz durumlardan ayırmak veya etken patojeni belirlemek için).

2.1.2. Patofizyoloji

Sepsis infeksiyona düzensiz konak yanıtı ile karakterize bir durumdur. Korunmuş mikrobiyal patojen ilişkili moleküler patenlerin innat (doğal) immün sistem hücreleri üzerindeki Toll-like reseptörleri gibi paten tanıyan reseptörler tarafından tanınması infeksiyona cevap olarak iyi tanımlanmış immün aktivasyon yollarından biridir. Bu etkileşim nükleer faktörü kappa b ve nötrofillerin aktivasyonu yoluyla hem proinflamatuvar hemde antiinflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve diğerleri nötrofil ve endotel hücre adezyonuna, kompleman ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna sebep olur hem de mikrotrombüslerin oluşumuna yol açabilir (24).

Geleneksel olarak sepsis infeksiyona yıkıcı sistemik proinflamatuvar cevap ve sonrasında gelişen immünsüpresyon dönemi olarak değerlendirildi. Bu immünsüpresyon dönemi anerji, lenfopeni ve sekonder infeksiyonlarla karakterizedir. Erken sepsis dönemini sağ kalarak geçiren hastalarda sıklıkla nozokomiyal infeksiyonlar gelişmektedir. Bu dönemde latent virüs infeksiyonlarının aktivasyonu görülebilmektedir. İmmünsüpresyon döneminde görülen T hücre fonksiyon azalmasının altında yatan önemli mekanizma hücre ölümü proteini 1 ve IL-7 yolağıdır (25).

Daha yeni bir model proinflatuar ve immünsüpresyon fazlarının aynı anda çalışabileceği, her iki cevabın büyüklüğünün konak (genetik ve komorbiditeler) ve patojenle (virülans ve yükü) ilgili faktörlere bağlı olduğunu öne sürmektedir (25).

Hücre zedelenmesi ve sepsise bağlı organ disfonksiyonunun tam mekanizması anlaşılamamıştır. Sepsis vazodilatasyon ve mikrosirkülasyon bozukluğu yoluyla organlara sistemik kan akımı dağılımını bozar. Mikrosirkülasyonun gerçek zamanlı görüntülerini elde eden mikroskobik teknikler vardır. Sepsiste mikrosirkulatuar disfonksiyon kötü sonuçlarla ilişkilidir (25).

Doku iskemisi dokunun oksijen ihtiyacı ile dokuya gelen oksijen arasında lokal yada sistemik uyumsuzluktan kaynaklanabilir. Ek olarak mitokondriyal disfonksiyon yeterli oksijen arzına karşın dokunun oksijeni alımında yetersizliğe neden olabilir buna sitopatik hipoksi denir. Doku hipoksisi, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozun organ disfonksiyonunun en önemli mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Organ disfonksiyonu hastanın akıbetini gösteren önemli bir göstergedir. Çoklu organ disfonksiyonu çok yüksek ölüm riski taşır (25).

İnflatuar mediatörler sepsiste sık olarak koagülopatiyi de etkilerler. Çeşitli koagülasyon yolları etkilenir ve eğer varsa klinik görüntü masif tromboembolizmden mikrovasküler yatakta fibrin birikimine kadar değişebilir. Bu durumun ciddi bir komplikasyonu mikrotromboz ve kanama ile karakterize olan dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC) (25).

2.1.3. Sepsiste Organ Yetmezliği

Organ yetmezliği sepsisin mutlak görülen bulgusudur, en sık solunum ve kardiyovasküler yetmezlik oluşur. Bunu renal, santral sinir sistemi (SSS), hematolojik ve karaciğer yetmezliği izler. Solunum yetmezliği, şok ve böbrek yetmezliği YBÜ'ye en sık yatış nedenleridir. Çoğu hastada tek organ yetmezliği vardır ama %20 hastada iki organ ve %5 hastada daha fazla organ yetmezliği bulgusu vardır. Etkilenen organ arttıkça mortalite artmaktadır. Organ disfonksiyonunun ciddiyetini değerlendiren skor sistemleri içinde günümüzde kullanımda olan başlıca sistem SOFA skorudur. SOFA skoru yükseldikçe mortalite artmaktadır (5).

Akut Akciğer Hasarı

Solunum yetmezliği sıklıkla kardiyak orijinli olmayan bilateral infiltratlar ve hipoksemi ile tanımlanan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosu şeklinde karşımıza gelir. Bir başka deyişle pnömoni veya kalp yetmezliği yokluğunda bilinen bir infeksiyondan sonra bir hafta içinde arteriyel hipoksemi gelişimi ve pulmoner diffüz infiltratların oluşumu ARDS geliştiğini gösterir. ARDS hafif, orta, şiddetli şeklinde sınıflandırılır (PaO_2/FiO_2 200-300 arası hafif, 100-200 arası orta ve <100 mmHg ciddidir). Akut akciğer hasarı veya ARDS ciddi sepsis veya septik şoklu hastaların %50'sinde görülür (26). Solunum kas yorgunluğu hipoksemi ve hiperkapniyi körükleyebilir. Pulmoner kapiller wedge basıncının artması (>18 mmHg) ARDS'den ziyade sıvı yüklenmesi veya kardiyak yetmezliği düşündürür. ARDS'yi virüsler veya *pneumocystis jirovecinii* yaptığı pnömoniden klinik olarak ayırmak mümkün değildir (26).

Sebepler olan patoloji artmış bariyer permeabilitesi, interstisyel ve hava boşluğu alanlarına proteinden zengin sıvı eksudasyonu ile birlikte diffüz alveoler epitel hasarıdır. Nötrofiller ve monositler akciğerlerde birikirler ve pulmoner damarlarda hücre agregatları oluştururlar. Önemli derecede sağ-sol şant oluşur. Ölü boşluk artarken kompliyans düşer ve soluk alıp verme işi artar. Çoğu ciddi vakada mekanik ventilasyon gerekir (5).

Son iki dekatta ARDS'den ölüm oranı %60'dan %28'e düşmüştür. Bundan kısmen YBÜ'lerde akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin (düşük hava yolu basıncı ve düşük tidal volüm) ve diğer iyileşen destek bakım yöntemlerinin uygulanması sorumludur diyebiliriz. Ancak ARDS'den düzelen hastalarda akciğer fonksiyonları tamamen iyileşmemektedir (5).

Kardiyovasküler Disfonksiyon

Kardiyovasküler sistem sepsisten iki şekilde etkilenmektedir: miyokardiyal disfonksiyon ve vazodilatasyon kaynaklı rölatif hipovolemi. Sepsis ilişkili miyokardiyal disfonksiyonda sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları azalır, sağ ve sol end-diastolik volümler artar, kalp hızı yükselir, kardiyak output artar. Sepsis çok ilişkili kardiyak depresyon, inflamatuvar mediatörlerin kardiyak miyosit ve

mikrosirkülasyon üzerine etkilerine bağlı gelişir, iskemiye bağlı gelişmez ve genellikle inotrop tedavi gerektirmez (5). Yani sepsise bağlı hipotansiyon başlangıçta genellikle kan akımı ve kan volümünün bozuk dağılımından ve hipovolemiden kaynaklanır, hipovoleminin nedeni intravasküler sıvının kapillerlerden kaçışıdır. Efektif intravasküler volümü azaltan diğer faktörler önceki hastalığa bağlı dehidratasyon veya ishal, kusmaya bağlı veya inesebile sıvı kayıpları olabilir. Erken septik şokta sistemik vasküler direnç genellikle artmıştır ama kardiyak output düşük olabilir. Sıvı tedavisinden sonra kardiyak output tipik olarak artar ve sistemik vasküler direnç düşer. Aslında normal veya artmış kardiyak outputla birlikte düşük sistemik vasküler direnç septik şoku kardiyojenik, obstrüktif ve hipovolemik şoktan ayırır. Septik şok benzeri durum yaratan diğer hastalıklar anafilaksi, beriberi, siroz, nitroprussid veya narkotik overdozudur (26).

End-diastolik ve sistolik ventriküler hacmin artışıyla karakterize miyokardiyal depresyon ciddi sepsisli hastaların çoğunda 24 saat içinde gelişir. Kardiyak output düşük ejeksiyon fraksiyonuna rağmen düşmez çünkü ventriküler dilatasyon normal stroke volüme izin verir. Yaşayan hastalarda miyokardiyal fonksiyon birkaç gün içinde normale döner. Miyokardiyal disfonksiyon hipotansiyona katkıda bulursa da refrakter hipotansiyonun ana nedeni düşük sistemik vasküler dirençtir ve ölüm sıklıkla kardiyak disfonksiyondan ziyade refrakter şoka ya da çoklu organ yetmezliğine bağlı olur (26).

Hipovolemik şok intravenöz sıvı tedavisiyle düzeltilemezse doku perfüzyon basıncını düzeltmek için vazopressörlerin kullanımı gereklidir.

Adrenerjik agonistlerden norepinefrin birinci seçenek vazopressördür. Refrakter septik şok durumunda farklı etki mekanizması (noradrenerjik) olan başka bir vazopressör tedaviye eklenebilir. Kalsiyum homeostazında değişmeler, mitokondriyal disfonksiyon, apoptozis, dolaşan kardiyosüpresan mediatörler ve nitrik oksit sepsis ilişkili miyokardiyal depresyonun altında yatan mekanizmalardır. Postmortem bir çalışmaya göre kardiyak miyosit ölümüne seyrek rastlanırken mitokondriyal hasar birçok hücrede görülmüştür (27).

Renal Disfonksiyon

Sepsisli birçok hastada akut böbrek hasarı oluşmakta ve bunların önemli bir kısmı renal replasman tedavisine ihtiyaç göstermektedir. Sepsis ilişkili akut böbrek hasarı kritik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Renal patoloji minimal proteinüriden belirgin böbrek yetmezliğine kadar değişir fakat postmortem çalışmalarda akut tübüler hasar ve minimal glomerüler hasar saptanmıştır (27). Altta yatan patojenik mekanizmalar arasında hipovolemi, hipertansiyon, renal vazokonstriksiyon, toksik ilaçlar ve kontrast ajanlar bulunur (28). İlaç ilişkili renal hasar özellikle hipotansif hastalara aminoglikozitler verildiğinde olayı komplike hale getirmektedir. Oligüri, azotemi, proteinüri ve nonspesifik üriner silendirler sıklıkla bulunur. Birçok hasta uyumsuz şekilde poliüriktir, hiperglisemi bu eğilimi artırabilir (26). Çoğu hastada sepsis ilişkili renal hasar büyük oranda geri dönüşümlüdür. Septik şoklu hastalarda hayatta kalım akut böbrek hasarı ciddiyeti ile direk ilişkilidir.

Beyin, Periferel Sinirler ve Kasların Disfonksiyonu

Sepsiste beyin disfonksiyonu koma veya deliryum şeklinde ortaya çıkabilir. Deliryum (akut ensefalopati) sepsisin sık görülen erken belirtilerindendir (26) ve diffüz serebral disfonksiyondur. Deliryum ciddi sepsisi olan hastaların %30-50'sinde görülür. Genellikle sepsis ilişkili ensefalopatinin ciddiyeti sepsisin diğer belirtilerinin ciddiyeti ile paraleldir. Sepsis ilişkili ensefalopati tanısı için spesifik bir marker olmadığından SSS enfeksiyonu ve ensefalopatinin diğer nedenlerini ekarte etmek gerekir. Altta yatan mekanizmalar arasında mikroskobik beyin hasarı, kan beyin bariyeri ve serebral mikrosirkülasyon disfonksiyonu, değişmiş SSS metabolizması, bozulmuş kolinerjik nörotransmission sayılabilir (5). Septik hastalık haftalar, aylar sürerse kritik hastalık nöropatisi hastanın ventilatörden ayrılmasını zorlaştırabilir ve distal motor güçsüzlüğe neden olabilir. Elektrofizyolojik çalışmalar tanısaldır. Guillian Barre Sendromu, metabolik bozukluklar ve toksin aktivitesi dışlanmalıdır. Ciddi sepsis sonrası kurtulanlarda uzun süreli kognitif kayıp görülebilir (26). Bu tür hastaları ventilatörden ayırmada güçlük olur. Kritik hastalık polinöropatisi (CIP) ve kritik hastalık miyopatisinin (CIM) tanısı klinik bulgulara, elektrofizyolojik ve kas biyopsi araştırmalarına dayanır. Septik inflamatuvar yanıtın patogeneizde önemli rolü

olduğu düşünülmektedir. CIP ve CIM YBÜ’de uzayan yatış ve mortaliteye neden olmaktadır (29).

Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezliğin kritik hastalarda tanısı oldukça zordur. 15 mg/mL altında bir kortizol seviyesi adrenal yetmezliği gösterir (albümin <2,5 gr/dL ise ≤ 10 mg/mL) ama birçok uzman adrenokortikotropik hormon stimülasyon testinin kritik hastalarda daha az belirgin kortikosteroid yetmezliğini belirlemede faydasız olduğunu düşünmektedir. Hastalığın şiddeti ile orantılı kortikosteroid üretilmemesi mekanizmalarını içine alacak yeni bir kavram ileri sürülmüştür; kritik hastalık ilişkili kortikosteroid yetmezliği (CIRCI). CIRCI daha çok hipotalamik pitüiter aksın geri dönüşümlü disfonksiyonuna ya da doku kortikosteroid direncine bağlı gelişir. Bu direnç de ya glukokortikoid reseptör bozukluğuna ya da kortizolün inaktif kortizona dönüşümündeki artışa bağlıdır (26).

CIRCI’nın en belirgin klinik belirtisi sıvı tedavisine dirençli olan ve vazopressör tedavi gerektiren hipotansiyondur. Klasik adrenal yetmezliğin hiponatremi, hiperkalemi gibi belirtileri yoktur, eozinofili, hipoglisemi gibi belirtileri bulunabilir. Spesifik etyolojiler içinde fulminan meningokok bakteriyemisi, dissemine tüberküloz, kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) (*cytomegalovirüs* (CMV), *mycobacterium avium intracellulare* veya *histoplasma capsulatum* enfeksiyonu ile birlikte) ve glukokortikoid ilaçların kullanımı sayılabilir (26).

Koagülopati ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon

Koagülopati sepsisin sık görülen bir komplikasyonudur. Sepsis seyrinde subklinik koagülasyon bozukluğu görülebileceği gibi pıhtılaşma zamanında uzama, düşük trombosit sayısı ve artmış D-dimer seviyeleri de görülebilir. Sepsis hastalarında koagülopatinin en ciddi formu olan DIC prevalansı %35’dir (30). DIC’in taramada sık kullanılan bulguları arasında:

1. Azalmış trombosit sayısı
2. Fibrin yıkım ürünleri, D-dimer veya plazma soluble fibrin gibi fibrin ilişkili markerların varlığı
3. Protrombin zamanı veya aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanında uzama
4. Antitrombin ve protein C gibi endojen antikoagülanların plazma düzeyinde azalma bulunur.

Trombositopeni hastaların %10-30'unda görölse de altta yatan mekanizma anlaşılamamıştır. Trombositopeni DIC olan hastalarda sıklıkla daha derindir (<50000 μ /L). Bu düşük sayılar diffüz endotel hasarını veya mikrovasküler trombozu yansıtabilir ama trombüsler septik organların biyopsisinde nadiren saptanmaktadır (26).

Klinik olarak ciddi DIC'te küçük ve orta boyutlu damarlarda yaygın tromboz ve aynı anda çeşitli yerlerden kanama vardır. Günümüzde altta yatan bozukluğun tedavisi dışında DIC'in spesifik bir tedavisi yoktur (5).

Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Hasar

Gastrointestinal sistemde olabilecek değişiklikler şunlardır: inflamatuvar mediatörlerin translokasyonuna yol açacak şekilde sağlam intestinal epitelde bozulmalar; gastrik ve duodenal mukozada kanamaya neden olabilecek erozyonların oluşumu; septik şokun düzelmesinden sonra bile birkaç gün devam edebilen ileus (5).

Hepatik disfonksiyon daha çok kolestatik sarılık şeklinde açığa çıkar, kolestatik sarılıkta sıklıkla alkalen fosfataz (ALP) ve aminotransferaz düzeylerinde yüksekliğin eşlik ettiğı konjuge ve konjuge olmayan bilirubin yüksekliğı vardır. Şok karaciğeri nadir görülür ama septik şok süresi uzarsa karaciğer hücrelerinin sentrilobüler hipoksik nekrozunu serum transaminazlarındaki çok belirgin yükselme takip edebilir (5).

İmmünsüpresyon

Ciddi sepsisli hastalar çoğu zaman belirgin immünsüpre olurlar. Belirtileri arasında bilinen antijenlere gecikmiş tip hipersensitivitenin kaybı, primer infeksiyonu kontrol edememe, artmış sekonder infeksiyon riski sayılabilir (*stenotrophomonas*, *acinetobacter*, *candida* gibi fırsatçı patojenler). Ortalama olarak hastaların üçte birinde *herpes simplex virüs* (HSV), *varisella zoster virüs* (VZV) veya CMV infeksiyonunun reaktivasyonu gözlenir, CMV reaktivasyonunun hatta istenmeyen etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir (26).

Sonuçta her organın fonksiyonu etkilenebilir. Sepsiste çeşitli deri lezyonları görülebilir. İnokülasyon yerinde püstül, eskar gibi deri lezyonları görülebileceği gibi hematolojik yayılımla deriye gelen mikroorganizmaların neden olduğu lezyonlar (peteşi, püstül, ektima gangrenosum gibi), kanda dolaşan toksinlere bağlı diffüz erüpsiyonlar (toksik şok sendromu toksini) ve hemorajik veya nekrotik lezyonlar görülebilir. Sepsisin diğer sık belirtileri arasında bozulan glisemik kontrol ve hasta ötiroid sendromu vardır (5).

2.1.4. Laboratuvar Bulguları

Hemotolojik ve Biyokimyasal Değerlendirme

Klasik olarak sepsis tanısında yardımcı olacak inflamatuvar parametreler lökositoz, lökopeni, lökosit sayısı normalken immatur formların %10'u geçmesi ve artmış CRP ve PCT düzeyleridir (31).

Yüksek PCT düzeyleri bakteriyel infeksiyon ve sepsisle ilişkilidir (32). Ama PCT'nin sepsis tanısı koymadaki etkinliği sınırlıdır, bir metaanaliz sepsis ve noninfeksiyöz kritik hastalık ayrımı yapmada PCT sensitivitesini %77 spesifitesini %79 olarak bildirmiştir (33). Bu YBÜ'ye şüpheli sepsisle başvurmuş bir hastada antibiyotik başlamak veya vermemek için yeterince iyi bir oran değildir. Ama PCT, infeksiyonu olan YBÜ hastalarında antibiyotik tedavisinin ne zaman kesileceğine karar vermede yardımcı olabilir. Antibiyotik tedavisini kısaltmak için PCT kullanımının sepsis tanısı konan hastalarda güvenli ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (34).

Erken dönem septik cevapta görülebilen laboratuvar bozuklukları arasında sola kayma ile birlikte lökositoz, trombositopeni, hiperbilirubinemi ve proteinüri sayılabilir. Lökopeni gelişebilir. Nötrofiller toksik granülasyon, döhle cisimcikleri veya sitoplazmik vakuoller içerebilir. Septik cevap ciddileştikçe trombositopeni kötüleşir (DIC'le uyumlu şekilde sıklıkla PT'de uzama, fibrinojende düşme ve D-dimer varlığı ile birlikte), azotemi ve hiperbilirubinemi daha belirgin hale gelir, aminotransferazlar yükselir (26).

Akut Böbrek Hasarı İlk Belirtileri

Akut oligüri ile birlikte veya olmaksızın kreatininde artıştır (0,5 mg/dL) (31). Belirgin hiperbilirubinemi (4 mg/dL) karaciğer disfonksiyonunu işaret edebilir. Böbrek ve karaciğer testleri sepsis seyri sırasında takip edilmelidir (5).

Trombositopeni ($<100000 \mu/L$) sepsis hastalarında %50'ye varan oranlarda görülür (35). DIC gelişen hastalarda düşük trombosit sayıları koagülasyon anormallikleri ile birliktedir (36).

Erken sepsis sırasında hiperventilasyon respiratuar alkalozu uyarır. Solunum kas yorulması ve laktat birikimiyle birlikte metabolik asidoz (artmış anyon açığıyla birlikte) tipik olarak üstüne eklenir (26).

Laktat düzeyi yükselmesi ($>1 \text{ mmol/L}$ veya septik şokta 2 katı) azalmış doku perfüzyonunun işaretidir. Yüksek düzeyler kötü prognozla ilişkilidir (37). Arteriyel kan gazı analizi sıklıkla respiratuar alkaloz ile kompanse metabolik asidozu gösterir, asidoz ve hipoksi ciddi hastalık göstergeleridir (5).

Kan gazı incelemesinde başlangıçta oksijen desteği ile düzeltilebilen hipoksemi vardır, sonrasında %100 oksijen inhalasyonuna dirençli hipoksemi gelişimi sağ-sol şantı gösterir (26).

Diyabet yokluğunda hiperglisemi (glukoz $>140 \text{ mg/dL}$) ve düşük albümin düzeyleri (kapiller kaçışla, değişen hepatik metabolizma veya kötü beslenmeye bağlı) sepsiste sıklıkla gözlenen diğer laboratuvar bulgularıdır (5). Sepsisli diyabetik hastaların çoğunda hiperglisemi oluşur. Ciddi infeksiyon diyabetik ketoasidozu presipite edebilir. Ketoasidoz da hipotansiyonu artırıcı yönde etki edebilir.

Hipoglisemi nadiren olur ve adrenal yetmezliği işaret edebilir. Serum albümin düzeyi sepsis devam ettikçe düşer (26).

Patojen Tesbiti

Rutin mikrobiyolojik kültürler şüpheli sepsis veya septik şoku olan hastada antimikrobiyal tedavi öncesi alınmalıdır (5).

İki set kan kültürü (aerobik ve anaerobik) her zaman alınmalıdır. İntravasküler kateteri olan hastalarda en azından bir set kan kültürü kateterden (diğeri aynı anda periferden) alınmalıdır (38). Sorumlu patojen sepsisli hastaların sadece yaklaşık %60-65’inde saptanabilmektedir (31). Bunun bir nedeni kültürün antibiyotik başladıktan sonra alınması olabilir. Ek olarak kültür bazlı patojen tesbiti göreceli olarak yavaştır ve sensitivitesi düşük olabilir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için MALDI TOF MS (matriks assisted lazer desorption ionization time of flight kütle spektrometri), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve mikroarrayler gibi hızlı, kültürden bağımsız tanısal testler geliştirilmektedir (5). Direncin moleküler yöntemlerle saptanması daha çok uygulanır olacaktır (5).

Kandida türleri kan kültürlerinde üretilebilirken diğeri invaziv fungal infeksiyonlarda kan kültürlerinin duyarlılığı düşüktür (5). YBÜ’de invaziv kandidiyazis tanısında antijen bazlı testlerin değeri kısıtlıdır (39). Aynı şey kan ve serumda kandida spesifik PCR kullanımı içinde geçerlidir (5).

2.1.5. Tanısal Görüntüleme

Potansiyel bir infeksiyon kaynağını teyit etmek için görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (38). Pnömoni değeriendirilmesi için göğüs radyografisi oldukça faydalıdır (5). Sepsiste akciğeri grafisi görüntüsü normal olabileceği gibi altta yatan pnömoni bulgusu, volüm yükü veya ARDS’nin diffüz infiltratları saptanabilir (26).

Standart bilgisayarlı tomografi özellikle sinüsler, akciğeri, karaciğeri ve abdomendeki infeksiyonu değeriendirmede yararlıdır. Ultrasonografi ise safra kesesi ve böbrek disfonksiyonu açısından faydalı olabilir (5).

Elektrokardiyografide sadece sinüs taşikardisi görülebileceği gibi nonspesifik ST-T dalga anormallikleri de görülebilir (26).

2.2.Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

2.2.1. Tanım

KDİ Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri (CDC) tarafından şu şekilde tanımlanmıştır; belirlenmiş bir kaynaktan köken alan yani sekonder olan veya primer olacak şekilde bir hastada enfeksiyonun sistemik bulgularıyla birlikte pozitif kan kültürü olarak tanımlanır (40). Sık olarak bakteriyemiye yol açan fokal enfeksiyonların başlıcaları solunum sistemi, üriner sistem, abdominal enfeksiyonlar ve venöz kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Bakteriyemi inflamatuvar yanıtı indükleyebilir ve böylece KDİ'nin belirtileri oluşur. Bakteriyemi ilişkili mortalite sepsisin şiddetiyle birlikte artar (ayrıca enfeksiyon yerine ve altta yatan hastalığa bağlı olsa da). Erken antibiyotik tedavisinin sepsis ilişkili mortaliteyi düşürmesi, mikrobiyal üreme ve aktivitesinin hastalık progresyonuyla ilişkili olduğunu düşündürür (41).

KDİ'ler toplumda ya da hastanede kazanılmış sepsis ve septik şok olgularının %40'ını oluştururken YBÜ'deki sepsis olgularının ise %20'sini oluşturur (40).

Ljungström L. ve arkadaşlarının çalışmasında sepsisli hastaların %13'ünde bakteriyemi saptanmıştır (42).

Her yıl ABD'de 200000 bakteriyemi epizodu meydana gelir. Her 1000 hastaneye başvurunun 10'unda bakteriyemi vardır veya gelişmektedir. Bakteriyel KDİ'lerde mortalite %14-37 arasındadır. Mortalite özellikle YBÜ'ye yatan kritik hastalarda yüksektir; hastane ölümlerinin %35'i KDİ'ye bağlıdır (43).

KDİ'ler en sık görülen üç nozokomiyal enfeksiyon arasındadır. Santral venöz kateterler, nozokomiyal bakteriyemi veya kandideminin en önemli sebebidirler. Kateter ilişkili KDİ'ler sık görülür, potansiyel olarak öldürücüdür ve önemli maliyete sebep olurlar. ABD'de her yıl 80000 civarında santral venöz kateter ilişkili KDİ görülmektedir. KDİ'ye bağlı mortalite riski %12-25 olarak hesaplanmaktadır (44).

KDİ'ler infektif endokardit, santral venöz kateter ilişkili KDİ, primer bakteriyemi ve pnömoni, abse, osteomyelit, üriner sistem infeksiyonu gibi fokal infeksiyonlara sekonder olanları içerir. İnfektif endokardit %3-8'inden sorumludur (45).

2.2.2. Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Erken Mikrobiyolojik Tanı

Kültür bazlı metodlar sepsiste etken mikroorganizmayı tanımlamada halen altın standarttır, en azından iki set aerobik ve anaerobik kan kültürü alınması önerilir (38). Moleküler yöntemler bakteriyoloji laboratuvarlarında kültür bazlı metodlara hızlı alternatifler olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Öncesinde inkübasyon yapmaksızın direkt olarak kan örneklerinde patojenlerin veya direnç markerlarının PCR ile tespit edilmesi girişimleri neticesinde bazı testler geliştirilmiştir (Roche, SeptiFast, SeeGene, Abbott Iridica, Sepsis Test). Ancak bu testler yeterli düzeyde başarılı olamamıştır. Dahası bu testlerin arayabildiği direnç genleri sınırlı sayıdadır. Çok daha yakın dönemde manyetik rezonans bazlı bir test kullanıma girmiştir, (T2Bacteria Panel, T2Biosystems) bu testin hem duyarlılığı (%90) önceki metodlardan yüksek hem de test süresi daha kısadır (3,5 saat vs 5-8 saat) (46).

Son dönemde ayrıca pozitif kan kültürleri üzerinde çalışan PCR bazlı testlere yeniden odaklanıldı. Pozitif kan kültürlerine uygulanan multiplex PCR (mPCR) testleri mükemmel performansa sahiptir. Optimum antibiyotik tedavisi verilmesi için geçen zamanı oldukça kısaltırlar ama mortalite ya da hastane kalış süresini kısaltmazlar (47). Bu genotipik testlerin önemli bir dezavantajı PCR probleminin sayısının yetersizliğidir. Negatif PCR sonucu tüm bulgular, muhtemel infeksiyon kaynağı ve diğer bakteriyolojik sonuçlar ışığında dikkatle değerlendirilmelidir. Mikrobiyologlar ve klinisyenler arasında güçlü bir işbirliğine ihtiyaç vardır (48). Ayrıca PCR, MALDI TOF'da bir saflaştırma işlemi sonrası pozitif kan kültüründen direkt olarak bakteriyi tanımlamak için de kullanılabilir. Bu yöntemin Gram-negatif bakteriler için performansı iyi olmasına rağmen Gram-pozitif bakteriler için daha düşüktür (49). MALDI TOF ayrıca kısa süreli bir inkübasyon sonrasında antibiyotik duyarlılık testine de imkan verir. Kanıtlar oluşsa da MALDI TOF kullanarak kan kültüründen direkt antibiyotik duyarlılık testi yapmak halen rutin iş akışına girmek için standardizasyona ihtiyaç göstermektedir (46).

Son olarak moleküler testler ilginç olsa da eski yöntem kültür metodlarının performansı zaman yönünden iyileştirilebilir. Sabah pozitif olduğu belirlenen kan kültüründe antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) uygulanarak akşam sonuç alınabilir (50) ama bu gün içinde daha geç pozitif sinyal veren kan kültürlerine uygulanamaz. Örneklerin devamlı şekilde işlenmesini sağlayan otomatize yöntemler geliştirilmektedir. Accelerate Pheno 6-8 saatte tanımlama ve fenotipik ADT'ne imkan veren bir çözüm sunmaktadır (51).

Ampirik tedavi başlanması, tedavi başladıktan hemen sonra alınan kan kültürlerinin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır (52). Yayınlanmış klavuzlar kan kültürlerinin ne zaman alınacağını açıkça belirtmezler. Kan kültürleri sıklıkla hastaların ateşi, titremesi, lökositozu, fokal infeksiyonu varsa, sepsis belirtileri olduğunda, infektif endokardit şüphesinde parenteral antibiyotik başlanmadan önce alınır (41).

Bakteriyeminin mortalitesinin yüksek olması, bazı infeksiyonlara yeterli tedavi vermeme tehlikesi veya uygunsuz antibiyotik kullanım endişelerinden dolayı klinisyenler serbestçe ve sıkça kan kültürleri order etme eğilimindedirler. Bunun sonucu olarak kan kültürlerinin sadece %4-7'si pozitifdir (53). İkili veya üçlü alınan kan kültürlerinin bakteriyemi için sensitivitesi sırasıyla %90 ve 98'dir. Ancak antibiyotik uygulandıktan sonra kültür almak sensitivite ve klinik faydayı azaltmaktadır. Bakteriyemi terimi herhangi bir gerçek pozitif kan kültürü sonucunu ifade eder, buda kan dolaşımındaki bakteri varlığını yansıtır. Pozitif kültürlerin yarısına varan kısmı kontaminedir (örnek alınırken deriden kan kültür şişesine inoküle olan organizmalar olmadır). Bunlar yanlış pozitif kan kültürleridir ve gereksiz araştırmaya veya tedaviye yol açabilirler. Bir analizde yanlış pozitif kan kültürlerinin negatif kan kültürlerine kıyasla ücretleri %50 ve hastanede kalışı %64 oranında uzattığı ortaya konmuştur (54).

2.2.3. Mikrobiyoloji

Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin epidemiyolojisi yatan hastaların özelliklerinden dolayı yoğun bakımdan yoğun bakıma, infeksiyon kontrol uygulamalarına ve coğrafi bölgeye göre değişir; *Pseudomonas aeruginosa* ve

*Acinetobacter baumannii*ye bağı KDİ'ler sıcak ölkelerde daha sıktır (55). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten enterik bakteriler, karbapenemaz üreten enterobacterales, siprofloksasin dirençli *P. aeruginosa*, ÇİD *A. baumannii*, metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisilin-dirençli koagölaz negatif stafilokoklara (MRKNS) bağı KDİ'lerin oranı yüksektir ve devamlı artış içindedir (dünyanın çoğu bölgesinde) (56).

KDİ'ye sebep olan patojenlerin dağılımı yıllar içinde değişmektedir. Gram-negatif bakteriler ve fungal patojenlerin oranının arttığı görölmektedir ama son iki dekatta KDİ etyolojisindeki en önemli değişiklik bakteriyemilerde özellikle Gram-negatiflerde artarak saptanan antibiyotik direncidir. Gram-negatif bakterilerdeki ESBL ve karbapenemaz üretimi önemli sorunlardır. Karbapenemaz üreten *klebsiella pneumoniae*lara bağı KDİ'lerde kaba mortalite %30-60 arasındadır. KDİ kaynağı açıklanamayabilir. İnfeksiyon hastalarındaki KDİ'lerin %40-50'si mukozal bariyerdeki yaralanmaya bağıdır (57).

Orsini J. ve arkadaşlarının çalışmasına göre yoğun bakım hastalarında görölen KDİ'lerin %59'unu Gram-pozitif bakteriler oluşturmaktadır (başlıca Gram-pozitif bakteriler: koagölaz negatif stafilokok (KNS), *S. aureus*, enterokoklar ve *streptococcus pneumoniae*). Gram-negatif bakteriler %31'ini oluştururlar (*Escherichia coli*, *enterobacter*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*) %10'unu funguslar (kandida türleri) oluşturmaktadır (58).

KDİ kanda canlı bakteriyel veya fungal mikroorganizmaların varlığıyla tanımlanan bir infeksiyon hastalığıdır ve bu durumun klinik, labaratuvar, hemodinamik parametrelerin değişmesiyle karakterize bir inflamatuvar yanıt oluşturma şartı da vardır. KDİ lokalize infeksiyon öncesi, sonrası veya bu hastalık esnasında gelişebilir (endokardit, pnömoni, idrar yolu infeksiyonu (İYE), menenjit ve diğerleri) veya belli bir odak olmayabilir (57).

KDİ üç ana gruba bölünür:

- 1.Savunma mekanizmaları intakt, immünolojik olarak normal konaktaki KDİ
- 2.Savunma mekanizmalarını bozan fizyolojik durumu olanlardaki KDİ (yenidoğam, yaşlı)
- 3.İnfeksiyona yatkınlık yaratan patolojik veya farmakolojik durumlardan etkilenmiş hastalardaki KDİ

Savunma mekanizmaları tam olan konakta gelişebilen KDI'ler şunlardır: *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pyogenese* bağlı hastalıklar, çocuk veya genç yetişkinlerdeki nativ kapak endokarditi sırasında viridans streptokoklara bağlı KDI, influenza sonrası görülebilen *S. pneumonia* ve *S. aureus* bakteriyemileri, tifoidal veya nontifoidal *salmonella* bakteriyemileri. Çoğu zaman bunlar toplum kaynaklı infeksiyonlardır (57).

2. grup olgunlaşmama ya da yaşlanmış immün sistemi olanlarda görülen KDI'lerdir. Hayatın ileri evresinde görülen patojenler enderdir (*listeria*, Grup B streptokok, *candida* gibi). (57).

3. grup KDI'ler toplum ve hastane kaynaklı olabilir. Gram-pozitiflerden Gram-negatiflere funguslara kadar herhangi bir mikroorganizma 3. grup KDI'ye yol açabilir. Bu grup içinde kazanılmış veya kalıtsal immün yetmezliği olan hastalarda oluşan infeksiyonlar, diyabeti olan hastalarda oluşan infeksiyonlar ve ayrıca immünsüpresif ve sitotoksik tedavi veya ağır cerrahi operasyonlar sonrası gelişebilen sağlık bakımı ilişkili ve nozokomiyal infeksiyonlar yer alır. Modern tıbbın gelişmesiyle bir kısım hastaların bağışıklık sistemlerinde veyahutta savunma bariyerlerinde bozulmalar meydana gelmekte buda fırsatçı patojenlerin ciddi infeksiyonlar yapmasına zemin hazırlamaktadır.

2.3.YBÜ'de Kan Dolaşımı İnfeksiyonları

KDI'ler hastanelerde sık görülen ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Yoğun bakım hastaları özellikle KDI'ye yatkındırlar ve KDI YBÜ'ye yatan hastaların ilk bir ay içerisinde %7'sinde gelişmektedir (1). 2007'de gerçekleştirilen EPIC II (The extended prevalence of infection in the ICU study) çalışmasına göre çalışma gününde YBÜ'deki hastalar arasında KDI nokta prevalansı %15 idi (59). KDI'ler %40-60 arasında değişen yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir; hastane ölümünü üç kat artırmaktadır (1). KDI gelişimi hastanede yatışı ve maliyeti de artırmaktadır.

Mortaliteyi azaltmak klinik sonucu iyileştirmek için erken antibiyotik tedavisi başlamak önemlidir. Ancak bakterilerde artan direnç uygun antibiyotik kullanımını tehdit etmektedir (60).

2.3.1.Epidemiyoloji

YBÜ’de KDI’lerin kendine has epidemiyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri vardır. YBÜ hastaları ilk yatışta ciddi hastalık belirtileri gösterme (yüksek APACHE skoru) uzun süreli yatış, mekanik ventilasyona ihtiyaç, renal replasman tedavisi, yeni geçirilmiş cerrahi ve immünsüpresyon gibi spesifik risk faktörlerine maruz kalmaktadırlar (61). Ancak intravasküler kateterlerin yaygın kullanımı KDI’ye yatkınlık yaratan en önemli risk faktörüdür. Santral venöz kateterler (SVK) KDI gelişiminde en önemli kateterlerdir ama arteriyel kateterlerinde önemli katkıları vardır (61). Kateter ilişkili KDI’ler (kateter ucunda ve periferik kan kültüründe aynı bakterinin üremesi olarak tanımlanır) bakteriyemi vakalarının %30’undan sorumlu iken primer KDI’ler %35’inden sorumludur, bunlar YBÜ’deki KDI’lerin en çok görülen türleridir (62). Ventilator ilişkili pnömoni (VİP) %15 oranında bakteriyemiktir, YBÜ’deki sekonder bakteriyemilerin en önemli kaynağıdır (63). Başlıca alt solunum yolu veya abdominal infeksiyonlardan (İYE dahil) kaynaklanan KDI’ler toplumda ya da hastanede başlayıp YBÜ gerektiren KDI’lerin büyük kısmını oluşturlar (64).

2.3.2. Mikrobiyoloji

Bir nokta prevelans çalışmasında Magill ve arkadaşları Gram-pozitif patojenlerin hastane kaynaklı KDI’lerde en sık izole edilen patojenler olduğunu bunu candida türlerinin izlediğini bildirdiler (61).

Spesifik bir alt küme olarak YBÜ KDI’leri ele alındığında Gram-pozitifler (başlıca *S.aureus*) yine en sık izole edilen mikroorganizmalardır. Kateter ilişkili KDI’lerin (*S.aureus* kanda ürediyse sıklıkla kaynak kateterdir) genel olarak diğer primer bakteriyemiler ve sekonder KDI’lere göre prognozları daha iyi olsa da kan kültüründe *S.aureus* üremesi mortaliteyi artıran bağımsız bir değişkendir (1). *S. aureus* bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarında VİP’inde kaynak olabileceği düşünülmelidir (60).

Gram-negatif patojenler arasında *E.coli*, *K. pneumonia*, *A. baumannii*, ve *P. aeruginosa* en sık izole edilenlerdendir bunlar tipik olarak abdominal veya üriner

infeksiyon kaynaklarıdır. Kateter ilişkili ve primer KDI'lere bazen bu patojenler neden olabilir (59).

Kandida türleri de YBÜ'de önemli rol oynarlar. KDI'lerin %8-15'ini oluştururlar (prevelans 1000 hasta başına 6,9) (65). Kandida KDI'leri en yüksek kaba mortaliteye sahiptir (66).

2.4. Enfeksiyon Tanısında Biyobelirteçlerin Rolü

Konak yanıtı biyobelirteçleri diagnostik öneme sahiptir. Enfeksiyonu noninfeksiyöz durumlardan ayırmak veya sebep olan patojeni belirlemeye yönelik yardımları olur. Bu biyobelirteçlerin bazılarının prognostik ve terapötik önemleri vardır (5).

CRP, PCT gibi biyokimyasal testler KDI'de çoğu zaman yükselir, tanıyı dışlamada yeterince doğru değildir. Bu biyokimyasal biyobelirteçlerde saptanan önemli düşüş antibiyotik tedavisinin süresini kısaltmak için kullanılabilir (67).

Birçok enfeksiyon ve inflamasyon markerı (proinflamatuvar sitokinler, kompleman proteinleri, koagülasyon faktörleri, CRP ve PCT) değerlendirilmiştir (68). 2010 yılındaki bir derlemeye göre literatürde o zamana kadar rapor edilmiş enfeksiyon ve inflamasyon biyomarker sayısı 178 bulunmuştur. PCT klinik pratikte sepsis tanısında en çok refere edilen biyomarkerdir (69). PCT sağlıklı kişide saptanamaz düzeydedir. Bakteriyel enfeksiyona sekonder salınan sitokinlere bağlı olarak düzeyi hızla artar (70). Yeni metaanalizler PCT'nin enfeksiyöz durumun sebep olduğu SIRS'ı noninfeksiyöz SIRS'dan ayırmada iyi bir sensitivite (%67 – %77) ve spesifite (%77 – %83) değerinin olduğunu gösterdi (71). Ancak PCT'nin sepsis 3 tanımına göre sepsisi ayırma gücü henüz değerlendirilmedi (69).

PCT'yi yorumlama her zaman kolay değildir. Renal disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği enfeksiyon olmadan PCT'yi yükseltebilir (72).

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) sepsis tanısı için PCT kullanımını önermez (73). Surviving sepsis kampanyası kılavuzları, PCT'nin antibiyotik süresini kısaltmak için kullanılabileceğini önerir ancak "PCT ve diğer tüm biyobelirteçlerin klinik değerlendirmeye yalnızca destekleyici ve tamamlayıcı

veriler sağlayabileceği” ve kararları bağımsız olarak yönlendirmemesi gerektiği konusunda uyarıda bulunmaktadır (38).

2.4.1. C-Reaktif Protein

CRP YBÜ hastalarında bakteriyel infeksiyonun bir göstergesi olarak oldukça yaygın çalışılmıştır (17). Bakteriyel infeksiyon için belirlenen sensitivite ve spesifite değerleri çok değişkendir (Bakteriyel infeksiyonu noninfeksiyöz inflamasyondan ayırmada belirlenen sensitivite %75 spesifite %67’dir (74).

CRP düzeyleri viral ve fungal infeksiyonlarda bakteriyel infeksiyona göre daha düşüktür (74). Viral infeksiyonda interferon-alfa hepatositlerden salgılanan CRP’yi inhibe etmiş olabilir (75). CRP YBÜ’de bakteriyel infeksiyonu nonbakteriyelden ayırmada daha kullanışlı bulunmuştur. YBÜ’de H1N1 (domuz gribi) pnömonisi ve bakteriyel pnömoni nedeniyle yatan hastaların CRP düzeyleri karşılaştırıldığında H1N1 virüs pnömonisi olanların CRP düzeyleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur (118 ve 363 mg/dL) (76). CRP cut off 200 alındığında bakteriyel pnömoniyi saptamada sensitivite %100 spesifite %87,5 belirlenmiş. Olası 76 SARS hastasının ortalama CRP düzeyi 39 mg/dl bulunmuştur (77).

Yüksek CRP düzeyleri fungalden ziyade bakteriyel lehine düşündürür ama ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. CRP diğer parametrelerle kombine edildiğinde diagnostik kullanışlılığı artmaktadır (69).

Povoa ve arkadaşları ateş $>38,2^{\circ}\text{C}$ ve $\text{CRP}>87$ mg/dL olduğunda bakteriyel infeksiyon için sensitiviteyi %50 spesifiteyi %100 olarak belirlemişlerdir (78). Başka bir çalışmada infeksiyon olasılık skoruna $\text{CRP}>60$ mg/dl, ateş, taşikardi, yüksek WBC, takipne, artmış SOFA skoru dahil edilmiş ve kombine şekilde YBÜ hastalarında infeksiyon tanısı koymada %90 sensitivite ve spesifitesi olduğu gösterilmiştir (79).

YBÜ’de nozokomiyal infeksiyonu erken saptamak amacıyla günlük CRP ölçümleri Povoa ve arkadaşlarının bir çalışmasında değerlendirildi. $\text{CRP}>87$ mg/dL ve günlük 41 mg/dL’nin üzerinde CRP değişimi her ikisi de infeksiyonun

karakteristiği olarak bulundu. İkisi kombine edildiğinde YBÜ’de kazanılmış enfeksiyonu göstermede sensitivite %90 spesifite %82 olarak saptandı (80).

2.4.2. Prokalsitonin

PCT kalsiyum regüle edici kalsitoninin 116 aminoasitlik prekürsörüdür. Sağlıklı kişilerde tespit edilemez ($<0,05$ ng/mL). Enfeksiyon durumunda kalsitonin geni (CALC-1) ekspresyonu akciğer ve karaciğerin nöroendokrin hücreleri, yağ hücreleri ve makrofajlar gibi çeşitli doku ve hücrelerinde artar. Bu dokular PCT’yi kalsitonine dönüştüremez ve PCT kanda yükselir (69).

Nontiroid dokularda PCT'nin ekspresyonu, bakteriyel lipopolisakaritler (endotoksin) ve ayrıca inflamatuvar sitokinler, IL-6 ve IL-1 tarafından uyarılır. Tersine, viral medyatör interferon gama (İFN- γ) PCT ekspresyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir (69).

PCT artışının noninfeksiyöz sebepleri: Nöroendokrin tümörler (örn: küçük hücreli akciğer kanseri), kardiyak arrest, pankreatit, rabdomyoliz, travma gibi akut hastalıklardır. Son olarak PCT düzeyleri postoperatuvar özellikle barsak cerrahisi geçiren hastalarda artar (81). Noninfeksiyöz PCT yükselişi tipik olarak bakteriyel enfeksiyonda görülenden daha düşüktür (69).

Prokalsitonin Dinamiği

Bakteriyel enfeksiyonda PCT 2-4 saat içinde yükselmeye başlar, yarılanma ömrü 22-26 saattir (82). Pik düzeye semptomların başlangıcından 24-48 saat sonra ulaşır (83). Klirensi de göreceli olarak hızlıdır. YBÜ’ye başvurunun dördüncü gününde %50’den daha fazla azalır, septik hastalarda dahi yedinci günde normale yakın düzeylere iner. Ciddi renal yetmezlikte PCT klirensi hafifçe azalır (%30-50) (84). Renal yetmezliği olmayan hastalarda PCT klirensinde gecikme tedavi başarısızlığını düşündürür (85).

YBÜ’de Enfeksiyon Biyobelirteci olarak Prokalsitonin

Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. 30 çalışmanın verisinin analiz edildiği yeni bir metaanalizde enfeksiyonu noninfeksiyöz sistemik inflamasyondan ayırmada

PCT'nin sensitivitesi %77 spesifitesi %79 olarak belirlenmiştir (86). İnfeksiyon prevalansı yaklaşık %60'dır ve PCT eşiği yaklaşık 1,1 ng/mL'dir. Başka bir metaanaliz yatan hastalarda bakteriyemi markerı olarak PCT'yi araştırmıştır (71). YBÜ hastalarında (n:399) bakteriyemi noninfeksiyöz inflamasyondan ayırmada PCT sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %89 ve %68 olarak bulunmuştur. Optimal PCT eşik değeri 0,5 ng/mL'dir. En düşük sensitivite immünkompremise hastalarda görülmüştür (%66) .

PCT bakteriyemi viral infeksiyondan ayırmada da iyi bir tanısal doğruluk gösterir, iki pediatrik çalışma ve bir yetişkin menenjit çalışmasını içine alan metaanalize göre virale karşı bakteriyel tanısı koymada PCT sensitivitesi %92 spesifitesi %73 bulunmuştur (74).

PCT invaziv fungal infeksiyonları viral infeksiyonlardan ayırmada da etkilidir. Retrospektif bir çalışmaya göre PCT>1,6 ng/mL Gram-negatif bakteriyemi (GNB) kandidemiden ayırmada %77 sensitivite ve %96 spesifik bulunmuştur (87). İmmünkompremise hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre (bakteriyemi ve kandidemde PCT seviyelerine bakılmış) düşük PCT fakat yüksek CRP'nin kandidemi işaret ettiği bulunmuştur. Dolayısıyla düşük PCT yüksek CRP nonbakteriyel infeksiyonu düşündürmelidir (69).

Elektif kolorektal cerrahi yapılan 504 hastayı içine alan çok merkezli bir çalışmada (PREDİCS çalışması) postop üçüncü günde >2,7 ng/mL PCT düzeyi saptanması anastomoz kaçağını göstermede %59,3 sensitivite %91,7 spesifik bulunmuştur (88). Diğer komplikasyonlar (kanama, lokal yara infeksiyonu ve kardiyak problemler) PCT'de daha hafif yükselmelere neden olmuştur (ortanca 1 ng/mL) (69).

Beyin cerrahi hastalarında PCT düzeyleri postop rutin şekilde artmaz ama CRP ve WBC artar (89). Serum PCT düzeyleri beyin cerrahi hastalarında postop infeksiyonu tanımda faydasızdır (90). Ancak BOS PCT düzeyleri faydalı olabilir. Çin'den yeni bir çalışmada şüpheli postop infeksiyonu olan 93 beyin cerrahi hastası incelenmiştir. İnfekte olmayanlarda BOS PCT ortalama 0,35 ng/mL iken infekte olanlarda 0,76 ng/mL bulunmuştur. Çalışmalar eşik olarak 0,425 ng/mL

önermişlerdir (91). YBÜ’de kazanılmış infeksiyon bağlamında PCT yaygın şekilde çalışılmıştır. YBÜ’de yatan 49 travma hastasını içeren bir çalışmada infeksiyon tanısından bir gün önce ortalama PCT 0,85 ng/mL iken tanı konduğu gün 2,1 ng/mL’ye yükseldiği saptanmıştır (92).

PRONATA çalışması (yoğunbakımda antibiyotik maruziyetini azaltmak için PCT kullanımı) çok merkezli prospektif bir çalışmadır. PCT grubundaki hastalara iki müdahale yapılıyor: PCT’ye göre antibiyotik başlama ve PCT’ye göre antibiyotik kesme. İnfeksiyon semptomlarının başlangıcında PCT>0,5 ng/mL ise antibiyotik başlanması 0,5 ng/mL’den düşük olduğunda ise başlanmaması klinisyenlere önerildi. Antibiyotik başlandıktan sonra günlük PCT ölçümleri yapılmış ve PCT 0,25 ng/mL altına düşerse veya pik seviyesinin %80’i oranında azalma gösterirse antibiyotik kesilmesi önerilmiş. Bu iki müdahalenin sonunda antibiyotik kullanımının mortalitede hiçbir artış olmadan azaldığı gösterilmiştir (93). Hollanda’da 15 YBÜ’de gerçekleştirilen başka bir gözlem çalışması benzer bir format uyguladı ve yine mortalitede veya YBÜ’deki kalış süresinde artmaya neden olmadan antibiyotik kullanımının azaldığı gösterildi (94). Sonuç olarak PCT rehberliği gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmada umut vaad etmekte ama etkili olması içinde günlük PCT testine ihtiyaç göstermektedir (17).

Sonuç

Hem CRP hem de PCT YBÜ hastalarında infeksiyonu nonenfeksiyöz sistemik inflamasyondan ayırmada yararlı biyomarkerlardır. Metaanalizler infeksiyon tanısı koymada iki markerın benzer olduğunu ancak PCT’nin biraz daha iyi spesifitesinin olduğunu ileri sürmektedir (CRP için %67, PCT için %79). Eşik değer CRP için 50-100 mg/L arasında PCT için 0,5- 1 ng/mL arasındadır. Belirgin yüksek CRP>350 mg/L veya PCT (>5 ng/mL) her zaman bakteriyel etyoloji şüphesini çağrıştırmalıdır. PCT ayrıca bakteriyel infeksiyonları viral ve invaziv fungal infeksiyonlardan ayırmada yardımcı olabilir. H1N1 ve SARS (ağır akut solunum yetmezliği sendromu) gibi ciddi viral infeksiyonu olanlar invaziv kandidemisi olanlar gibi düşük PCT düzeyleri gösterirler. Uygun eşik belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yatan hastalarda CRP ve PCT postoperatif ve nozokomiyal infeksiyonların tanısına yardım için kullanılabilir. Yine PCT daha iyi

spesifitesi ve hızlı klirensi nedeniyle daha kullanışlıdır. Postoperatif üçüncü günden sonra saptanan yüksek PCT seviyeleri postoperatif infeksiyonu düşündürür özellikle anastomoz kaçağını, beyin cerrahi alanında ise BOS PCT seviyeleri postoperatif menenjitte yararlı bir marker olabilir (69).

Son olarak hem CRP hem PCT YBÜ’de antibiyotik tedavisinin etkinliğini takip etmede kullanılabilir. Uygun antibiyotik tedavisiyle CRP tedavinin ikinci gün bitiminden itibaren düşmeye başlar. CRP düzeylerinde düşme olmaması tedavi başarısızlığını düşündürür. PCT rehberliğine dayalı antibiyotik tedavi protokollerinin antibiyotik başlanmasını azaltarak ve erken tedavi kesilmesini cesaretlendirerek gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmayı sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu protokoller için PCT’nin günlük ölçümü gerekebilir (69).

Kritik hastalarda infeksiyonu noninfeksiyöz inflamasyondan ayırmak sorunlu bir konudur. CRP ve PCT diğer klinik parametrelere yardımcı parametrelerdir. İkisi de göreceli olarak ucuz ve kolay ulaşılabilir testlerdir. Bu markerları doğru bir şekilde değerlendirmeyi klinisyenlerin öğrenmeleri gerekir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2019-Mart 2020 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerine infeksiyon şüphesiyle yeni başvuran veya yoğun bakım yatışı sırasında infeksiyon şüphesi doğan hastalardan kan kültürleri alınarak sonrasında antibiyotik tedavisi başlanan hastalar içinde kan kültüründe üreme olanlar çalışma grubuna alınmıştır. Kontrol grubuna ise aynı dönemde yine yukarıdaki tanımlamaya uyan fakat kan kültüründe üreme olmayan hastalar alınmıştır. Her hastanın sadece bir infeksiyon epizodu çalışmaya dahil edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerimizde hastalardan haftada iki kez rutin olarak, ayrıca infeksiyon şüphesi oluştuğunda ve ampirik tedavi başladıktan sonra da yine haftada iki kez veya gerektiğinde PCT, CRP biyomarkerları çalışılmaktadır. Hemogram testleri her gün, laktat testleri ise kan gazı incelemeleri kapsamında her gün veya günde bir yapılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada laboratuvar parametreleri olarak CRP, PCT, laktat, WBC, nötrofil-lenfosit oranı (N/L oranı), PLT hastaların medikal kayıtlarından alınmıştır. Hastaların infeksiyon şüphesiyle kan kültürleri alındığı esnada, tedavi başladığında ve sonrasında elde edilen laboratuvar sonuçları çalışmada değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca ampirik tedavi başladığı gün bakılan kreatinin, aspartat aminotransferaz testi (AST) ve alanin aminotransferaz testi (ALT) test sonuçları da analiz için alınmıştır. Laboratuvar parametreleri dışında değerlendirmeye alınan diğer parametreler şunlardır: yaş, cinsiyet, SOFA skoru, ateş, takip eden bölüm, kan kültüründe üreyen bakteriler, yoğun bakım yatış endikasyonu, infeksiyon yeri, diyaliz destek tedavisi, entübasyon varlığı, santral venöz kateter (SVK) varlığı, kateterin bulunduğu bölge, mortalite, kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı, malignensi varlığı, antibiyotik modifikasyon, postoperatif yatış.

Çalışmada başta PCT olmak üzere CRP, laktat, WBC, N/L oranı gibi parametrelerin bakteriyemi/kandidemi tanısında etkinlikleri ve ayrıca bakteriyemi/kandidemi ile ilişkili diğer faktörler araştırılmıştır.

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih:7.11.2019 Sayı:83116987-793) alınmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma, ortanca, çeyrek 1 ve çeyrek 3 şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Parametrik varsayımlardan normallik testi için Shapiro, Wilks testi, homojenlik için Levene testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımlarını karşılaştırırken, değişkenler parametrik varsayımları sağlamadığından Mann Whitney U testinden ya da Kruskal Wallis testinden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. Hastalık üzerinde seçili değişkenlere ilişkin kesim noktalarını ve performans ölçülerini bulmak için ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analizinden yararlanılmaktadır. p değerleri 0,05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA)).

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların nitel değişkenlerinin dağılımı tablo 1’de verilmiştir. Toplam 155 hastanın 58’i (%37,4) kadın, 97’si (%62,6) erkekti. 60’ında (%38,7) bakteriyemi/kandidemi saptanırken 95’inde (%61,3) kan kültüründe üreme saptanmadı. 106 hasta 3. basamak yoğun bakımda izlenen hastaydı, diğerleri 1. basamak ve 2. basamak YBÜ’de izlenen hastalardı. 45 (%29) hasta cerrahi bölümlerce izlenirken 110 hasta dahili bölümler adına yatmıştı.

Hastaların 86’sı (%55,5) acil servisten yoğun bakıma alınırken 69’u (%44,5) diğer servislerde yatarken yoğun bakıma alınan hastalardı. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri Tablo 1’de verilmiştir. Hastaların 14’ü (%9) operasyon sonrası yoğun bakıma yatmış hastalardı. Sepsis 44’ünde (%55) saptanırken 36’sında (%45) sepsis bulgusu yoktu. 27’sine kateter infeksiyonuna bağlı bakteriyemi/kandidemi (%17,4), 59 hastaya (%38,1) pnömoni tanısı kondu, saptanan diğer infeksiyon odakları tabloda verilmiştir.

Hastaların 47’si (%30,3) infeksiyondan şüphelenildiği sırada diyaliz tedavisi alıyordu. Tedavi başlandığı sırada hastaların 45’inde (%29) diyaliz kateteri vardı. Komorbidite olarak hastaların 13’ünde (%8,4) KBH, 39’unda (%25,2) malignensi vardı. Hastaların 36’sında (%23,2) tedavi başlandığı sırada SVK mevcuttu. SVK’nın uygulandığı bölgelerin dağılımı tablo 1’de verilmiştir. Bakteriyemi/Kandidemi gelişen hastaların 29’unda (%18,7) GNB, 22’sinde (%14,2) Gram-pozitif bakteriyemi saptandı. 4 hastada kan kültüründe (%2,6) kandida üremesi görülürken 5 (%3) hastada mix üreme görülmüştür. Yoğun bakım izlemi sırasında infeksiyon gelişen 85 hastanın infeksiyon öncesi dönemde 75’i vazopressör desteği almıyordu (%82,4). 152 hastanın 68’inde (%44,7) antibiyotik modifikasyonu gerekmiştir. Hastaların 65’i (%41,9) izlem sırasında exitus olmuştur. 15 günlük mortalite oranı %27’dir, 30 günlük mortalite oranı %41,9’dur (tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya alınan tüm hastaların nitel değişkenlerinin dağılımı

		n	%
Bakteriyemi varlığı	Evet	60	38,7
	Hayır	95	61,3
Cinsiyet	Kadın	58	37,4
	Erkek	97	62,6
Takip eden bölüm	Dahili bölümler	45	29
	Cerrahi bölümler	110	71
YBÜ yatış sebebi	Dispne	35	22,6
	Pnömoni	10	6,5
	SSS patolojileri	42	27,1
	Batın kaynaklı patolojiler	17	11,0
	Postoperatif	14	9,0
	Kardiyak arrest	9	5,8
	Septik şok	10	6,5
	ABY	13	8,4
	Bilinç bozukluğu	5	3,2
Operasyon sonrası yatış	Evet	14	9,0
	Hayır	141	91,0
KBH varlığı	Evet	13	8,4
	Hayır	142	91,6
Malignensi varlığı	Evet	39	25,2
	Hayır	116	74,8
SVK kateter varlığı	Evet	36	23,2
	Hayır	119	76,8
SVK bölge	Femoral ven	8	5,2
	Juguler ven	12	7,7
	Subclavian ven	16	10,3
Diyaliz kateter varlığı	Evet	45	29,0
	Hayır	110	71,0

Kan kültüründeki etkenler	Üreme yok	95	61,3
	Gram-negatif bakteri	26	16,7
	Gram-pozitif bakteri	22	14,2
	Maya	4	2,6
	Mix üreme	8	5
Diyaliz desteği	Evet	47	30,3
	Hayır	108	69,7
İnfeksiyon yeri	Pnömoni	59	38,1
	Kateter infeksiyonu	27	17,4
	Batın kaynaklı infeksiyon	31	20,0
	İYE	14	9,0
	Odağı belirsiz bakteriyemi	7	4,5
	Yumuşak doku infeksiyonu	4	2,6
	Mix	3	1,9
	Diğer	4	2,6
	Bilinmeyen	6	3,9
Sepsis	Evet	44	55,0
	Hayır	36	45,0
Tedavi başlanırken entübe	Evet	81	52,3
	Hayır	74	47,7
Antibiyotik tedavi başarılı	Evet	98	65,3
	Hayır	52	34,7
Antibiyotik modifikasyon yapıldı	Evet	68	44,7
	Hayır	84	55,3
Tedavi sonunda yeni infeksiyon	Evet	26	17,2
	Hayır	95	62,9
	Exitus	30	19,9
15 günlük mortalite	Mortal	42	27
	Sağ	113	72,9
30 günlük mortalite	Mortal	65	41,9
	Sağ	90	58,1

SSS: Santral sinir sistemi; ABY: Akut böbrek yetmezliği; KBH: Kronik böbrek hastalığı; SVK: Santral venöz kateter; İYE: İdrar yolu infeksiyonu;

Tüm hastaların yaş ortalaması $71,92 \pm 14,83$ yıl idi. Hastaların kan kültürü alındığında N/L oranı, PCT, CRP, laktat ortanca değerleri (dağılımları çarpık olduğu için burada ortanca değerleri verilmiştir) sırasıyla 14,3 ve 2 ng/ml, 167 mg/L, 2.3 mmol/L idi. Hastaların kan kültürü alındığında WBC ortalama değeri $14,588 \times 10^3/\text{mL}$ olarak saptandı. Tedavi başlandığında SOFA skoru ortalama değeri $8,94 \pm 3,59$ idi. Diğer nicel değişkenlerin ortalama ve ortanca değerleri tablo 2’de verilmiştir.



Tablo 2. Çalışmaya alınan tüm hastaların nicel değişkenlerinin dağılımı

	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	En Az	En Fazla
Yaş	155	71,92	14,83	75	23	96
WBC kan kx (10^3 /mL)	155	14,588	9,219	12,33	0,47	68,5
N/L oranı kan kx	154	20,25	23,48	14,3	0,3	166
CRP kan kx (mg/L)	155	186,29	109,49	167	0,3	439
PCT kan kx (ng/ml)	154	17,13	31,65	2	0,03	100
Laktat kan kx(mmol/l)	155	2,85	2,20	2,3	0,7	13,5
Önce SOFA	77	6,43	2,83	6	1	13
SOFA	154	8,94	3,59	8	1	19
PLT ($10^3\mu$ /L)	155	238,457	124,537	225	16	593
pH	154	7,37	0,09	7,4	7,09	7,58
Laktat (mmol/L)	154	2,89	2,11	2,3	0,80	13,5
PCT(ng/mL)	152	17,35	31,58	2,45	0,07	100
PCT en yüksek(ng/mL)	154	23,15	34,11	6,98	0,10	128
CRP(mg/L)	155	199,26	104,30	180	6,1	439
CRP en yüksek (mg/L)	155	236,53	109,38	238	39	553
Kreatinin (mg/dL)	155	1,88	1,53	1,41	0,08	10,48
AST (uL)	155	153,84	542,69	35	5,5	4349
ALT (uL)	155	109,10	346,96	23,8	1,40	2631
WBC (10^3 /mL)	155	15,099	9,371	13,2	0,447	68,5
N/L oranı	154	20,14	22,87	13,8	0,30	166
Ab. tedavisüresi	150	14,17	7,71	13	1	69

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder; Önce SOFA: İnfeksiyon belirtileri oluşmadan önceki SOFA skoru; Ab: Antibiyotik

YBÜ’de dahili ya da cerrahi bölümler adına yatış yönünden bakteriyemi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Yoğun bakıma yatış tanıları açısından yine gruplar arası fark yoktu. Bakteriyemik hastaların %14,8’inde KBH varken, bu oran bakteriyemik olmayan hastalarda %4,3 idi, bakteriyemik grupta KBH görülme olasılığının yüksek olması istatistiksel olarak önemli düzeyde bulunmuştur ($p=0,018$).

Yoğun bakıma yatış nedeni ile bakteriyemi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bakteriyemi olan hastaların %43,3’ü diyaliz tedavisi alırken, bakteriyemik olmayanların ise %22,10’u diyaliz tedavisi almıştır, iki grup arasındaki bu fark önemli düzeydedir ($p=0,005$).

Bakteriyemi ile tedavi başlangıcında hastaların entübe olup olmama durumuna bakıldığında bakteriyemik hastaların %63,3’ü entübe iken bakteriyemik olmayanların sadece %45,3’ü entübeydi ($p=0,028$).

Bunların yanında santral venöz kateter (SVK) varlığı, diyaliz kateter varlığı, hastanın diyaliz tedavisi alıp almaması bakteriyemi ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur.(sırasıyla p değerleri 0,018- 0,02- 0,005)

Tansiyon değişimi, sepsis ve malignensi varlığı ile bakteriyemi arasında ilişki saptanmamıştır. Bakteriyemik hastalara antibiyotik modifikasyonu diğer gruba göre daha yüksek oranda yapılmıştır (%61,40-%34,7 p değeri=0,001)

Bakteriyemik olan ve olmayanlar arasında fatalite yönünden fark bulunmamıştır (tablo 3).

Tablo 3. Bakteriyemi durumuna göre nitel değişkenlerin dağılımı ve karşılaştırma analizi sonuçları

		Bakteriyemi				p
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	24	40	34	35,8	0,598
	Erkek	36	60	61	64,2	
Takip eden bölüm	Genel cerrahi	8	13,3	8	8,4	0,237
	İç hastalıkları	14	23,3	36	37,9	
	Beyin cerrahi	5	8,3	11	11,6	
	Nöroloji	15	25	18	18,9	
	Göğüs cerrahi	5	8,3	12	12,6	
	Diğer cerrahi	6	10	5	5,3	
	Diğer dahili	7	11,7	5	5,3	
YBÜ	Cerrahi	20	33,3	25	26,3	0,348
	Dahili	40	66,7	70	73,7	
YBÜ'ye geliş	Acil	32	53,3	54	56,8	0,669
	Servis	28	46,7	41	43,2	
YBÜ'ye yatış sebebi	Dispne	14	23,3	21	22,1	0,685
	Pnömoni	2	3,3	8	8,4	
	SSS	17	28,3	25	26,3	
	Batın kaynaklı	4	6,7	13	13,7	
	Postop	7	11,7	7	7,4	
	Kardiyak arrest	4	6,7	5	5,3	
	Septik şok	5	8,3	5	5,3	
	ABY	6	10	7	7,4	
	Bilinç bozukluğu	1	1,7	4	4,2	
Operasyon sonrası yatış	Evet	7	11,7	7	7,4	0,363
	Hayır	53	88,3	88	92,6	
KBH varlığı	Evet	9	15	4	4,2	0,018*
	Hayır	51	85	91	95,8	
Malignensi varlığı	Evet	14	23,3	25	26,3	0,677
	Hayır	46	76,7	70	73,7	
Tedavi başlanırken entübe	Hayır	22	36,7	52	54,7	0,028*
	Evet	38	63,3	43	45,3	
SVK kateter varlığı	Evet	20	33,3	16	16,8	0,018*

	Hayır	40	66,7	79	83,2	
SVK bölge	Kateter yok	40	66,7	79	83,2	0,017*
	Femoral ven	7	11,7	1	1,1	
	Juguler ven	6	10	6	6,3	
	Subclavian ven	7	11,7	9	9,5	
Diyalizkateteri var	Evet	26	43,3	19	20	0,002*
	Hayır	34	56,7	76	80	
Tansiyon değişim	Düşüş var	28	65,1	21	47,7	0,102
	Düşüş yok	15	34,9	23	52,3	
Diyaliz	Evet	26	43,3	21	22,1	0,005*
	Hayır	34	56,7	74	77,9	
İnfeksiyon yeri	Pnömoni	9	15	50	52,6	<0,001*
	Kateter infeksiyonu	27	45	0	0	
	Batın kaynaklı	7	11,7	24	25,3	
	İYE	5	8,3	9	9,5	
	Odağı belirsiz bakteriyemi	6	10	1	1,1	
	Yumuşak doku infeksiyonu	1	1,7	3	3,2	
	Mix infeksiyon	3	5	0	0	
	Diğer	2	3,3	2	2,1	
	Bilinmeyen	0	0	6	6,3	
Sepsis varlığı	Evet	23	59	21	51,2	0,486
	Hayır	16	41	20	48,8	
Antibiyotik tedavi başarılı	Evet	32	58,2	66	69,5	0,161
	Hayır	23	41,8	29	30,5	
Antibiyotik modifikasyon	Evet	35	61,4	33	34,7	0,001*
	Hayır	22	38,6	62	65,3	
Tedavi sonu yeni infeksiyon	Evet	12	21,4	14	14,7	0,090
	Hayır	29	51,8	66	69,5	
	Ex	15	26,8	15	15,8	
15 günlük mortalite	Mortal	19	31,7	23	24,2	0,309
	Sağ	41	68,3	72	75,8	
30 günlük mortalite	Mortal	27	45	38	40	0,539
	Sağ	33	55	57	60	

SSS: Santral sinir sistemi; ABY: Akut böbrek yetmezliği; KBH: Kronik böbrek hastalığı;
SVK: Santral venöz kateter; İYE: İdrar yolu infeksiyonu.

Bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, kan kültürü alındığı sırada bakılan laboratuvar parametrelerinden WBC, N/L oranı, CRP ve laktat yönünden fark saptanmazken PCT seviyeleri yönünden önemli düzeyde fark saptanmıştır; bakteriyemik olanların PCT ortancası 3 [0,95-17,34] ng/ml iken bakteriyemik olmayanların 1,38 [0,5-13,2] ng/ml bulunmuştur (p=0,034). Bakteriyemik olanların ateş ortalaması diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 37,81±0,87°C ve 37,36±0,86°C) ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Tedavi başlandığı sırada bakılan parametreler içinde SOFA ve PCT bakteriyemik olanlarda olmayanlara göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (SOFA ortalama değerleri sırasıyla 9,68±3,64 ve 8,47±3,5 p=0,039 PCT ortanca değerleri sırasıyla 4,6[1-17,34] ve 1,4[0,5-13,5] p=0,046). Tedavi başlandığı sırada diğer parametreler yönünden bakteriyemik olanlarla olmayanlar arasında fark saptanmamıştır. Bakteriyemik olan ve olmayan hastaların yaşları arasında fark saptanmamıştır (yaş ortalamaları % 72,67- % 71,45, p değeri=0,376) (tablo 4).

Tablo 4. Bakteriyemi durumuna göre nicel değişkenlerin dağılımı ve karşılaştırma analizi sonuçları

	Bakteriyemi Var			Bakteriyemi Yok			
	n	Ortalama±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ortalama±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	p
Yaş	60	72,67±15,27	76,5[64-85]	95	71,45±14,61	75[63-82]	0,376
WBCkankx(10³/mL)	60	14,38±11,763	10,9[7,41-16,95]	95	14,719±7,234	12,9[10,18-18,69]	0,08
N/Loranı kankx	59	18,75±18,14	15,3[7,1-25]	95	21,19±26,31	13,1[8-23,6]	0,775
CRPkankx(mg/L)	60	193,04±112,52	171[100-284]	95	182±107	167[106-231]	0,658
PCT kankx(ng/mL)	59	20,39±33,9	3[0,95-17,34]	95	15,1±30,18	1,38[0,5-13,2]	0,034*
Laktat kankx(mmol/L)	60	2,8±2,4	2,1[1,4-3,4]	95	2,9±2,1	2,3[1,5-3,5]	0,48
önce SOFA	39	6,95±3	6[5-9]	38	5,89±2,57	6[5-7]	0,312
SOFA	59	9,68±3,64	10[7-13]	95	8,47±3,5	8[6-11]	0,039*
PLT (10³µ/L)	60	219,411±122,947	184,5[133-308]	95	250,486±124,674	238[141-339]	0,11
pH	60	7,38±0,09	7,4[7,34-7,44]	94	7,36±0,09	7,4[7,3-7,42]	0,288
Laktat (mmol/L)	60	2,85±2,31	2,1[1,4-3,35]	94	2,92±1,97	2,45[1,6-3,5]	0,441
PCT (ng/mL)	59	19,72±33,35	4,6[1-17,34]	93	15,85±30,48	1,4[0,5-13,5]	0,046*
CRP (mg/L)	60	206,9±105,4	196[120-291,9]	95	194,43±103,88	174[124-247]	0,486
Kreatinin (mg/dL)	60	1,96±1,81	1,69[0,76-2,46]	95	1,82±1,33	1,4[0,89-2,6]	0,949
WBC (10³/mL)	60	15,203±12,102	11,52[7,7-18,695]	95	15,033±7,208	13,670[10,4-19,24]	0,154
N/L oranı	59	19,16±18,34	15,3[7,45-24,3]	95	20,74±25,35	13[8,6-23,6]	0,927
Ateş	60	37,81±0,87	38[36,95-38,45]	94	37,36±0,86	37,3[36,7-37,9]	0,001*
PCT 7.gün(ng/mL)	14	13,02±26,65	2,78[0,49-7]	26	5,86±15,78	1,06[0,24-1,7]	0,046*
Antibiyotik tedavi süresi	55	16,07±10,02	15[12-19]	95	13,07±5,76	12[10-15]	0,015*

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder; önce SOFA: İnfeksiyon belirtileri oluşmadan önceki SOFA skoru

GNB'si olan hastalarla diğ er tüm hastaların (diğ er bakteriyemik hastalar ve bakteriyemi saptanmayanlar) laboratuvar parametreleri ve ateş karşılaştırılması tablo 5'te sunulmuştur.

WBC, N/L oranı, laktat düzeyi, SOFA skoru ve CRP tedavi başlangıcında veya kan kültürü alındığı esnada GNB'yi diğ er infeksiyonlardan ayıramazken ateş ve PCT'nin GNB'yi diğ erlerinden ayırabildiği saptanmıştır. PCT gerek kan kültürü alındığı esnada gerekse tedavi başlandığı sırada GNB'si olan hastalarda diğ erlerine göre daha yüksektir (kan kültürü alındığı esnada medyan değerleri GNB'de 4,77 ng/ml diğ er infeksiyonlarda 1,48 ng/ml ($p=0,037$)). PCT tedavi başlandığı dönemde GNB'si olanlarda diğ erlerine göre anlamlı derecede yüksek (PCT ortanca değerleri sırasıyla 4,93 ve 1,60 ng/ml, $p=0,043$,) iken CRP yönünden farklılık saptanmamıştır. Ateş ortalaması GNB'si olan hastalarda diğ er infeksiyonu olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 37,85 ve 37,46, $p=0,028$) (tablo 5).

Tablo 5. Kan kültüründe Gram-negatif bakteri üreyen hastalarla diğerlerinin ateş ve diğer laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılması

Diğerleri					Gram-negatif üreme				
	N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	N	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	p
Yaş	126	72,51	14,26	75	29	69,38	17,13	72	0,475
WBCkankx(10^3 /mL)	126	14,669	8,893	12,415	29	14,237	10,688	11,24	0,359
N/L oranı kankx	125	20,47	24,2	14,3	29	19,31	20,41	15,3	0,734
CRPkankx(mg/L)	126	186,13	112,68	166,2	29	187	96,21	180	0,804
PCT kankx(ng/mL)	126	15,85	30,84	1,48	28	22,89	35,07	4,77	0,037*
Laktat kankx(mmol/L)	126	2,8	2,1	2,3	29	3,1	2,7	2,1	0,702
önce SOFA	57	6,49	2,87	6	20	6,25	2,77	5,5	0,621
SOFA	125	8,82	3,53	8	29	9,41	3,86	11	0,396
PLT (10^3 µ/L)	126	244,138	126,526	229	29	213,775	114,273	183	0,253
Laktat(mmol/L)	125	2,85	1,96	2,3	29	3,07	2,68	2,1	0,819
PCT (ng/mL)	124	16,36	31,07	1,6	28	21,73	33,97	4,93	0,043*
PCT en yüksek değer (ng/mL)	126	21,27	33,01	5,92	28	31,62	38,15	10,4	0,118
CRP(mg/L)	126	199,32	106,8	176,15	29	199,02	94,41	196	0,838
CRP en yüksek değer (mg/L)	126	240,73	112,7	238,95	29	218,28	93,18	230	0,473
WBC (10^3 /mL)	126	15053	8898,21	13500	29	15300	11382,38	11540	0,474
N/L oranı	125	19,86	23,35	13,7	29	21,33	21,01	15,6	0,764
Ateş	125	37,4	0,87	37,4	29	37,8	0,9	38	0,028*

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder; önce SOFA: İnfeksiyon belirtileri oluşmadan önceki SOFA skoru

Kan kültüründe üreme olmayan grup ve kan kültüründe üreme olan gruplar (Gram-pozitif, Gram-negatif, kandidemi, mix üreme) ikili gruplar şeklinde laktat, PCT, N/L oranı, WBC, CRP yönünden karşılaştırıldığında özellikle N/L oranı ve PCT yönünden farklılık yaratan değerler olduğu görülmüştür. N/L oranı açısından farklılık mix üreme ve bakteriyemi olmayan grup ve ayrıca mix üreme ile Gram-pozitif bakteriyemi grubu arasındadır. PCT açısından farklılık ise GNB ile bakteriyemi olmayan grup arasındadır ($p=0,046$) (tablo 6).

Tablo 6: Kan kültüründe Gram-pozitif, Gram-negatif ve maya üremesi olanların PCT ve diğer infeksiyon parametreleri yönünden karşılaştırılması

Kan kültürü etkenler											
	Bakteriyemi yok		Gram-negatif bakteriyemi		Gram-pozitif bakteriyemi		Kandidemi		Miks infeksiyon		p
	N	Median	N	Median	N	Median	N	Median	N	Median	
WBCkankx($10^3/\text{ml}$)	95	12,9	29	11,24	22	10,675	4	11,930	5	8,400	0,457
N/Lkankx	95	13,1	29	15,3	22	15,95	4	10,85	4	3,61	0,018*
CRPkankx(mg/L)	95	167	29	180	22	186	4	49	5	255	0,064
PCT kankx(ng/mL)	95	1,38	28	4,77	22	1,71	4	0,74	5	17,34	0,046**
Laktat kankx(mmol/L)	95	2,3	29	2,1	22	2,4	4	1,4	5	1,7	0,35
SOFA	95	8	29	11	22	10,5	3	6	5	12	0,09
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	95	238	29	183	22	179,5	4	239,5	5	156	0,567

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder.

*İkili karşılaştırmalarda miks-bakteriyemi yok ve miks-Gram-pozitif grupları arasında önemli fark saptanmıştır.

**İkili karşılaştırmalarda candida – miks infeksiyon ve bakteriyemi yok- Gram-negatif grupları arasında önemli fark saptanmıştır.

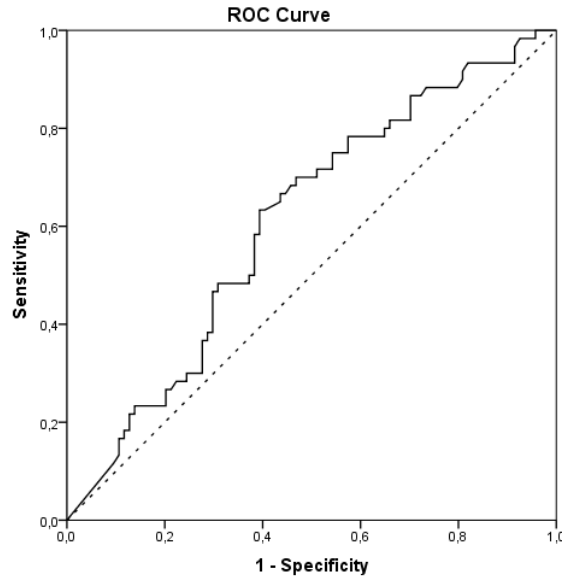
Sepsis olan hastaların kan kültürü alındığı sıradaki PCT ortanca değeri 3,33 ng/mL iken sepsis olmayanların 0,81 ng/mL bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001) (tablo 7).

Tablo 7: Sepsis olan ve olmayan hastalar arasında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT, tedavi başlangıcında bakılan PCT ve PCT en yüksek farkı analizi

Sepsis varlığı									
	Evet				Hayır				
	N	Mean	Standart Sapma	Medyan	N	Mean	Standart Sapma	Medyan	p
PCT (ng/mL)	44	21,51	33,14	5,48	36	7,81	22,99	0,8	0,001
PCT en yüksek (ng/mL)	44	29,06	35,42	11,5	36	10,76	25,61	0,95	<0,001
PCT kan kx (ng/mL)	44	19,83	33,44	3,33	36	7,91	23,03	0,81	<0,001

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder.

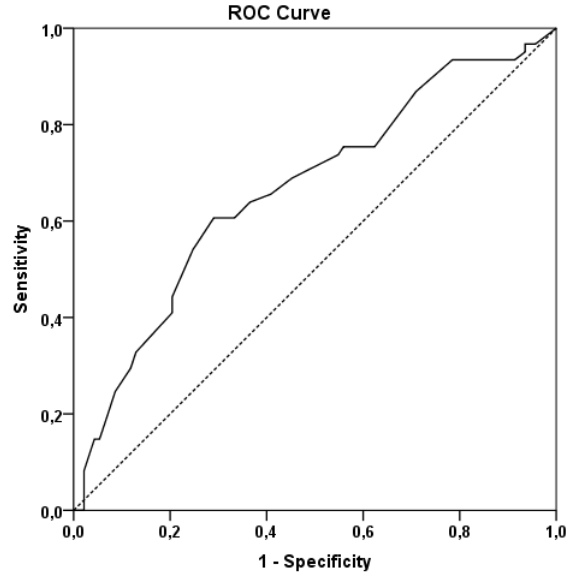
Bakteriyemi/Kandidemiyi saptamada ROC analizi sonucunda en uygun PCT cut off değeri 2,18 ng/mL olarak belirlenmiştir (EAA=0,60; $p=0,028$). Bu cut off değerinde duyarlılık %62,7 iken özgüllük %60 ve pozitif prediktif değeri (PPD) %49 olarak belirlendi. Bu cut offun negatif prediktif değeri (NPD) %72'dir. Yani PCT değeri 2,18 ng/ml'nin altında olan hastalarda bakteriyemi olmama olasılığı %72'dir(tablo 8)



Şekil 1: Bakteriyemi tanısında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT için ROC eğrisi

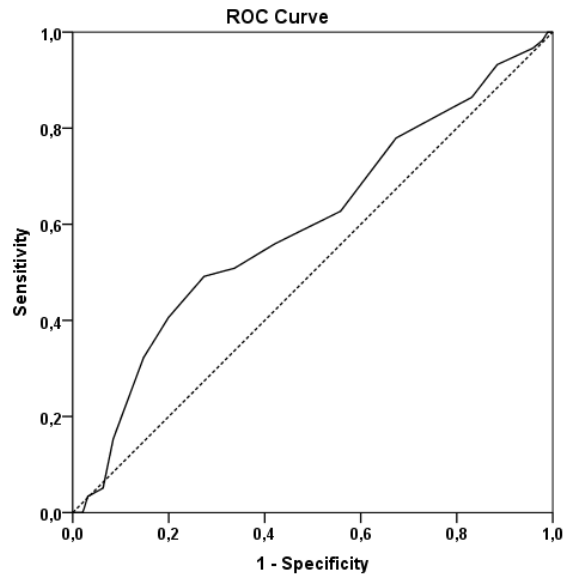
Kan kültürü alındığı esnada bakılan PCT için cut off değeri 1 ng/ml alınırsa sensitivite %70,5, spesifite %45,7; cut off değeri 2 ng/ml alındığında sensitivite %62,3, spesifite %59,6; cut off değeri 9,23 ng/ml alındığında ise sensitivite %25,5'e düşerken spesifite %74,5'e çıkmaktadır.

Bu ROC analizi sonucunda ateş ölçümünün bakteriyemi/kandidemiyi tahmin etmede en uygun cut off değeri 37,8°C olarak belirlenmiştir (EAA=0,6645, $p<0,001$). Bu cut off değerindeki duyarlılık %56,6, spesifite %74,4, PPD %58,6 olarak belirlendi. Bu cut off NPD'si %72,9'dur. Yani ateş 37,8°C altında olduğunda bakteriyemi %72,9 olasılıkla dışlanabilmektedir (tablo 8).



Şekil 2: Bakteriyemi tanısında ateş için ROC eğrisi.

ROC analizi sonucunda tedavi başlandığı sırada belirlenen SOFA skorunun bakteriyemi/kandidemiyi tahmin etmede en uygun cut off değeri 10 olarak bulundu. (EAA=0,5986- $p=0,04$). Bu cut off değerinin bakteriyemi için duyarlılığı %49,15 özgüllüğü %72,63 PPD %52,73 NPD'i %69,7 olarak bulundu. SOFA skoru 10'un altında olan hastalarda bakteriyemi %69,7 olasılıkla dışlanabilmektedir (Tablo 8).

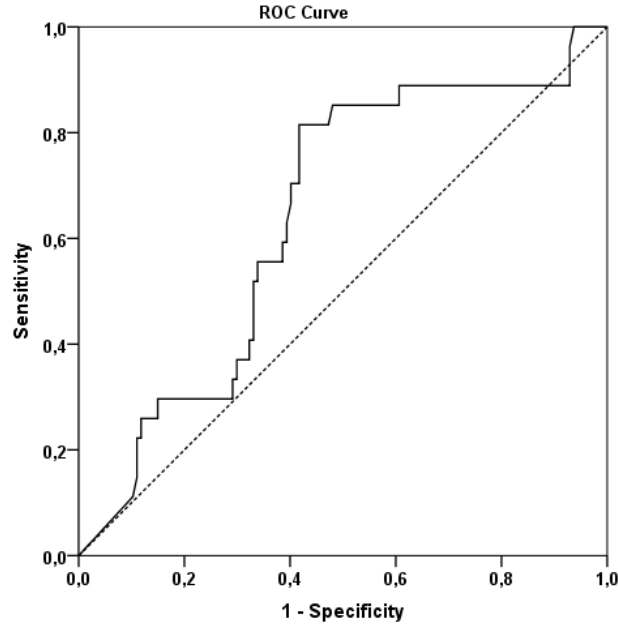


Şekil 3: Bakteriyemi tanısında SOFA skoru için ROC eğrisi

Tablo 8: Bakteriyemi tanısı koymada PCT, SOFA skoru ve ateş ölçümünün tanısal performans özellikleri

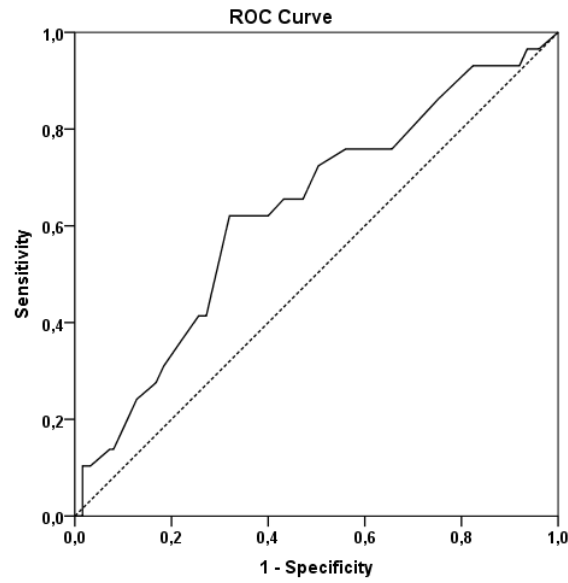
	EAA	Duyarlılık	Spesifite	PPV	NPV
SOFA>10	0,5986	49,15	72,63	52,73	69,70
Ateş>37,8°C	0,6645	56,67	74,47	58,62	72,92
PCT>2,18 ng/ml	0,6017	62,71	60	49,33	72,15

ROC analizi sonucunda GNB'yi tahmin etmede en uygun PCT cut off değeri 2,18 ng/mL olarak belirlenmiştir (EAA=0,62, P=0,025). Bu cut off değerinde duyarlılık %78 iken özgüllük %57 ve PPD %29 olarak belirlendi. Bu cut offun NPD'si %92'dir. Yani PCT <2,18 ng/ml olduğunda %92,4 olasılıkla GNB dışlanabilmektedir (Tablo 9).



Şekil 4: Gram-negatif bakteriyemi tanısında kan kültürüyle eş zamanlı alınan PCT için ROC eğrisi

ROC analizi sonucunda ateşin GNB'yi tahmin etmede en uygun cut off değeri 37,8°C olarak belirlenmiştir (EAA=0,6313-p=0,025). Bu cut off değerindeki duyarlılık %62, seçicilik %68, PPD %31 olarak belirlendi. Bu cut offun NPD'si %88,5 dir. Yani ateş <37,8°C olduğunda GNB %88,5 olasılıkla dışlanabilmektedir (Tablo 9).



Şekil 5: Gram-negatif bakteriyemi tanısında ateş için ROC eğrisi

ROC analizi sonucunda GNB'yi tahmin etmede SOFA skoru yetersiz bulunmuştur (EAA=0,5505-p=0,437).

Tablo 9: Gram-negatif bakteriyemi tanısı koymada PCT ve ateş ölçümünün tanısal performans özellikleri

	EAA	Duyarlılık	Spesifite	PPV	NPV
Ateş>37,8°C	0,6313	62,07	68	31,03	88,54
PCT>2,18 ng/ml	0,6260	78,57	57,94	29,33	92,41

PCT ile böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin ve karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT arasındaki korelasyona bakıldığında PCT ile AST, ALT arasında korelasyon saptanmazken kreatinin ile PCT arasında önemli düzeyde korelasyon bulunmuştur (Korelasyon katsayısı(R)=0,465- $p<0,001$)

15 ve 30 günlük mortalite ile ilişkili nitel faktörler araştırıldığında, 15 ve 30 günlük mortalitenin düşük olması ile antibiyotik tedavisinin başarılı olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 30 günün sonunda sağ kalanlarda antibiyotik tedavi başarısızlığı %3,5 iken ölenlerde bu oran %75,4 saptanmıştır ($p<0,001$) fakat bakteriyemi olup olmaması ve kan kültüründe üreyen bakteri cinslerinin mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. 15 ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen laboratuvar parametreleri gibi nicel faktörlerin analizi aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

15 günlük mortalite ile ilişkili faktörlere bakıldığında, kan kültürü alındığında test edilen laboratuvar parametrelerinden sadece PCT mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mortal seyreden hastaların PCT ortanca değeri 3,85 ng/ml iken sağ kalanların PCT ortanca değeri 1,36 ng/ml bulunmuştur ($p=0,022$). Tedavi başlandığında bakılan PCT ve CRP'nin 15 günlük mortalite ile ilişkisi bulunmazken ateş, SOFA skoru, pH, laktat ve kreatininin ise mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tedavi sonrası PCT izlemi yapılan hastalar arasında değerlendirme yapıldığında, 5, 6 ve 8. gün PCT düzeyleri 15 gün içinde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur buna karşın antibiyotik kesildiğinde test edilen PCT ve CRP konsantrasyonları 15 günlük mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (tablo 10).

Tablo 10. 15 günlük mortaliteye göre nicel değişkenler dağılımı

15 günlük mortalite							
	Mortal			Sağ			
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	p
Yaş	42	73,07±14,15	77[65-84]	113	71,5±15,12	75[64-82]	0,567
WBC kan kx (10 ³ /mL)	42	15,25±12,444	12[8,22-17,69]	113	14,34±7,742	12,33[9,65-17,81]	0,758
N/L oranı kan kx	42	19,8±18,2	13,9[8-29,5]	112	20,4±25,2	14,3[7,1-22,2]	0,585
CRP kan kx (mg/L)	42	196,1±114	173[104-285]	113	182,6±108	165[111-270]	0,541
PCT kan kx (ng/mL)	42	14,74±25,66	3,85[1,7-16]	112	18,02±33,68	1,36[0,59-11,99]	0,022*
Laktat kan kx(mmol/L)	42	3,1±2,5	2,3[1,5-3,9]	113	2,7±2,1	2,3[1,4-3,2]	0,297
SOFA	42	10,21±3,63	11[7-13]	112	8,46±3,47	8[6-11]	0,01*
PLT (10 ³ µ/L)	42	218,457±121	220[122-314]	113	245,89±125,53	225[150-340]	0,245
pH	41	7,33±0,1	7,35[7,29-7,4]	113	7,38±0,09	7,4[7,33-7,44]	0,003*
Laktat(mmol/L)	41	3,45±2,63	2,8[2-3,9]	113	2,69±1,85	2,3[1,5-3,3]	0,046
PCT (ng/mL)	42	14,47±25,7	3,85[1,7-13,2]	110	18,45±33,59	1,45[0,55-16,5]	0,074
PCT en yüksek (ng/mL)	42	24,96±30,91	11,5[3,9-30]	112	22,47±35,34	4,67[0,9-21,76]	0,03*
CRP (mg/L)	42	198,72±112,72	177[106-285]	113	199,46±101,53	180[125-277]	0,901
Kreatinin (mg/dL)	42	2,15±1,37	1,79[1,37-2,6]	113	1,77±1,57	1,27[0,84-2,39]	0,013*
WBC (10 ³ /mL)	42	15,210±12,5	11,7[8,2-17,69]	113	15,058±7,972	13,4[10,25-19,24]	0,327
N/L oranı	42	18,91±18,15	12,15[8-26]	112	20,59±24,46	14,25[7,9-23]	0,885

Ateş	42	37,25±0,8	37[36,8-38]	112	37,64±0,9	37,6[36,8-38,25]	0,031*
PCT 5.gün (ng/mL)	15	14,95±12,8	9,5[5-25,9]	48	10,65±18,78	1,28[0,52-15,75]	0,04*
PCT 6.gün (ng/mL)	7	15,3±20,21	7,23[4-18,7]	28	8,51±21,21	0,8[0,4-3,89]	0,009*
PCT 8. gün (ng/mL)	15	13,04±20,38	4[1,1-22,2]	59	2,59±4,35	0,54[0,25-2,1]	0,002*
Ab kesildiğinde PCT (ng/mL)	5	4,79±9,74	0,42[0,19-1]	97	3,42±13,57	0,57[0,2-1,4]	0,957
Ab kesildiğinde PCT düşüş oranı	3	0,95±0,03	0,94[0,93-0,98]	96	0,62±0,37	0,81[0,32-0,95]	0,133
Ab kesildiğinde CRP (mg/L)	4	44,32±52,43	25,5[9,15-79,5]	100	93,46±71,02	77,8[43,35-123]	0,106
Ab kesildiğinde CRP düşüş oranı	3	0,78±0,15	0,73[0,67-0,95]	100	0,55±0,3	0,63[0,33-0,78]	0,224

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder; Ab: Antibiyotik, SS: Standart Sapma

Hastanın kan kültürü alındığında veya tedavi başlandığında test edilen PCT, CRP, N/L oranı gibi inflamasyon parametrelerinin 30 günlük mortalite ile ilişkisi bulunmazken infeksiyon epizodu boyunca saptanan en yüksek PCT düzeyi 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi başlandığı sırada değerlendirilen parametrelerden ateş, SOFA skoru, kan pH ve kreatinin düzeyleri 30 günlük mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Tedavi sonrası PCT izlemi yapılan hastalar arasında değerlendirme yapıldığında, 4, 7 ve 8. gün PCT düzeyleri 30 gün içinde ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur aynı zamanda antibiyotik kesildiğinde test edilen hem PCT hem CRP konsantrasyonları ölen hastalarda daha yüksek belirlenmiştir (tablo 11).

Tablo 11: 30 günlük mortaliteye göre nicel değişkenler dağılımı

<i>30 günlük mortalite</i>							
	Mortal			Sağ			
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	p
Yaş	66	73,85±12,51	75,5[66-84]	89	70,49±16,27	74[62-82]	0,277
WBC kan kx (10 ³ /mL)	66	15518±11636	12,29[8,23-18]	89	13,898±6,898	12,33[9,68-17,5]	0,912
N/L oranı kan kx	65	21,02±21,82	14,2[8-27,37]	89	19,69±24,73	14,4[7,1-20,2]	0,405
CRP kan kx (mg/L)	66	192,6±111,4	178[100-285]	89	181,5±108,3	157[113-239,9]	0,528
PCT kan kx (ng/mL)	66	14±26,42	2,9[1-13,2]	88	19,47±35,03	1,3[0,6-16,55]	0,148
Laktat kan kx(mmol/L)	66	3±2,3	2,3[1,5-3,7]	89	2,7±2,2	2,3[1,4-3]	0,223
SOFA	66	10,03±3,62	11[7-13]	88	8,11±3,35	7[6-10]	0,001*
PLT (10 ³ µ/L)	66	229,18±122,5	223,5[131-319]	89	245,33±126,2	225[141-340]	0,477
pH	65	7,34±0,1	7,35[7,28-7,41]	89	7,39±0,08	7,41[7,35-7,44]	0
Laktat(mmol/L)	65	3,24±2,38	2,8[1,8-3,7]	89	2,63±1,85	2,3[1,5-3]	0,053
PCT (ng/mL)	66	14,71±26,47	3,85[1,27-13,2]	86	19,38±35,01	1,3[0,5-16,6]	0,084
PCT en yüksek (ng/mL)	66	24,26±32,79	10,33[2,35-29]	88	22,32±35,22	4,23[0,78-23,04]	0,036*
CRP (mg/L)	66	207,3±107,9	195[120-297]	89	193,2±101,7	170[124-247]	0,376
Kreatinin (mg/dL)	66	2,09±1,4	1,73[1-2,8]	89	1,71±1,6	1,16[0,76-2,24]	0,011*
WBC (10 ³ /mL)	66	15,79±11,78	13[8,8-19,3]	89	14,587±7,109	13,4[10,13-18,69]	0,811
N/L oranı	65	20,84±21,88	13,6[8,6-25]	89	19,62±23,67	14,3[7,25-22,5]	0,589

Ateş	66	37,35±0,81	37,3[36,8-38]	88	37,67±0,93	37,65[36,8-38,35]	0,047*
PCT 5.gün (ng/mL)	33	17,36±30,31	5,5[1,47-14,13]	37	14,01±27,86	1,23[0,31-10,4]	0,039*
PCT 6.gün (ng/mL)	27	12,89±15,55	8,3[1,1-20,3]	36	10,76±19,06	1,26[0,52-16,6]	0,209
PCT 8. gün (ng/mL)	9	12,01±18,68	6,7[2,74-8,1]	26	9,12±21,91	0,8[0,5-4,5]	0,089
Ab kesildiğinde PCT (ng/mL)	20	10,22±22,66	2,05[0,85-6,82]	20	6,52±17,81	0,45[0,3-1,69]	0,042*
Ab kesildiğinde PCT düşüş oranı	28	7,73±15,9	1,33[0,45-7,18]	46	2,87±4,66	0,45[0,22-3,5]	0,038*
Ab kesildiğinde CRP (mg/L)	22	7,42±19,01	0,86[0,42-4,61]	80	2,41±11,28	0,43[0,18-1,09]	0,017*
Ab kesildiğinde CRP düşüş oranı	20	0,54±0,42	0,66[0,02-0,94]	79	0,65±0,35	0,83[0,38-0,96]	0,269

Kan kx: Kan kültürü ile eş zamanlı bakılan değerleri ifade eder, kan kx yazmayan testler antibiyoterapi başlandığı zaman çalışılanları ifade eder; Ab: Antibiyotik, SS: Standart Sapma

5.TARTIŞMA

Çalışmamız neticesinde elde edilen başlıca sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz: bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, kan kültürü alındığı sırada bakılan laboratuvar parametrelerinden WBC, N/L oranı, CRP ve laktat yönünden fark saptanmazken PCT seviyeleri bakteriyemi/kandidemi olanlarda önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (bakteriyemik olanların PCT ortancası 3 [0,95-17,34] ng/ml iken bakteriyemik olmayanların 1,38 [0,5-13,2]) ng/ml bulunmuştur. Tedavi başlandığı sırada ise PCT, ateş ve SOFA skorunun bakteriyemik olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. ROC analizi sonucunda bakteriyemiği göstermede en uygun eşik değerler SOFA skoru için 10, ateş için 37,8°C ve PCT için 2,18 ng/ml olarak belirlenmiştir. Bunlar içinde en yüksek EAA'nın ateş parametresinde olduğu görüldü (0,66). Ateş ve PCT için duyarlılık sırasıyla %57 ve %62,71 spesifite %74,4 ve %60 olarak hesaplanmıştır; PPV değerleri düşük kalırken her iki parametrenin yukarıda bahsedilen eşik değerlerinde NPV'leri %72 civarında saptanmıştır. Yani ateş ve PCT bakteriyemiği tahmin etmede orta düzeyde tanısal değere sahiptir ve daha çok bakteriyemiği dışlamada faydalılardır, belirlenen eşik değerlerin altında %72 olasılıkla bakteriyemiği dışlayabilmektelerdir. PCT veya diğer parametrelerin üreyen mikroorganizmalara göre farklılık gösterip göstermediğini araştırdığımızda Gram-pozitif bakteriyemi ile kan kültüründe üreme olmayanların PCT değerleri arasında fark saptanmazken GNB'si olanların PCT değeri kan kültüründe üreme olmayan hastalardan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bundan sonra GNB tanısı koymada ilgilendiğimiz parametrelerin tanısal gücü araştırılmış ve yalnızca PCT ve ateşin GNB'si olan hastaları diğerlerinden ayırabildiği saptanmıştır (kan kültürü alındığı esnada bakılan PCT median değeri GNB'de 4,77 ng/ml diğer infeksiyonlarda 1,48 ng/ml (p=0,037). ROC analizi sonucunda PCT ve ateşin GNB tanısı koymada EAA değerleri birbirine yakın bulunmuş (yaklaşık ikisi de 0,63), en uygun eşik değerleri ise sırasıyla 2,18 ng/ml ve 37,8°C olarak belirlenmiştir. PCT için 2,18 ng/ml eşik değeri alındığında

GNB'yi göstermede duyarlılık, spesifite, PPV ve NPV değerleri sırasıyla %78,57, %57,94, %29,33 ve %92,41 olarak saptanmıştır. PCT'nin tanısal performansı bakteriyemi ile karşılaştırıldığında biraz artmıştır, en önemli faydası yine GNB'nin dışlanması olmaktadır, PCT<2,18 ng/ml olduğunda GNB %92,4 olasılıkla dışlanabilmektedir, ateş<37,8°C'nin NPV'si ise %88,5 bulunmuştur. PCT'nin daha düşük değerlerinde duyarlılık artarken spesifite düşmekte, daha yüksek değerlerde ise duyarlılık düşerken spesifite ve PPV artmaktadır. Yoğun bakımlarda izlenen ve infeksiyon şüphesi olan hastalardan PCT özellikle 2,18 ng/ml'nin üzerine çıkmış hastalarda bakteriyemi olabileceği akla gelmeli daha yüksek değerlerde bakteriyemi olasılığının arttığı düşünülmeli, 2,18 ng/ml'nin altındaki değerlerde ise bakteriyemi ve daha yüksek bir yüzdeyle GNB olasılığının epey düştüğü şeklinde bir yorum yapılmalıdır.

Ljungström ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında acil servise sepsis şüphesiyle başvuran hastalarda sepsis tanısı koymada sepsis biyomarkerlarının tekli ve birleşik olarak performans özellikleri araştırılmıştır (95). Çalışmada 1572 sepsis şüpheli hastada PCT, CRP, laktat ve N/L oranının tanısal özellikleri araştırılmıştır. Sonuçta biyomarkerların kombinasyonunun özellikle ciddi hastalarda sepsis tanısı koymada daha faydalı olduğu ancak daha az ciddi septik durumlarda hem N/L oranının hem PCT'nin tek başına biyomarker kombinasyonlarına benzer performans gösterdikleri ortaya konmuştur. Çalışmada bakteriyemi olan 197 epizod bakteriyemi olmayan 1375 epizodla karşılaştırılmıştır. Dört biyomarkerın da bakteriyemi hastalarında diğerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu ($p<0,01$) görülmüştür. Biyomarkerların bakteriyemi olanlar ve diğerlerinde ortanca düzeyleri şöyle bulunmuştur: PCT için 1,70 ve 0,17 ng/mL; CRP için 128 ve 100 mg/L, laktat için 2,1 ve 1,66 mmol/L, N/L oranı için 16,6 ve 8,8. ROC analizi sonucunda diğer biyomarkere göre PCT'nin bakteriyemi tanısı koymada performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir (EAA=0,74). Çalışmamızda bakteriyemi tanısında PCT'nin EAA 0,6 (eşik değer 2,18 ng/ml) bulunmuştur, bu değer Ljungström'ün elde ettiği 0,74'den düşüktür, bu farkın nedeni çalışmamızın Ljungström'ün çalışmasından farklı olarak YBÜ hastalarında gerçekleştirilmesi olabilir. Ljungström'ün çalışmasında PCT eşik değeri 2 ng/ml alındığında sepsis tanısı koymada performans özellikleri şöyle bulunmuştur: sensitivite %26,4, spesifite

%88,6, PPV %64, NPV %61. Elde edilen bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz PCT=2,18 ng/ml değerine göre yapılan analizin sonuçlarına göre farklılık göstermektedir, duyarlılığın bizim çalışmamızdan daha düşük olduğu görülmektedir. Burda PCT'nin sepsis tanısında ve acil servis ortamında değerlendirilmesi, bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmesinin önemli nedenleridir.

Hoeboer ve arkadaşları tarafından 2015 yılında PCT'nin bakteriyemi tanısında tanısal doğruluğunu irdeleyen bir sistematik derleme ve metaanaliz yayımlanmıştır. Metaanalize dahil edilen 16514 hastanın 3420'si bakteriyemi tanısı almıştır. Tüm hastaların analizi sonucunda EAA 0,79 bulunmuştur. En çok kabul gören PCT= 0,5 ng/ml eşiğinde sensitivite %76, spesifite %69'dur. En yüksek EAA yoğun bakım hastalarında saptanmıştır (0,88). YBÜ hastaları arasındaki çalışmalarda sensitivite %66-89 arasında, spesifite ise %55-78 arasında bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda PCT için 0,6 olarak belirlenen EAA metaanaliz sonucunda belirlenen EAA'dan düşüktür. Ancak çalışmamızda bulunan spesifite değeri (%60) metaanalize alınan çalışmalarda gözlenen %55-78 aralığında yer almaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz %62,7 duyarlılık sonucu metaanalize giren çalışmalarda saptanan en alt sınırın(%66) biraz altındadır. Bunun nedeni metaanalizde PCT için daha düşük bir eşik değerin alınması olabilir. Yazarlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde özellikle düşük PCT seviyelerinin bakteriyemiği dışlamada kullanılabileceğini bildirmişlerdir (96).

Yunus ve arkadaşlarının sepsis veya ciddi sepsis tanısıyla hastaneye yatırılan 364 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada PCT ve SOFA skoru arasında zayıf pozitif korelasyon bulunurken ölen hastaların PCT seviyelerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. PCT'nin septik şok için sensitivitesi %63 spesifitesi %65 bulunmuştur. Gram-negatif bakteri infeksiyonlarının Gram-pozitif infeksiyonlara göre daha yüksek PCT seviyeleri gösterdiğini ve ayrıca bizim çalışmamızla uyumlu şekilde bakteriyemik olanlarda olmayanlara göre PCT'nin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine bizim çalışmamızla uyumlu şekilde diyaliz hastalarında PCT'nin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar şu sonuca varmışlardır: PCT bakteriyel infeksiyonlar için diğer akut faz reaktanlarından daha

spesifiktir. Başlangıçtaki PCT hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde faydalı olabilir. Her zaman güvenilir bir prognostik indikatör değildir (97).

MEDUSA çalışmasından elde edilen verileri GNB hastalarında PCT'nin tanısal doğruluğunu değerlendirmek için ikinci kez analiz etmişlerdir. MEDUSA çalışmasına 2011-2015 yılları arasında yoğun bakımlarda tedavi edilen organ disfonksiyonu olan sepsis hastaları dahil edilmiştir. Sepsis başlangıcında kan kültürü ve PCT testleri yapılmış 4858 hastanın verileri analiz edilmiştir. GNB'de Gram-pozitif bakteriyemi veya kandidemiye göre PCT seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. GNB'yi tahmin etmede PCT'nin EAA'sı 0.72 olarak ve en optimum eşik değeri 10 ng/mL olarak belirlenmiştir (sensitivite %69, spesifite %35). Bizim çalışmamıza göre daha yüksektir. Bu çalışma ile uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da GNB olan hastaların PCT seviyeleri tüm diğer hastaları içine alan gruba göre daha yüksek saptanmıştır ve en uygun eşik değeri 2,18 ng/ml olarak belirlenmiştir. Eşik değerler arasındaki bu farklılığın nedeni iki çalışma arasında ele alınan hasta profili farklılığı olabilir. Thomas Rueddel ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen diğer sonuçlar PCT seviyelerinin özellikle streptokoklar, *E.coli* ve diğer *enterobacteriaceae* infeksiyonlarında diğer patojenlere göre daha yüksek olması ve ürogenital ve abdominal infeksiyonlarda diğer infeksiyon odaklarına göre PCT seviyelerinin 2 kat yüksek saptanmasıdır (98).

YBÜ'de KDİ'lerden kan kültürü alındığı esnada test edilen PCT ve CRP'nin bakteriyemiye göstermedeki doğruluğunu araştırmak için Bassetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakımda gelişen 258 kan kültürü pozitifliği epizodu çalışmaya dahil edilmiştir. YBÜ'de yatan ve kan kültürü negatif saptanan 213 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Kan kültüründe Gram-negatif etken üreyenlerin, *enterobacteriaceae* üreyenlerin, Gram-pozitif bakteri üreyenlerin ve fungus üreyenlerin PCT konsantrasyonları sırasıyla $25,1 \pm 19,9$, $29,9 \pm 13,2$, $8,9 \pm 7,5$ ve $2,1 \pm 1,8$ ng/ml bulunmuştur. Sonuçta CRP'nin kan kültürü sonuçlarını tahmin etmediği ancak PCT düzeylerinin Gram-negatif bakteri (bunlar içinde özellikle *enterobacteriaceae*) üremesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Yüksek PCT düzeylerinin (>10 ng/mL) *enterobacteriaceae* izolasyonu ile bağımsız şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yazarlar PCT'nin Gram-negatif infeksiyon riski varlığında

bakteriyemi gelişecek YBÜ hastalarının erken tanımlanmasında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (99).

Türkiye’den bir çalışmada acil servise SIRS’la başvuran kanser hastalarında sepsis tanısı ve sepsisli hastaların prognozunu tayin etmede PCT ve laktat kullanımı araştırılmıştır. Kanıtlanmış infeksiyon ile birlikte kesin sepsis tanısı alan 22 hasta 64 infektif olmayan SIRS olgusu ile karşılaştırılmıştır. PCT 0,8 ng/ml eşik değerinin sepsisi diğer SIRS olgularından ayırmada sensitivitesi %63,64 spesifitesi %76,56 olarak bulunmuştur. Laktat ve PCT’nin EAA’ları birbirine benzer bulunmuştur (sırasıyla 0,638 ve 0,637). Çalışma sonunda yazarlar laktat veya PCT’nin tek başına sepsisi infektif olmayan SIRS olgularından ayırmada kullanmanın yeterince güvenilir olmadığını bildirmişlerdir (100).

PCT ateşi olan hastalarda bakteriyemi göstermede sedimentasyon ve CRP’den daha iyi performans göstermektedir. Bir çalışmada 0.4 ng/mL eşik değerinde bakteriyemi için %98,8 NPD’si olduğu gösterilmiştir (101).

Oussalah ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmaya KDİ şüphesiyle kan kültürü alınan ve bu sırada PCT de bakılan 35343 hasta dahil edilmiştir. Kan kültürü sonuçlarına göre hastalar şu gruplara ayrılmıştır: kan kültürü negatif olanlar, Gram-pozitif bakteriyemi, GNB, funguslar ve potansiyel kontaminantlar. En yüksek PCTkonsantrasyonu kan kültüründe Gram-negatif bakteri üreyen hastalarda gözlenmiştir (ortanca 2,2 ng/mL); en düşük PCT konsantrasyonu ise kan kültüründe üreme olmayan grupta gözlenmiştir (ortanca 0,3 ng/mL). 0,4 ile 0,75 arasındaki eşik değerlerde PCT’nin patojen kategorileri için NPD’leri şu şekildedir: Gram-negatif bakteriler için %98,9 (enterobacteriaceae için %99,2), Gram-pozitif bakteriler için %98,4 ve funguslar için %99,6 saptandı. $PCT \geq 10 \text{ ng/mL}$ ise GNB olasılığı 6 kat artmışken Gram-pozitif bakteriyemi olasılığı 3,64 kat artmakta üreme olmama veya kandidemi olasılığı ise oldukça düşük kalmaktadır. Bu çalışmada elde edilen birçok sonuç bizim çalışmamıza benzerdir, bizim çalışmamızda da en yüksek PCT konsantrasyonları GNB olan hastalarda gözlenmiştir. Yazarların vardığı sonuç bizim çalışmamızda vardığımız sonuca benzer şekilde PCT sonuçlarının özellikle KDİ’lerini dışlamada kullanılabileceğidir. Bizim çalışmamız Oussalah ve

arkadaşlarının elde ettiği sonuçların YBÜ hastalarında da geçerli olabileceğini gösteren bir çalışma niteliğindedir (102).

Yan ST ve arkadaşlarının çalışmasında kan kültüründe üreme olan nozokomiyal pnömoni olguları irdelenmiştir. PCT düzeyi Gram-negatif infeksiyonlarda Gram-pozitif infeksiyonlardan daha yüksek bulunmuştur. PCT'nin GNB'linozokomiyal pnömoniyi Gram-pozitif bakteriyemili pnömoniden ayırmada EAA 0,706 olarak saptanmıştır. PCT'nin 5,4 ng/ml eşik değerinde Gram-negatif infeksiyonlar için spesifitesi %80,3 olarak belirlenmiştir. Yazarlar PCT değerlerinin etkeni tahmin etmede ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da PCT konsantrasyonlarının özellikle GNB olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak GNB'deki PCT ile bakteriyemi olmayan arasında fark saptanırken Gram-pozitif bakteriyemi ile bakteriyemi olmayan arasında fark saptanmamıştır. Yan ST ve arkadaşlarının çalışmasında kan kültürü negatif olgular çalışmaya alınmamıştır (103).

Bassetti M 2015'de yazdığı derlemede bakteriyemik hastalarda PCT'nin rolünü ve infeksiyon etyolojisini tahmin etmede potansiyel kullanımını irdelenmiştir. Bassetti PCT'nin özellikle GNB olan hastalarda daha çok arttığının birçok çalışmada ispatlandığını bildirerek klinik pratikte PCT kullanımı ile ilgili bir algoritma önermiştir. Bu algoritmada dikkat çekici olan bizim çalışmamızdaki PCT eşik değerine (2,18 ng/ml) çok yakın olan 2 ng/ml eşik değerini geçen hastalarda özellikle Gram-negatif etkenleri düşünerek hastaya bu bakterilere yönelik ampirik antibiyotik başlanmasını önermiştir (104).

Hastalardan kan kültürü alınıp alınmayacağına karar vermede PCT kullanımını değerlendiren bir çalışma Van der Geest tarafından yapılmıştır. Van der Geest ve arkadaşı randomize çok merkezli tek kör bir çalışma yapmışlardır. İnfeksiyon şüphesi olan yoğun bakım hastaları PCT kullanılan grup ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış, PCT için serum tüm hastalardan kan kültürü ile aynı anda alınmıştır. PCT grubunda PCT ölçümü $>0,25$ ng/ml ise kan kültürü şişeleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş, $\leq 0,25$ ng/ml ise kültür yapılmamıştır. Kontrol grubunda 288, PCT grubunda 276 hasta yer almıştır. Her iki grup arasında 28 ve 90 günlük mortalite açısından fark saptanmamıştır. Yazarların vardıkları sonuç

şüpheli infeksiyonu olan YBÜ hastalarında kan kültürü alma kararında PCT kullanımının güvenli olduğu ama faydalarının sınırlı olabileceğidir (105).

Tripella tarafından odağı belirlenemeyen ateşle başvuran çocuklarda ciddi bakteriyel infeksiyon veya invaziv bakteriyel infeksiyon olup olmadığını belirlemede PCT'nin tanısal doğruluğunu araştıran çalışmaların sistematik derlemesi yapılmıştır. Toplamda odağı belirsiz ateşle başvuran 7260 çocuğun verileri çalışmaya dahil edilmiştir. 2 farklı eşik değeri için (0,5 ve 2 ng/ml) PCT'nin tanısal performansı analiz edilmiştir. Ciddi bakteriyel infeksiyon menenjit, sepsis, bakteriyemi, üriner infeksiyon, pnömoni, bakteriyel gastroenterit, kemik eklem infeksiyonu gibi hastalık durumlarını kapsarken invaziv bakteriyel infeksiyon daha ciddi infeksiyonlardan oluşan (menenjit, sepsis, bakteriyemi) bir alt grubu işaret etmektedir. İnvaziv bakteriyel infeksiyonu göstermede 0,5 ng/ml eşik değerinde PCT'nin sensitivite ve spesifitesi %82 ve %86 iken, eşik 2 ng/ml olduğunda sırasıyla %61 ve %94 bulunmuştur. Ciddi bakteriyel infeksiyon tanısında PCT'nin performansı daha düşük bulunmuştur. 0,5 ng/ml eşik değerinde sensitivite ve spesifite %55 ve %85 bulunmuş 2 ng/ml de ise sensitivite %30 spesifite %95 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada PCT eşiği olarak kullanılan 2ng/ml değeri bizim çalışmamızda bulduğumuz değer neredeyse aynıdır. Yazarlar 0,5 ve 2 ng/ml eşik değerlerinin çalışmalarda en sık kabul edilen eşik değerler oldukları için bunları seçtiklerini bildirmişlerdir. Yazarların son yorumu şu şekildedir: odağı belirsiz ateşi olan çocuklarda PCT kullanımı özellikle menenjit, bakteriyemi ve sepsis tanısı koymada faydalıdır (106).

Yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen Türkiye'den bir çalışmada SIRS, sepsis veya septik şok özelliği gösteren hastalardan kan kültüründe üreme olanlar PCT ve başka markerlar (N/L oranı, CRP, PCT, neopterin ve pro-adrenomedüllin) açısından kan kültüründe üreme olmayanlarla karşılaştırılmış ve markerların bakteriyemiyi tahmin etmede tanısal değeri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda PCT ile birlikte N/L oranı, CRP, PCT, neopterin ve pro-adrenomedüllin bu hasta grubunda bakteriyemiyi predikte etmede önemsiz bulunmuştur (107).

Shi ve arkadaşlarının YBÜ'de yatan ve ateşi ortaya çıkan hastalarda yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada, PCT ateş ilk ortaya çıktığında ve 6-12 saat sonra (PCT1) bakılmış. Bakteriyemi saptananlarda PCT1 ve PCT değişim oranı

bakteriyemi saptanmayanlara göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur; PCT değişim oranı bakteriyeminin bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır (108).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, YBÜ ortamında, infeksiyon şüphesi olan hastalar ele alındığında, PCT hem bakteriyemi tanısı koymada hem de mortaliteyi öngörmede faydalı bir marker olarak görünmektedir. CRP, beyaz küre sayısı, N/L oranı gibi parameterler bakteriyemi/kandidemi gelişen hastaların tanısında faydasızken ateş ve PCT düzeyleri yararlıdır. GNB olan hastaların PCT düzeyleri daha çok yükselmektedir bu yüzden bakteriyemik ve bakteriyemik olmayanları ayırmak için belirlenen en uygun eşik değeri (2,18 ng/ml), GNB'yi dışlamak için oldukça faydalıdır, daha yüksek değerlerde ise PCT'nin GNB için spesifitesi artar. Üstelik PCT, kan kültürlerinden çok daha erken sonuç alınabilen bir testtir. Gram negatif bakterilerin ampirik antibiyotik tedavisinde kapsanması kararında PCT'nin bu özelliğinden faydalanılabilir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M ve ark. Excess risk of death from intensive care unit—acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clinical infectious diseases* 2006; 42: 1118-1126.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW ve ark. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK ve ark. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016; 193: 259-272.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD ve ark. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama* 2014; 312: 90-92.
5. Poll T, Wiesing WJ. Sepsis and Septic shock: Future Perspectives. In: Bennett JE, Dolin R, MBlaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases Vol 2. 9 Ed.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019: 990-1008.
6. Bates DW, Sands K, Miller E ve ark. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* 1997; 176: 1538-1551.
7. Claridge JA, Golob JF, Jr., Fadlalla AM ve ark. Fever and leukocytosis in critically ill trauma patients: it is not the blood. *Am Surg* 2009; 75: 405-410.
8. Jaimes F, Arango C, Ruiz G ve ark. Predicting bacteremia at the bedside. *Clinical infectious diseases* 2004; 38: 357-362.
9. Bone R, Balk R, Cerra F ve ark. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus

- Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. Chest2009; 136.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC ve ark. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive care medicine2003; 29: 530-538.
 11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW ve ark. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama2016; 315: 801-810.
 12. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. Critical Care and Resuscitation2011; 13: 146.
 13. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC ve ark. Sepsis definitions: time for change. Lancet (London, England)2013; 381: 774.
 14. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NK ve ark. Sepsis: a roadmap for future research. The Lancet infectious diseases2015; 15: 581-614.
 15. Vincent J-L, De Mendonça A, Cantraine F ve ark. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Critical care medicine1998; 26: 1793-1800.
 16. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ ve ark. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama2016; 315: 762-774.
 17. Deutschman CS, Neligan PJ. Evidence-based practice of critical care e-book. Elsevier Health Sciences, 2015
 18. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E ve ark. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. Jama2017; 317: 301-308.
 19. Raith EP, Udy AA, Bailey M ve ark. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. Jama2017; 317: 290-300.
 20. Cheng B, Li Z, Wang J ve ark. Comparison of the performance between sepsis-1 and sepsis-3 in ICUs in China: a retrospective multicenter study. Shock (Augusta, Ga)2017; 48: 301.

21. Driessen RG, van de Poll MC, Mol MF ve ark. The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infectious Diseases*2018; 50: 207-213.
22. Song J-U, Sin CK, Park HK ve ark. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*2018; 22: 28.
23. Rhee C, Kadri SS, Danner RL ve ark. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Critical Care*2016; 20: 89.
24. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*2003; 348: 138-150.
25. Cecconi M, Evans L, Levy M ve ark. Sepsis and septic shock. *Lancet*2018; 392: 75-87.
26. Munford RD. Severe Sepsis and Septic shock In: Kasper DL, Fauci AS, editors. *Harrison's infectious Diseases Vol 1*. 3 Ed. New York: Mc Graw Hill Education 2017: 193-201.
27. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E ve ark. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*2013; 187: 509-517.
28. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet*2012; 380: 756-766.
29. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F ve ark. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical care*2008; 12: 1-9.
30. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine*1999; 341: 586-592.
31. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*2013; 369: 840-851.
32. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP ve ark. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*2018; 34: 139-152.
33. Tang BM, Eslick GD, Craig JC ve ark. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*2007; 7: 210-217.

34. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A ve ark. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*2016; 16: 819-827.
35. Claushuis TAM, van Vught LA, Scicluna BP ve ark. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*2016; 127: 3062-3072.
36. Levi M, Toh CH, Thachil J ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*2009; 145: 24-33.
37. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML ve ark. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*2016; 315: 775-787.
38. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W ve ark. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*2017; 43: 304-377.
39. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care*2011; 1: 37.
40. Timsit J-F, Ruppé E, Barbier F ve ark. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Medicine*2020; 46: 266-284.
41. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G ve ark. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *Jama*2012; 308: 502-511.
42. Ljungström L, Andersson R, Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden—A prospective population-based study. *PloS one*2019; 14: e0225700.
43. 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.
44. Conte AH. Infectious Diseases. In: Hines RL, Marschall K, editors. *Stoelting's Anesthesia and Co-existing Disease Vol 1*. 7 Ed. China: ELSEVIER; 2018: 539-566.
45. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM ve ark. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the

- microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 584-602.
46. Timsit JF, Ruppe E, Barbier F ve ark. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med* 2020; 46: 266-284.
 47. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA ve ark. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction–based blood culture identification and susceptibility testing. *Clinical infectious diseases* 2015; 61: 1071-1080.
 48. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW ve ark. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2016: ciw649.
 49. Faron ML, Buchan BW, Ledebner NA. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for use with positive blood cultures: methodology, performance, and optimization. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55: 3328-3338.
 50. Hogan C, Watz N, Budvytiene I ve ark. Rapid antimicrobial susceptibility testing by VITEK® 2 directly from blood cultures in patients with Gram-negative rod bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2019; 94: 116-121.
 51. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I ve ark. Evaluation of the Accelerate Pheno system for fast identification and antimicrobial susceptibility testing from positive blood cultures in bloodstream infections caused by Gram-negative pathogens. *Journal of clinical microbiology* 2017; 55: 2116-2126.
 52. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K ve ark. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Annals of internal medicine* 2019; 171: 547-554.
 53. Roth A, Wiklund A, Pålsson A ve ark. Reducing blood culture contamination by a simple informational intervention. *Journal of clinical microbiology* 2010; 48: 4552-4558.
 54. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *Jama* 1991; 265: 365-369.
 55. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clinical microbiology and infection* 2012; 18: 934-940.

56. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O ve ark. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*2019; 45: 172-189.
57. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence*2016; 7: 248-251.
58. Orsini J, Mainardi C, Muzylo E ve ark. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res*2012; 4: 371-377.
59. Vincent J-L, Rello J, Marshall J ve ark. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*2009; 302: 2323-2329.
60. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*2016; 7: 267-279.
61. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W ve ark. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*2014; 370: 1198-1208.
62. Corona A, Bertolini G, Lipman J ve ark. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*2010; 65: 1276-1285.
63. Lim S, Choi J, Lee S ve ark. Intensive care unit-acquired blood stream infections: a 5-year retrospective analysis of a single tertiary care hospital in Korea. *Infection*2014; 42: 875-881.
64. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M ve ark. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest*2011; 139: 810-815.
65. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV ve ark. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care*2011; 15: R100.
66. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM ve ark. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical care medicine*2011; 39: 665-670.
67. Van Engelen TS, Wiersinga WJ, Scicluna BP ve ark. Biomarkers in sepsis. *Critical care clinics*2018; 34: 139-152.
68. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Critical care medicine*2009; 37: 2290-2298.

69. Moss SR, Precott HC. Are we getting any better at diagnosing sepsis? In: Deutschman CS, Neligan PJ, editors. Evidence-Based Practice of Critical Care Vol 1. 3 Ed. United States America: ELSEVIER; 2019: 262-269.
70. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open forum infectious diseases*. Vol 4: Oxford University Press; 2017.
71. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM ve ark. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*2013; 13: 426-435.
72. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*2018; 38: 569-581.
73. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M ve ark. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*2016; 63: e61-e111.
74. Simon L, Gauvin F, Amre DK ve ark. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*2004; 39: 206-217.
75. Enocsson H, Sjöwall C, Skogh T ve ark. Interferon- α mediates suppression of C-reactive protein: Explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*2009; 60: 3755-3760.
76. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ ve ark. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Bmj*2005; 331: 26.
77. Ingram PR, Inglis T, Moxon D ve ark. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive care medicine*2010; 36: 528-532.
78. Martini A, Gottin L, Menestrina N ve ark. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *Journal of Infection*2010; 60: 425-430.
79. Pova P, Coelho L, Almeida E ve ark. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clinical microbiology and infection*2005; 11: 101-108.

80. Póvoa P, Coelho L, Almeida E ve ark. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Critical Care*2006; 10: R63.
81. Mimoz O, Edouard A, Samii K ve ark. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive care medicine*1998; 24: 185-188.
82. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E ve ark. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*2008; 32: 726-732.
83. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A ve ark. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Critical Care*. Vol 2: Springer; 1998:P040.
84. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*2014; 34: 263-273.
85. Meisner M, Lohs T, Huettemann E ve ark. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European journal of anaesthesiology*2001; 18: 79-87.
86. Ryu J-A, Yang JH, Lee D ve ark. Clinical usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*2015; 10: e0138150.
87. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*2010; 48: 2325-2329.
88. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B ve ark. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Diseases of the colon & rectum*2013; 56: 475-483.
89. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z ve ark. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*2007; 107: 232-238.
90. Laifer G, Wasner M, Sendi P ve ark. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clinical microbiology and infection*2005; 11: 679-681.
91. Alons IM, Verheul RJ, Kuipers I ve ark. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study. *Brain and behavior*2016; 6: e00545.

92. Castelli G, Pognani C, Cita M ve ark. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva anestesiológica*2006; 72: 69.
93. Yu Y, Li H. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin for early intracranial infection after craniotomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*2017; 50.
94. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F ve ark. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*2010; 375: 463-474.
95. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G ve ark. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PloS one*2017; 12: e0181704.
96. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D ve ark. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*2015; 21: 474-481.
97. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PloS one*2018; 13: e0206527.
98. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Kott M ve ark. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Critical Care*2018; 22: 128.
99. Bassetti M, Russo A, Righi E ve ark. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein to predict blood culture results in ICU patients. *Critical Care*2018; 22: 252.
100. Keçe E, Yaka E, Yılmaz S ve ark. Comparison of diagnostic and prognostic utility of lactate and procalcitonin for sepsis in adult cancer patients presenting to emergency department with systemic inflammatory response syndrome. *Turkish journal of emergency medicine*2016; 16: 1-7.
101. El Haddad H, Chaftari AM, Hachem R ve ark. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*2018; 67: 971-977.

102. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P ve ark. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore)*2015; 94: e1774.
103. Yan ST, Sun LC, Lian R ve ark. Diagnostic and predictive values of procalcitonin in bloodstream infections for nosocomial pneumonia. *Journal of critical care*2018; 44: 424-429.
104. Bassetti M, Russo A, Righi E ve ark. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*2019; 17: 99-105.
105. Van der Geest P, Mohseni M, Nieboer D ve ark. Procalcitonin to guide taking blood cultures in the intensive care unit; a cluster-randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*2017; 23: 86-91.
106. Trippella G, Galli L, De Martino M ve ark. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*2017; 15: 1041-1057.
107. Sen P, Demirdal T, Nemli SA ve ark. Infection markers as predictors of Bacteremia in an Intensive Care Unit: A prospective study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*2018; 34: 1517.
108. Shi Y, Du B, Xu YC ve ark. Early changes of procalcitonin predict bacteremia in patients with intensive care unit-acquired new fever. *Chin Med J (Engl)*2013; 126: 1832-1837.